



(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)



1-0023582

(51)⁷ C07D 401/10; A61K 31/4725; A61P
35/00; A61P 37/00; C07D 207/30;
C07D 207/44; C07D 471/04; C07D
213/02; C07D 215/14; C07D 217/04;
C07D 217/12; A61K 31/437; C07D
209/04

(13) B

(21) 1-2014-02451

(22) 22/07/2014

(30) 13/57258 23/07/2013 FR

(45) 27/04/2020 385

(43) 26/01/2015 322A

(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35, rue de Verdun, 92284 Suresnes Cedex, France

2. VERNALIS (R&D) Ltd (GB)

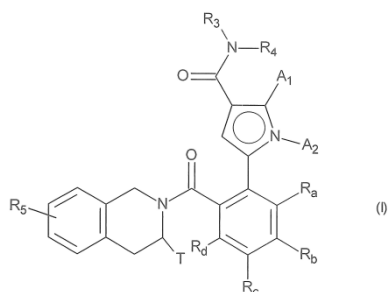
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United Kingdom

(72) Arnaud LE TIRAN (FR); Thierry LE DIGUARHER (FR); Jérôme-Benoît STARCK (FR); Jean-Michel HENLIN (FR); Anne-Françoise GUILLOUZIC (FR); Guillaume DE NANTEUIL (FR); Oliver GENESTE (FR); Imre FEJES (HU); Janos TATAI (HU); Miklos NYERGES (HU); James Edward Paul DAVIDSON (GB); James Brooke MURRAY (NZ); I-Jen CHEN (GB); Didier DURAND (FR)

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) HỢP CHẤT PYROL, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ, HỖN HỢP VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất pyrol, quy trình điều chế và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các hợp chất của sáng chế có các đặc tính được lý rất có giá trị trong lĩnh vực về sự chết rụng tế bào và ung thư học.

Sự chết rụng tế bào, hoặc sự chết tế bào được lập trình, là một 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 rụng tế bào 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 rụng tế bào rất phức tạp và bao gồm sự hoạt hóa hoặc sự ức chế 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 rụng tế bào có liên quan đến một số bệnh lý. Sự chết rụng tế bào 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 rụng tế bào 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 rụng tế bào là một trong những dấu hiệu kiểu hình của bệnh ung thư (Hanahan D. et al., Cell 2000, 100, 57-70).

Các protein chống chết rụng tế bào 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

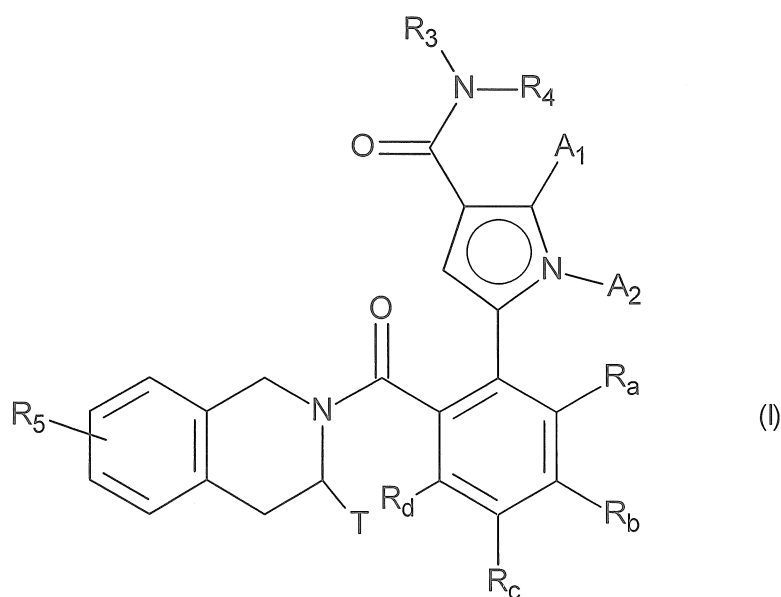
liệt, bệnh bạch cầu lym pho mãn tính, u lym pho thể nang, u tủy, v.v. Sự biểu hiện quá mức của các protein chống chết rụng thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến sự tạo u, đến sự kháng hóa trị và đến sự chẩn đoán lâm sàng của bệnh nhân mắc bệnh ung thư. Do đó, tồn tại nhu cầu điều trị đối với các hợp chất ức chế hoạt động chống chết rụng tế bào của các protein họ Bcl-2.

Ngoài việc có tính mới, các hợp chất của sáng chế có các tính chất dẫn đến chết rụng tế bào cho phép sử dụng chúng trong các bệnh lý liên quan đến sự sai hỏng trong quá trình chết rụng tế bào, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư, 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 xuất hợp chất pyrol có các tính chất dẫn đến chết rụng tế bào cho phép sử dụng chúng trong các bệnh lý liên quan đến sự sai hỏng trong quá trình chết rụng tế bào, ví dụ, trong điều trị bệnh ung thư, 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:

- ◆ A_1 và A_2 , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm xycloalkyl,
- ◆ T là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bởi từ một đến ba nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_4) alkyl- NR_1R_2 , hoặc nhóm (C_1-C_4) alkyl- OR_6 ,
- ◆ R_1 và R_2 , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl group mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành 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 nửa phân tử alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các nhóm trước đó, hoặc của các phần tử thế có thể của chúng, có thể bị đơtêri hóa,
- ◆ R_4 là nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các nhóm trước đó, hoặc của các phần tử thế có thể của chúng, có thể bị đơtêri hóa,
- ◆ R_5 là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc 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, đại diện cho nhóm R_7 , là 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, -

NR₇R₇', nitro, R₇-CO-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, NR₇R₇'-CO-(C₀-C₆)alkyl-, NR₇R₇'-CO-(C₀-C₆)alkyl-O-, R₇-SO₂-NH-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-NH-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-O-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, nhóm heteroxycloalkyl, hoặc các phần tử thể của một trong các cặp (R_a,R_b), (R_b,R_c) hoặc (R_c,R_d) tạo với các nguyên tử cacbon mang chúng thành một vòng có từ 5 đến 7 cạnh, vòng này có thể chứa từ 1 đến 2 dị tố được chọn từ oxy và lưu huỳnh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của vòng được xác định ở trên có thể bị đơteri hóa hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ◆ R₇ và R₇', độc lập với nhau, là hydro, 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 aryl hoặc heteroaryl, hoặc R₇ và R₇', cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành một dị vòng chứa từ 5 đến 7 cạnh,

được hiểu là:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, 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 nửa phân tử là thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm cả nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng, nhóm không thơm, nhóm thuộc vòng cacbon chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng, nhóm không thơm, nhóm ngưng tụ hoặc vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế được xác định và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₃-

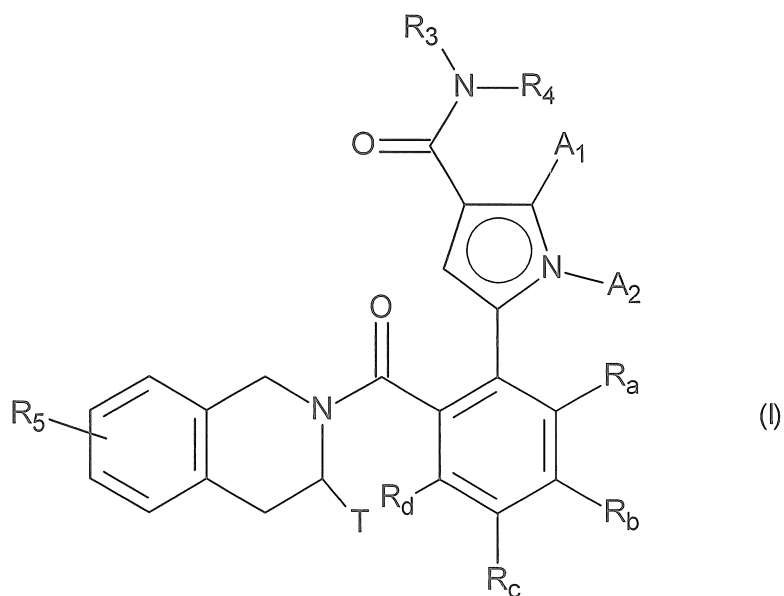
C_6)spiro, nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C_1-C_6) alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit ở vị trí thích hợp), nitro, xyano, $-COOR'$, $-OCOR'$, $NR'R''$, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C_1-C_6) alkylsulphonyl, halogen, aryl được thế tùy ý, heteroaryl, aryloxy, arylthio, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl, được hiểu là R' và R'' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,

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.

Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất pyrrol 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:

- ◆ A_1 và A_2 , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm xycloalkyl,
- ◆ T là nguyên tử hydro, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh tùy ý được thế bởi từ một đến ba nguyên tử halogen, nhóm (C_1-C_4) alkyl- NR_1R_2 , hoặc nhóm (C_1-C_4) alkyl- OR_6 ,
- ◆ R_1 và R_2 , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl group mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành 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 nửa phân tử alkyl là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc nhóm heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các nhóm trước đó, hoặc của các phần tử thế có thể của chúng, có thể bị đơtêri hóa,
- ◆ R_4 là nhóm aryl, nhóm heteroaryl, nhóm xycloalkyl hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các nhóm trước đó, hoặc của các phần tử thế có thể của chúng, có thể bị đơtêri hóa,
- ◆ R_5 là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc 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, đại diện cho nhóm R_7 , là 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, -

NR₇R₇', nitro, R₇-CO-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, NR₇R₇'-CO-(C₀-C₆)alkyl-, NR₇R₇'-CO-(C₀-C₆)alkyl-O-, R₇-SO₂-NH-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-NH-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-O-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, nhóm heteroxycloalkyl, hoặc các phần tử thể của một trong các cặp (R_a,R_b), (R_b,R_c) hoặc (R_c,R_d) tạo với các nguyên tử cacbon mang chúng thành một vòng có từ 5 đến 7 cạnh, vòng này có thể chứa từ 1 đến 2 dị tố được chọn từ oxy và lưu huỳnh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của vòng được xác định ở trên có thể bị đơtêri hóa hoặc được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ halogen và nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ♦ R₇ và R₇', độc lập với nhau, là hydro, 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 aryl hoặc heteroaryl, hoặc R₇ và R₇', cùng với nguyên tử nitơ mang chúng, tạo thành một dị vòng chứa từ 5 đến 7 cạnh.

được hiểu là:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, 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 nửa phân tử là thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm cả nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng, nhóm không thơm, nhóm thuộc vòng cacbon chứa từ 3 đến 10 cạnh,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng, nhóm không thơm, nhóm ngưng tụ hoặc vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế được xác định và các nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl và alkoxy có thể được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₃-C₆)spiro, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₁-

C_6)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit ở vị trí thích hợp), nitro, xyano, $-COOR'$, $-OCOR'$, $NR'R''$, (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C_1-C_6) alkylsulphonyl, halogen, aryl được thế tùy ý, heteroaryl, aryloxy, arylthio, xycloalkyl, heteroxycloalkyl được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen hoặc nhóm alkyl, được hiểu là R' và R'' , độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý,

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.

Trong số các axit được dụng có thể kể 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 số các bazơ được dụng có thể kể đến, mà không bao hàm giới hạn bất kỳ, natri hydroxit, kali hydroxit, trietylamin, tert-butylamin v.v.

Thuận lợi, nếu A_1 là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

Hơn nữa, tốt hơn là, A_2 là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bởi một nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, $NR'R''$ và morpholin.

Trong một phương án khác của sáng chế, A_2 là nhóm (C_1-C_6) polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm xyclopropyl.

Thậm chí tốt hơn nữa, A_1 và A_2 đều là nhóm methyl.

Trong một phương án ưu tiên của sáng chế, T là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh. Trong một phương án ưu tiên khác, T là nhóm $alkyl(C_1-C_4)-NR_1R_2$, và cụ thể hơn là nhóm $alkyl(C_1-C_4)-NR_1R_2$ trong đó R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nito mang chúng tạo thành một heteroxycloalkyl.

Trong các hợp chất ưu tiên của sáng chế, T là nhóm methyl, aminomethyl, (morpholin-4-yl)methyl, (4-methylpiperazin-1-yl)methyl, 2-(morpholin-4-yl)ethyl, [2-(morpholin-4-yl)etoxy]methyl, hydroxymethyl, [2-(dimethylamino)etoxy]methyl, hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmethyl, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmethyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl hoặc triflomethyl. Thậm chí tốt hơn nữa, T là nhóm (morpholin-4-yl)methyl, methyl hoặc 3-(morpholin-4-yl)propyl.

Tốt hơn, R_a và R_d mỗi nhóm là một nguyên tử hydro và (R_b, R_c), cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng, tạo thành nhóm 1,3-dioxolan hoặc nhóm 1,4-dioxan; hoặc R_a , R_c và R_d mỗi nhóm là một nguyên tử hydro và R_b là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen hoặc nhóm metoxy. Thậm chí tốt hơn nữa, R_a và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro và (R_b, R_c), cùng với các nguyên tử cacbon mang chúng, tạo thành nhóm 1,3-dioxolan; hoặc R_a , R_c và R_d , mỗi nhóm là nguyên tử hydro và R_b là nguyên tử halogen, tốt hơn là nguyên tử clo hoặc flo.

Trong một phương án khác của sáng chế, R_a và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro, R_b là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen và R_c là nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc: R_a và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro, R_b là nhóm hydroxy hoặc metoxy và R_c là nguyên tử halogen.

Ngoài ra, thuận lợi nếu, R_a , R_b và R_d , mỗi nhóm là nguyên tử hydro và R_c là nhóm được chọn từ R_7 -CO-NH-(C_0 - C_6)alkyl-, R_7 -SO₂-NH-(C_0 - C_6)alkyl-, R_7 -NH-CO-NH-(C_0 - C_6)alkyl- và R_7 -O-CO-NH-(C_0 - C_6)alkyl-. Đối với những hợp chất cụ thể này, R_3 tốt hơn là nhóm (C_1 - C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm heteroaryl tùy ý được thế bởi nhóm (C_1 - C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và R_4 là nhóm 4-hydroxyphenyl. Thậm chí tốt hơn nữa, R_3 là nhóm methyl.

Các nhóm R_4 được ưu tiên là: phenyl; 4-hydroxyphenyl; 3-fluoro-4-hydroxyphenyl; 2-hydroxypyrimidin; 3-hydroxypyridin. Thậm chí tốt hơn nữa, R_4 là nhóm 4-hydroxyphenyl.

Trong các hợp chất được ưu tiên của sáng chế, R_3 là nhóm (C_1 - C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh (tốt hơn là methyl), aryl hoặc heteroaryl, tất cả được thế tùy ý.

Các nhóm aryl và heteroaryl đặc biệt được ưu tiên hơn. Cuối cùng, R₃ tốt hơn là nhóm được chọn từ phenyl, 1H-pyrazol, 1H-indol, 1H-indazol, pyridin, pyrimidin, 1H-pyrol[2,3-b]pyridin, 2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin, 1H-benzimidazol, 1H-pyrol, 1H-pyrol[2,3-c]pyridin, 1H-pyrol[3,2-b]pyridin, 5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin, thiophen, pyrazin, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, 1,2-oxazol, và 1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, các nhóm này tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, xyano, xyclopropyl, oxetan, tetrahydrofuran, -CO-O-CH₃, tridoterimetyl, 2-(morpholin-4-yl)etyl và 2-(morpholin-4-yl)etoxy. Tốt hơn nữa, R₃ là nhóm 1-metyl-1H-pyrazol-4-yl, pyridin-4-yl, 1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl, 5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl, 1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl, 5-xyano-2-metyl-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-yl.

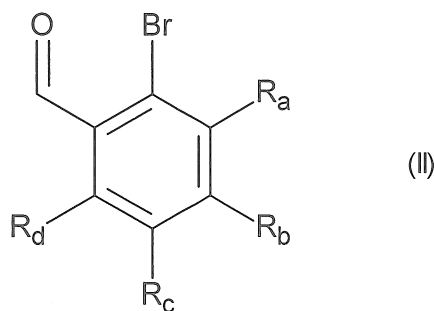
Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế nằm trong nhóm sau:

- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 5-(5-clo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}}phenyl)-N-[5-xyano-2-metyl-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

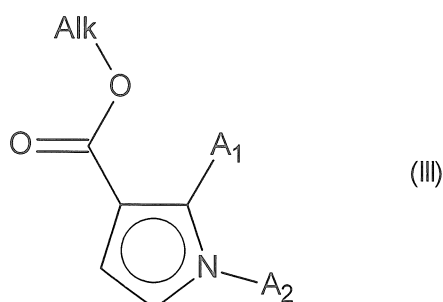
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng.

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



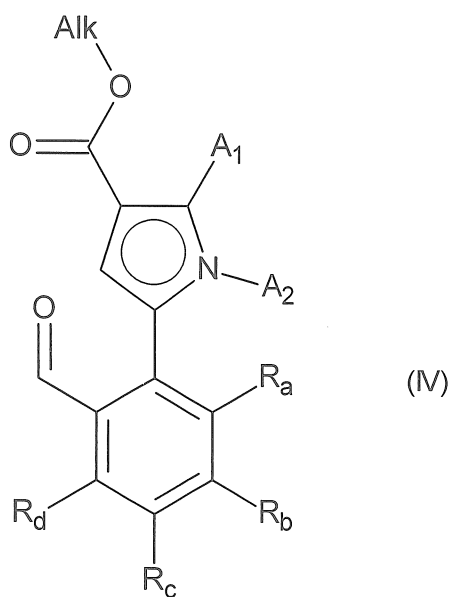
trong đó R_a , R_b , R_c và R_d như được xác định trong công thức (I),

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



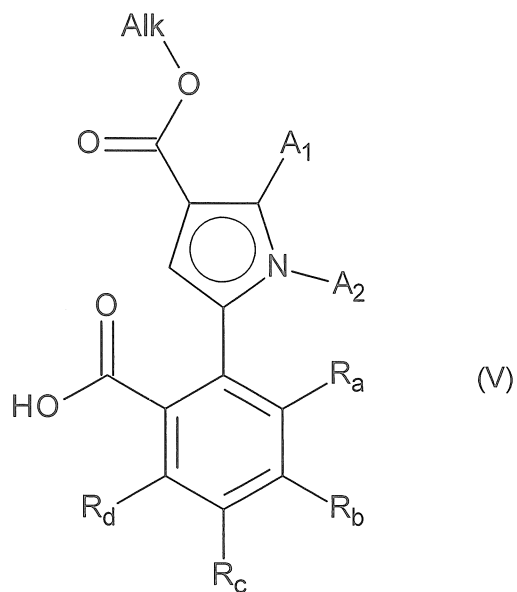
trong đó các nhóm A_1 và A_2 như được xác định trong công thức (I) và Alk là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

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



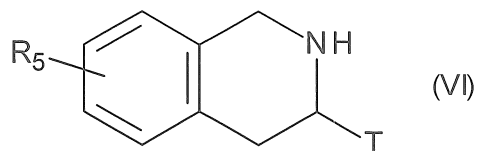
trong đó A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c và R_d như được xác định trong công thức (I) và Alk như được xác định ở trên,

nhóm chức aldehyt của hợp chất có công thức (IV) được oxy hóa thành axit cacboxylic để tạo ra hợp chất có công thức (V):



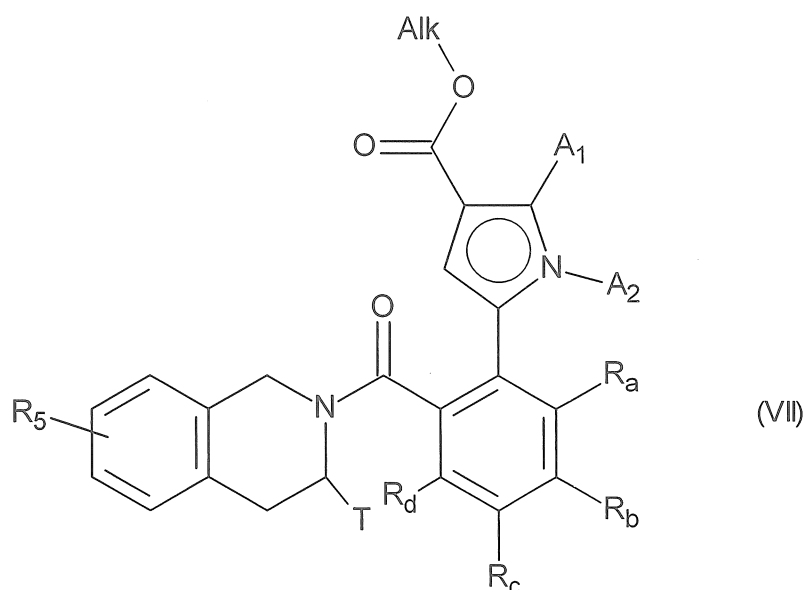
trong đó A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c và R_d như được xác định trong công thức (I) và Alk như được xác định ở trên,

hợp chất có công thức (V) được 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 tạo ra hợp chất có công thức (VII):



trong đó A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , T và R_5 như được xác định trong công thức (I) và Alk như được xác định ở trên,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (VII) bị thủy phân để tạo thành axit cacboxylic hoặc cacboxylat tương ứng, chất này có thể được chuyển hóa thành một dẫn xuất axit như là axyl clorua hoặc anhydrit tương ứng trước khi được liên hợp với amin NHR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 có nghĩa giống như trong công thức (I), để tạo ra hợp chất có công thức (I),

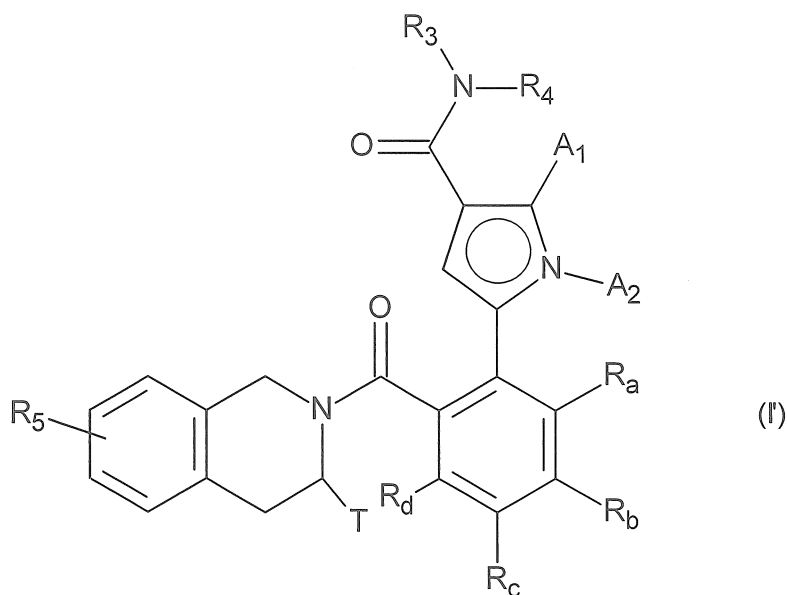
hợp chất có công thức (I) có thể được tinh chế theo một kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và được tách tùy ý thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino, và các nhóm tương tự) của chất phản ứng hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được loại bỏ 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 một nhóm chứa hydroxy, nhóm còn lại trước đó có thể được đưa vào phản ứng bảo vệ trước bất kỳ sự liên kết với axit cacboxylic được tạo ra từ hợp chất có công thức (VII), hoặc với một dẫn xuất axit tương ứng của nó, hợp chất được bảo vệ tạo thành có công

thức (I) sau đó được trải qua phản ứng loại bảo vệ và sau đó tùy ý được chuyển hóa thành một trong các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng.

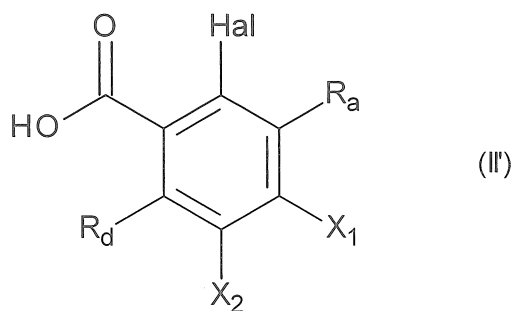
Sáng chế cũng đề cập đến một quy trình thay thế khác để điều chế hợp chất có công thức (I'), hợp chất này là trường hợp cụ thể của hợp chất có công thức (I) như được định nghĩa ở trên:



trong đó:

- A₁, A₂, R_a, R_d, R₃, R₄, T và R₅ như được xác định trong công thức (I),
- R_b và R_c sao cho một nhóm là hydro và nhóm kia là nhóm được chọn từ R₇-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-SO₂-NH-(C₀-C₆)alkyl-, R₇-NH-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl- và R₇-O-CO-NH-(C₀-C₆)alkyl-,

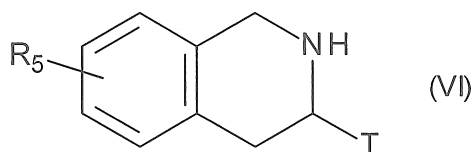
hợp chất có công thức (I') được điều chế theo quy trình sử dụng hợp chất có công thức (II') làm nguyên liệu ban đầu:



trong đó:

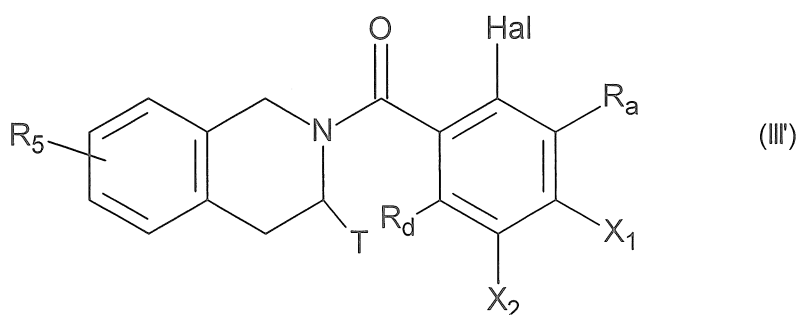
- R_a và R_d như được xác định trong công thức (I),
- Hal là nguyên tử halogen,
- X_1 và X_2 sao cho một nhóm là nhóm $(C_0-C_6)alkyl-NH_2$ trong khi nhóm kia là nguyên tử hydro,

hợp chất có công thức (II') sau đó được 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 (III'):

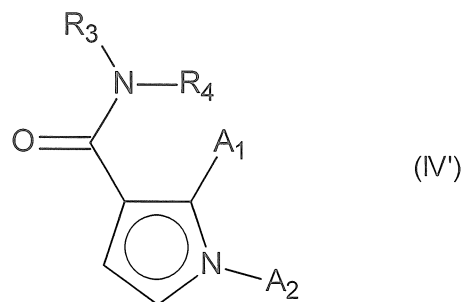


trong đó:

- R_a , R_d , T và R_5 như được xác định trong công thức (I),
- Hal là nguyên tử halogen,

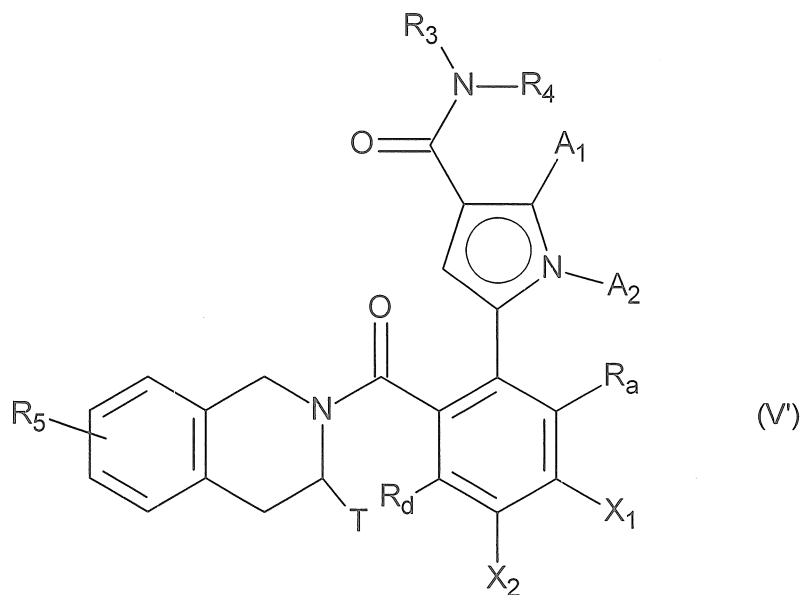
- X_1 và X_2 sao cho một nhóm là nhóm $(C_0-C_6)\text{alkyl-NH}_2$ trong khi nhóm kia là nguyên tử hydro,

hợp chất có công thức (III') được tham gia vào phản ứng Heck, trong môi trường nước hoặc hữu cơ, với sự có mặt của chất xúc tác paladi, bazơ, phosphin và hợp chất có công thức (IV'):



trong đó A_1 , A_2 , R_3 và R_4 như được xác định trong công thức (I),

để tạo ra hợp chất có công thức (V'):



trong đó:

- A_1 , A_2 , R_a , R_d , R_3 , R_4 , T và R_5 như được xác định trong công thức (I),
- X_1 và X_2 sao cho một nhóm là nhóm $(C_0-C_6)\text{alkyl-NH}_2$ trong khi nhóm kia là nguyên tử hydro,

hợp chất có công thức (V') sau đó được đưa vào phản ứng axyl hóa hoặc sulphonyl hóa để tạo thành hợp chất có công thức (I'),

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

được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino và các nhóm tương tự) của chất phản ứng hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được loại bỏ theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

Các hợp chất có công thức (II), (III), (II'), (IV'), (VI) và amin NHR_3R_4 đều có sẵn trên thị trường hoặc có thể được tạo ra bởi người có trình độ trung bình trong 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 về các hợp chất của sáng chế cho thấy chúng có các tính chất dẫn đến sự chết rụng tế bào. Khả năng kích hoạt quá trình chết rụng tế bào trong các tế bào ung thư có lợi ích quan trọng về trị liệu trong việc điều trị các bệnh ung thư, các bệnh tự miễn dịch và cá bệnh thuộc hệ thống miễn dịch.

Đặc biệt hơn, các hợp chất theo sáng chế sẽ hữu dụng trong việc điều trị các bệnh ung thư kháng hóa chất hoặc kháng phóng xạ, và trong các bệnh về 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 bao gồm giới hạn bất kỳ, 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, khối u ác tính, các bệnh về 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 u lympho không-Hodgkin, có thể kể đến ưu tiên hơn nữa là u

lympho thể nang, u lympho tế bào vỏ, khuếch tán lớn tế bào lympho B, u lympho loại tế bào 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 cụ thể hơn là các dược phẩm thích hợp dùng 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 đường dùng 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 mỗi 24 giờ theo một hoặc nhiều lần dùng thuốc.

Hơn nữa, 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 proteasome, 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 để sử dụng trong sản xuất thuốc điều trị bệnh ung thư.

Các hợp chất của sáng chế cũng có thể được sử dụng kết hợp với phương pháp điều trị bằng tia X trong điều trị bệnh ung thư.

Cuối cùng, các hợp chất của 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 có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng.

Các mảnh kháng thể có thể được hiểu là các mảnh loại Fv, scFv, Fab, F(ab')₂, F(ab'), scFv-Fc hoặc các diabodies, 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 như là tiêu hóa bởi các enzym, chẳng hạn như pepsin hoặc papain, và/hoặc bằng cách phân cắt các cầu disulfid bằng cách khử hóa học. Theo cách khác, các mảnh kháng thể trong sáng chế có thể thu được bằng các kỹ thuật tái tổ hợp di truyền tương tự như thể được biết đến bởi những người có trình độ trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật hoặc nếu không bằng cách tổng hợp peptit theo phương pháp, ví dụ, tổng hợp peptit tự động chẳng hạn như những phương pháp tổng hợp được cung cấp bởi công ty Applied Biosystems, v.v.

Các protein giàn giáo có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu theo nghĩa là một protein có chứa hoặc không chứa một nếp globulin miễn dịch và tạo ra khả năng liên kết tương tự như một kháng thể đơn dòng. Chuyên gia trong lĩnh vực kỹ thuật biết làm thế nào để chọn lựa giàn giáo protein. Cụ thể hơn, người ta biết rằng, để được lựa chọn, một giàn giáo như vậy phải hiển 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 (chẳng hạn, ví dụ, 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, mà không bao gồm giới hạn, một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có fibronectin và ưu tiên 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 bọ cạp, côn trùng, cây trồng hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein nitric oxit synthaza thuộc tế bào thần kinh (Protein inhibitor of neuronal nitric oxide synthase - PIN).

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

Quy trình điều chế 1: Axit 4-Clo-2-[4-(etoxycacbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Bước A: Etyl 1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung 2,61g (65,3mmol) natri hydrit (NaH) 60%, theo 3 phần, vào dung dịch chứa 10g etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat (65,3mmol) và 8,95mL (130,6mmol) metyl iodua trong 70mL dimetylformamit ở nhiệt độ 0°C. Mẻ hỗn hợp này sau đó được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng này được thủy phân bằng cách bổ sung 420mL nước đá lạnh. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với etyl axetat, được rửa lần lượt bằng dung dịch nước axit clohydric (HCl) 0,1M, dung dịch nước LiCl bão hòa và sau đó là nước muối. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO₄, được lọc, được cô cạn đến khô và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (gradien ete dầu mỏ/AcOEt).

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 6,65 (d, 1H pyrol); 6,3 (1d, 1H pyrol); 4,1 (1q, 2H, OCH₂CH₃); 3,5 (s, 3H N-pyrol); 2,4 (s, 3H pyrol); 1,5 (1t, 3H OCH₂CH₃)

IR: ν: >C=O: 1688 cm⁻¹; ν: C-O-C: 1172 cm⁻¹

Bước B: Etyl 5-(5-clo-2-formylphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung lần lượt 15,2g 2-brom-4-clobenzaldehyt (69mmol), 12,3g kali axetat (125,6mmol) vào dung dịch chứa 10,5g hợp chất thu được ở Bước A (62,8mmol) trong 65mL N,N-dimetylaxetamit và mẻ hỗn hợp này được khuấy trong argon trong 20 phút. Sau đó bổ sung vào đó 2,2g chất xúc tác paladi PdCl₂(PPh₃)₂ (3,14mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở nhiệt độ 130°C qua đêm. Hỗn hợp được quay trở lại nhiệt độ phòng và sau đó được pha loãng bằng diclometan. Than động vật được bổ sung (2g cho mỗi gam sản phẩm) và mẻ hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc. Pha hữu cơ sau đó được rửa với nước, được sấy khô trên MgSO₄ và được cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách đó được

tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (gradien ete dầu mỏ/AcOEt). Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 9,8 (s, 1H, formyl); 7,91-7,69-7,61 (d, 3H, thơm Hs); 6,5 (s, 1H pyrol); 4,2 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,4 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-pyrol}$); 2,55 (s, 3H pyrol); 1,28 (t, 3H, OCH_2CH_3)

Bước C: Axit 4-clo-2-[4-(etoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Một dung dịch được chuẩn bị chứa 12,85g hợp chất thu được trong Bước B (42mmol) và 35,7mL (336mmol) 2-metyl-2-buten trong hỗn hợp chứa 20mL axeton và 20mL tetrahydrofuran. Bổ sung vào đó, từng giọt, 200mL dung dịch nước chứa hỗn hợp của 13,3g natri clorit (NaClO_2) (147mmol) và 14,5g natri hydro phosphat (NaHPO_4) (105mmol). Mẻ hỗn hợp này sau đó được khuấy mạnh ở nhiệt độ phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn để loại bỏ axeton. Etyl axetat được bổ sung vào, và pha hữu cơ được rửa với nước, được sấy khô trên MgSO_4 và sau đó được cô cạn đến khô. Phần cặn sau đó được đưa vào một lượng tối thiểu etyl ete. Chất rắn sau đó được lọc ra, được rửa bằng ete và sau đó được sấy khô trong chân không ở nhiệt độ 40°C qua đêm. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn, sản phẩm này được sử dụng tiếp theo mà không cần phải tinh chế.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 13 (m, 1H COOH); 7,85-7,6-7,41(d,dd, wd, 3H, thơm Hs); 6,3 (s, 1H, H pyrol); 4,15 (q, 2H, OCH_2CH_3); 3,25 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-N-pyrol}$); 2,5 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-pyrol}$); 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3)

IR: ν : -OH : $3100\text{-}2500\text{ cm}^{-1}$ axit; ν : >C=O : 1681 cm^{-1} este + axit

Quy trình điều chế 2: Axit 2-[4-(etoxycarbonyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế, một mặt, etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat được sử dụng trong bước A bằng etyl 1H-pyrol-3-cacboxylat và, mặt khác, 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong Bước B bằng 2-brom-benzaldehyt.

Quy trình điều chế 3: Axit 4-clo-2-[4-(etoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat được sử dụng trong bước A bằng etyl 1H-pyrol-3-cacboxylat.

Quy trình điều chế 4: Axit 6-[4-(etoxycacbonyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế, một mặt, etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat được sử dụng trong bước A bằng etyl 1H-pyrol-3-cacboxylat và, mặt khác, 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

IR: ν : -OH: 3500-2300 cm^{-1} axit; ν : >C=O : 1688-1670 cm^{-1} este + axit

Quy trình điều chế 5: Axit 4-clo-2-[4-(etoxycacbonyl)-1-etyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế bước A, một mặt, etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng etyl 1H-pyrol-3-cacboxylat và, mặt khác, metyl iodua bằng etyl iodua (xem quy trình được mô tả trong Patent số US 6,258,805 B1).

Quy trình điều chế 6: Axit 4-clo-2-[1-xyclopropyl-4-(etoxycacbonyl)-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A, một mặt, etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng etyl 1H-pyrol-3-cacboxylat và, mặt khác, metyl iodua bằng axit xyclopropylboronic (xem quy trình được mô tả trong tài liệu Bénard S. et al, Journal of Organic Chemistry 73(16), 6441-6444, 2008).

Quy trình điều chế 7: Axit 4-clo-2-[4-(etoxycacbonyl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A, một mặt, etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng etyl 1H-pyrol-3-cacboxylat và, mặt khác, metyl iodua bằng isopropyl iodua (xem quy trình được mô tả trong tài liệu Okada E. et al, Heterocycles 34(7), 1435-1441, 1992).

Quy trình điều chế 8: Axit 4-flo-2-[4-(metoxycacbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế, trong bước A, etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-4-flobenzaldehyt.

IR: ν : -OH: 2727-2379 cm^{-1} axit ; ν : >C=O : 1687 cm^{-1}

Quy trình điều chế 9: Axit 6-{1-[2-(benzyloxy)Etyl]-4-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Bước A: Etyl 1-[2-(benzyloxy)etyl]-2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat

Quy trình này được thực hiện giống như bước A của quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế metyl iodua được sử dụng làm tác nhân alkyl hóa bằng benzyl 2-brometyl etc.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,32 (t, 2H, Hs thơm, H meta benzyl etc); 7,3 (t, 1H, H thơm, H para benzyl etc); 7,23 (d, 2H, Hs thơm, H ortho benzyl etc); 6,72 (d, 1H, H- pyrol); 6,35 (d, 1H, H- pyrol); 4,48 (s, 2H, Hs béo, O- CH_2 -Ph); 4,15 (q, 2H, Hs béo, O- CH_2 - CH_3); 4,1 (t, 2H, Hs béo, CH_2 -O- CH_2 -Ph); 3,7 (t, 2H, Hs béo, CH_2 - CH_2 -O- CH_2 -Ph); 2,45 (s, 3H, CH_3 - pyrol); 1,25 (t, 3H, Hs béo, O- CH_2 - CH_3)

IR: ν : >C=O : 1689 cm^{-1}

Bước B: Axit 6-{1-[2-(Benzyloxy)etyl]-4-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện theo quy trình ở các bước B và C của quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

¹H NMR: δ (400 MHz; dms_o-d₆; 300K): 7,35 (s, 1H, H thơm, H benzodioxol); 7,30 (m, 3H, Hs thơm, H benzyl ete); 7,25 (s, 1H, H thơm, H benzodioxol); 7,10 (d, 2H, Hs thơm, H ortho benzyl ete); 12,55 (s rộng, 1H, COOH); 6,75 (s, 1H, H- pyrol); 6,15 (s rộng, 2H, Hs béo, O-CH₂-O); 4,30 (s, 2H, Hs béo, O-CH₂-Ph); 4,15 (q, 2H, Hs béo, O-CH₂-CH₃); 3,9 (m, 2H, Hs béo, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 3,40 (t, 2H, Hs béo, CH₂-CH₂-O-CH₂-Ph); 2,50 (s, 3H, CH₃- pyrol); 1,25 (t, 3H, Hs béo, O-CH₂-CH₃)

IR: ν : -OH: 3200-2300 cm⁻¹ axit ; ν : >C=O: 1687 cm⁻¹ axit

Quy trình điều chế 10: Axit 2-{1-[3-(Benzyloxy)propyl]-4-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-4-flobenzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 9, bằng cách thay thế benzyl 2-brometyl ete được sử dụng trong bước A bằng benzyl 3-brompropyl ete và 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-4-flobenzaldehyt.

IR: ν : -OH: 3200-2305 cm⁻¹ axit; ν : >C=O: 1690 cm⁻¹ axit

Quy trình điều chế 11: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

Quy trình điều chế 12: Axit 4-Metoxy-2-[4-(metoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế ethyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat được sử dụng trong bước A bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-4-metoxybenzaldehyt.

IR: ν : -OH: 3000-2500 cm^{-1} axit; ν : >C=O : 1693 + 1670 cm^{-1} axit + este

Quy trình điều chế 13: Axit 7-[4-(Metoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A ethyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 7-brom-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-carbaldehyt.

IR: ν : -OH: 3100-2500 cm^{-1} axit; ν : >C=O : 1690 + 1674 cm^{-1} axit + este

Quy trình điều chế 14: Axit 4-Flo-5-metoxy-2-[4-(metoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A ethyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-4-flo-5-metoxybenzaldehyt.

Quy trình điều chế 15: Axit 4-Flo-5-hydroxy-2-[4-(metoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A ethyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-

cacboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-4-flo-5-hydroxy-benzaldehyt.

Quy trình điều chế 16: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-metyl-5-triflometyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng etyl 2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

Quy trình điều chế 17: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-etyl-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 11, bằng cách thay thế metyl iodua bằng etyl iodua (xem quy trình được mô tả trong US 6,258,805 B1).

Quy trình điều chế 18: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Bước A: Etyl 1-metyl-2-(triflometyl)pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung etyl 4,4,4-triflo-3-oxo-butanoat (29mL, 0,219mmol) vào metylamin (dung dịch 40% trong nước) (50mL, 0,580mmol) được làm lạnh đến 10°C; chất kết tủa màu trắng tạo thành. Bổ sung từng giọt 1,2-Dibrometyl axetat (được điều chế theo Molecules, 16, 9368-9385; 2011). Bình phản ứng sau đó được bịt kín và gia nhiệt ở 70°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội, sau đó được chiết bằng etyl axetat, được sấy khô trên natri sulphat (Na₂SO₄) và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm chất rửa giải. Hợp chất mong muốn thu được ở dạng tinh thể.

¹H NMR (400 MHz, dmsO-d₆) δ ppm: 7,11 (d, 1 H), 6,52 (d, 1 H), 4,21 (quad, 2 H), 3,8 (s, 3 H), 1,27 (t, 3 H)

^{19}F NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: -53,9

IR (ATR) cm^{-1} : 3145 + 3128 ν -CH, 1711 ν >C=O, 1183 + 1117 + 1078 ν -CF $_3$

Bước B: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-metyl-5-(triflometyl)-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình được thực hiện giống như quy trình được mô tả trong các bước B và C của quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

Quy trình điều chế 19: Axit 6-[1-(2-Benzyloxyetyl)-4-etoxycacbonyl-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Bước A: Etyl 1-(2-benzyloxyetyl)-2-metyl-pyrol-3-cacboxylat

Hòa tan etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat (10g, 65,3mmol) trong 100mL dimetylformamit dưới dòng khí argon được làm lạnh đến 0°C, và sau đó 2-brometoxymetylbenzen (28,1g, 130,6mmol) được bổ sung vào tất cả trong một lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy. Sau đó bổ sung, ở 0°C, trong ba lần, NaH (1,72g, 71,83mmol) trong khoảng thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút ở 0°C, và sau đó trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó hỗn hợp này được rót vào trong chậu nước đá và được chiết 3 lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa 3 lần bằng dung dịch nước lithi clorua bão hòa, được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần cặn thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 7,32 (t, 2 H), 7,3 (t, 1 H), 7,23 (d, 2 H), 6,72 (d, 1 H), 6,35 (d, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,15 (quad., 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,7 (t, 2 H), 2,45 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1689 ν -C=O

Bước B: Etyl 1-(2-benzyloxyetyl)-5-(6-formyl-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-metyl-pyrol-3-cacboxylat

Quy trình này được thực hiện giống như bước B của quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 9,5 (s, 1 H), 7,3 (s, 1 H), 7,25 (m, 3 H), 7,05 (m, 2 H), 7 (s, 1 H), 6,4 (s, 1 H), 6,2 (bs, 2 H), 4,25 (s, 2 H), 4,2 (quad., 2 H), 4,05 (m, 2 H), 3,4 (m, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Bước C: Axit 6-[1-(2-Benzyloxyetyl)-4-etoxycacbonyl-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như bước C của quy trình điều chế 1.

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 12,55 (bs, 1 H), 7,35 (s, 1 H), 7,3 (m, 3 H), 7,2 (m, 3 H), 6,75 (s, 1 H), 6,15 (s, 2 H), 4,3 (s, 2 H), 4,15 (quad., 2 H), 3,9 (m, 2 H), 3,4 (t, 2 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3200-2300 ν -OH, 1687 (+ vai) ν -C=O axit cacboxylic + este liên hợp

Quy trình điều chế 20: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-etyl-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 11, bằng cách thay thế metyl iodua bằng etyl iodua.

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 12,49 (bs, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 6,89 (s, 1 H), 6,17 (s, 2 H), 6,13 (s, 1 H), 4,15 (quad, 2 H), 3,69 (quad, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H), 1,01 (t, 3 H)

Quy trình điều chế 21: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-(2-floetyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 11, bằng cách thay thế methyl iodua bằng 1-brom-2-floetan.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300K) δ ppm: 12,53 (bs, 1 H), 7,34 (s, 1 H), 6,9 (s, 1 H), 6,16 (s, 1 H), 6,16 (s, 2 H), 4,4 (dt, 2 H), 4,15 (quad, 2 H), 4,01 (m, 2 H), 2,51 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H)

^{19}F NMR (400 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: -222

IR: ν : -OH: 3700-2400 cm^{-1} axit; ν : >C=O : 1689 cm^{-1} axit; ν : >CF : 1213 cm^{-1}

Quy trình điều chế 22: Axit 6-{4-(Etoxycacbonyl)-1-metyl-5-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Bước A: Axit 3,3-Dietoxypropanoic

Bổ sung 13,1mL dung dịch nước natri hydroxit 35% (452mmol) vào dung dịch chứa 25g etyl 3,3-dietoxypropionat (131mmol) trong 79mL metanol. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn để loại bỏ metanol. Sau khi hòa tan nguyên liệu không được hòa tan bằng cách bổ sung nước, dung dịch nước HCl 5N được bổ sung vào để thu được độ pH bằng 5. Diclometan được bổ sung vào và sau đó pha hữu cơ được rửa bằng nước muối. Sau khi sấy khô trên MgSO_4 và cô cạn đến khô, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 12,2 (s, 1 H), 4,8 (t, 1 H), 3,58/3,47 (2m, 4 H), 2,5 (d, 2 H), 1,09 (t, 6 H)

Bước B: Etyl 5,5-dietoxy-3-oxo-pentanoat

Bổ sung 21,9g magiê bột (90,4mmol), dưới dòng khí argon, vào dung dịch chứa 16mL axit 3-etoxycacboxymalonat (135mmol) trong 40mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp thu được sau đó được gia nhiệt ở 80°C trong 7 giờ. Sau khi quay trở lại nhiệt độ phòng, hỗn hợp này được chuyển bằng ống thông vào dung dịch chứa 10g hợp chất thu được trong bước A (61,7mmol) trong 64mL tetrahydrofuran trước đó đã được bổ

sung, theo nhiều phần, 11g cacbonyldiimidazol (66mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 ngày ở nhiệt độ phòng. Sau khi cô cạn, phần cặn được đưa vào hỗn hợp chứa etyl axetat và dung dịch nước natri hydro sulphat (NaHSO_4). Hỗn hợp được khuấy mạnh cho đến khi không có khí bốc lên nữa. Sau khi tách các pha, pha hữu cơ được rửa lần lượt với nước, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và cuối cùng là nước muối. Sau khi sấy khô trên MgSO_4 và cô cạn đến khô, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 4,84 (t, 1 H), 4,08 (q, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 3,56/3,46 (2m, 4 H), 2,8 (d, 2 H), 1,18 (t, 3 H), 1,09 (t, 6 H)

Bước C: Ethyl 2-(2,2-dietoxyetyl)-1-metyl-pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung từng giọt, ở 0°C , 6,6mL dung dịch nước metylamin 40% (76,2mmol) vào dung dịch chứa 11,8g hợp chất thu được trong bước B (50,8mmol) trong 76mL nước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và nhẹ nhàng gia nhiệt lại ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Sau khi quay trở lại 0°C , 8,8mL dung dịch nước metylamin 40% (102mmol) và sau đó 16,6mL dung dịch nước cloaxetaldehyt 50% (127mmol) được bổ sung vào từng giọt ở nhiệt độ nhỏ hơn 10°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó được pha loãng bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy khô trên MgSO_4 và được cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,7 (d, 1 H), 6,33 (d, 1 H), 4,55 (t, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,6 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H), 3,3 (m, 2 H), 3,15 (d, 2 H), 1,25 (t, 3 H), 1,05 (t, 6H)

Bước D: Ethyl 1-metyl-2-(2-morpholinoetyl)pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung 58mL dung dịch nước axit sulfuric 10% vào dung dịch chứa 3,8g hợp chất thu được ở bước C (14,05mmol) trong 28mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và sau đó được pha loãng bằng hỗn hợp etyl axetat và nước. Sau khi tách, pha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên MgSO_4 và được cô cạn đến khô. Dung dịch chứa phần cặn thu được theo cách đó trong 70mL dicloetan được bổ sung dung dịch chứa 13,5mL morpholin (14,5mmol) trong hỗn hợp bao gồm 30mL dicloetan và 3,6mL dung dịch nước HCl 4N trong dioxan (14,5mmol), và sau đó 7,4g natri triacetoxyborohydrit ($\text{NaBH}(\text{OAc})_3$) (35,13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ và sau đó được pha loãng bằng hỗn hợp chứa diclometan và dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Sau khi tách các pha và chiết pha nước bằng diclometan, các pha hữu cơ được sấy khô trên MgSO_4 và được cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải. Sản phẩm nêu ở đề mục này được tách ra ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dms $\text{O}-d_6$) δ ppm: 6,66 (d, 1 H), 6,31 (d, 1 H), 4,14 (q, 2 H), 3,58 (s, 3 H), 3,57 (m, 4 H), 3,05 (m, 2 H), 2,45-2,38 (m, 6 H), 1,24 (t, 3 H)

Bước E: Axit 6-{4-(Etoxycacbonyl)-1-metyl-5-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Quy trình giống như trong các bước B và C của quy trình điều chế, 1 bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt.

Quy trình điều chế 23: Axit 6-[4-(Etoxycacbonyl)-1-metyl-5-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Bước A: Etyl 4,4-dietoxy-3-oxo-butanoat

Bổ sung từng phần, dưới dòng khí argon, 6g natri (261mmol) vào dung dịch chứa 40g etyl dietoxyaxetat (227mmol) trong 67mL etyl axetat. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Bổ sung 10mL metanol, và sau đó hỗn hợp được thủy phân với 65mL nước. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến pH 6 bằng cách bổ sung dung dịch nước HCl 1N. Hỗn hợp được tách ra và sau đó được chiết bằng etyl axetat. Các pha hữu cơ được gom lại, được rửa bằng nước

muối, được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu, sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế nữa.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,6 (s, 2 H), 1,28 (t, 9 H), 3,7-3,6 (2m, 4 H), 4,7 (s, 1 H), 4,2 (quad, 2 H)

Bước B: Ethyl 2-(2,2-diethoxymethyl)-1-methyl-pyrol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như quy trình được mô tả trong bước C của quy trình điều chế 22, bắt đầu từ ethyl 4,4-diethoxy-3-oxobutanoat thu được trong bước trước đó.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,73 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,17 (q, 2 H), 3,7 (s, 3 H), 3,68/3,43 (2m, 4 H), 1,26 (t, 3 H), 1,13 (t, 6 H)

Bước C: Ethyl 1-methyl-2-(2-morpholinomethyl)pyrol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như quy trình được mô tả trong bước D của quy trình điều chế 22, bắt đầu từ ethyl 2-(2,2-diethoxymethyl)-1-methyl-pyrol-3-carboxylat thu được trong bước trước đó.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 6,74 (d, 1 H), 6,32 (d, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,8 (s, 2 H), 3,65 (s, 3 H), 3,5 (m, 4 H), 2,32 (m, 4 H), 1,22 (t, 3 H)

Bước D: Axit 6-[4-(Etoxicarbonyl)-1-methyl-5-(morpholin-4-ylmethyl)-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như quy trình được mô tả trong các bước B và C của quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyt.

Quy trình điều chế 24: Axit 6-[4-(Metoxycarbonyl)-5-(2-metoxyletyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Bước A: Metyl 2-(2-metoxyletyl)-1-metyl-pyrol-3-carboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như quy trình trong bước C của quy trình điều chế 22, bằng cách sử dụng metyl 5-metoxi-3-oxovalerat.

^1H NMR (400 MHz, dms -d_6) δ ppm: 6,69 (wd, 1 H), 6,31 (wd, 1 H), 3,69 (s, 3 H), 3,59 (s, 3 H), 3,49 (t, 2 H), 3,2 (s, 3 H), 3,11 (t, 2 H)

Bước B: Axit 6-[4-(Metoxycarbonyl)-5-(2-metoxyletyl)-1-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-carboxylic

Quy trình này giống như quy trình được mô tả trong các bước B và C của quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 6-brom-1,3-benzodioxol-5-carbaldehyt.

Quy trình điều chế 25: Axit 2-[4-(Etoxcarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic axit

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brombenzaldehyt.

^1H NMR (400 MHz, dms -d_6) δ ppm: 12,81 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,59 (m, 1 H), 7,51 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,16 (q, 2 H), 3,24 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Quy trình điều chế 26: Axit 5-Flo-2-[4-(metoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-carboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-5-flobenzaldehyt.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 7,6 (dd, 1 H), 7,42 (m, 2 H), 6,22 (s, 1 H), 4,15 (q, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,23 (t, 3 H)

^{19}F NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: -113

Quy trình điều chế 27: Axit 2-[4-(Etoxycacbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-5-flo-4-metoxibenzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-4-metoxi-5-flobenzaldehyt.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 9,65 (d, 1 H), 7,67 (d, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,48 (s, 1 H), 4,19 (q, 2 H), 3,97 (s, 3 H), 3,38 (s, 3 H), 2,56 (s, 3 H), 1,26 (t, 3 H).

Quy trình điều chế 28: Axit 2-(4-Etoxycacbonyl-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-4-flo-5-metoxibenzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 4-flo-5-metoxibenzenzaldehyt.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 12,9 (m, 1 H), 7,6 (d, 1 H), 7,22 (d, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 4,2 (quad, 2 H), 3,95 (s, 3 H), 3,25 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Quy trình điều chế 29: Axit 5-Clo-2-[4-(etoxycacbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-5-clobenzaldehyt.

Quy trình điều chế 30: Axit 2-{1-[2-(Benzyloxy)etyl]-4-(etoxycacbonyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-4-clobenzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 19, bằng cách thay thế 6-brom-1,3-benzodioxol-5-cacbaldehyt bằng 2-brom-4-clobenzaldehyt.

Quy trình điều chế 31: Axit 5-Metoxy-2-[4-(metoxycarbonyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]benzoic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1, bằng cách thay thế trong bước A etyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat bằng metyl 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat và 2-brom-4-clobenzaldehyt được sử dụng trong bước B bằng 2-brom-5-metoxybenzaldehyt.

^1H NMR (400 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 12,8 (bs, 1 H), 7,34 (wd, 1 H), 7,26 (d, 1 H), 7,15 (dd, 1 H), 6,19 (s, 1 H), 3,84 (s, 3 H), 3,69 (s, 3 H), 3,22 (s, 3 H), 2,5 (s, 3 H)

Quy trình điều chế 32: Axit 6-[1-(2,2-Difloetyl)-4-(etoxycarbonyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-1,3-benzodioxol-5-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 19, bằng cách thay thế 2-brometoxymetylbenzen được sử dụng trong bước A bằng 2-brom-1,1-diflo-etan.

Quy trình 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

Bổ sung lần lượt 91,71g tosyl clorua (481mmol) và sau đó, từng giọt, 122,3mL N,N,N-trietylamin (740mmol) vào dung dịch chứa 30,2g [(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol (185mmol) trong 750mL diclometan. Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp sau đó được pha loãng bằng diclometan, được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1M, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và sau đó bằng nước muối cho đến khi trung tính. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Chất rắn thu được sau đó được hòa tan trong một thể tích diclometan tối thiểu và sau đó xyclohexan được bổ sung vào cho đến khi kết tủa tạo thành. Kết tủa này sau đó được lọc ra và được rửa

bằng xyclohexan. Sau khi sấy khô, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng tinh thể.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 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, $\text{CH}_2\text{-O-tosyl}$); 2,7 (2dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 2,45 (s, 3H, $\text{O-SO}_2\text{-Ph-CH}_3$); 2,35 (s, 3H, $\text{N-SO}_2\text{-Ph-CH}_3$)

IR: ν : -SO_2 : 1339-1165 cm^{-1}

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

Bổ sung 101,2g hợp chất ditosyl thu được trong bước A (214,8mmol) được hòa tan trong 200mL metyl tert-butyl ete (MTBE) vào huyền phù chứa 8,15g (214,8mmol) lithi nhôm hydrit (LiAlH_4) trong 800mL metyl tert-butyl ete (MTBE). Mẻ hỗn hợp sau đó được gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Mẻ này được làm lạnh và để ở 0°C, và sau đó bổ sung, từng giọt, 12mL dung dịch NaOH 5N. Mẻ này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Chất rắn thu được theo cách đó sau đó được lọc ra và được rửa bằng MTBE và sau đó bằng diclometan. Phần dịch lọc sau đó được cô cạn đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 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, $\text{N-SO}_2\text{-Ph-CH}_3$); 0,90 (d, 3H, tetrahydroisoquinolin- CH_3)

IR : ν : -SO_2 : 1332-1154 cm^{-1}

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

Bổ sung, theo từng phần, 3,92g (161mmol) phoi magiê vào dung dịch chứa 31,15g (103,15mmol) hợp chất monotosyl thu được trong bước B trong 500mL metanol khan. Mẻ hỗn hợp được khuấy siêu âm trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và chất rắn được rửa vài lần bằng metanol. Phần dịch lọc sau đó được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel bằng cách sử dụng diclometan và amoniac trong etanol làm chất rửa giải, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 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- CH_3); 2,9-2,3 (m, rộng, 1H, HN (tetrahydroisoquinolin))

IR: ν : -NH: 3248 cm^{-1}

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

Bổ sung 100mL dung dịch HCL 1M trong ete, từng giọt, vào dung dịch chứa 14,3g (97.20mmol) hợp chất thu được trong bước C trong 20mL etanol khan. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc. Các tinh thể thu được theo cách này được rửa bằng etyl ete. Sau khi sấy khô, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng tinh thể.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 9,57 (m, rộng, 2H, NH_2^+ (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- CH_3)

IR: ν : -NH_2^+ : $3000\text{-}2300\text{ cm}^{-1}$; ν : thơm -CH: 766 cm^{-1}

Quy trình điều chế 2': tert-Butyl[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetyl]-cacbamat

Bước A: Benzyl (3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacboxylat

Hợp chất này thu được bằng cách sử dụng quy trình từ tài liệu chuyên ngành (R. B. Kawthekar et al South Africa Journal of Chemistry 63, 195, 2009) bắt đầu từ 15g (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetanol (91,9mmol) trong sự có mặt của benzyl cloformat và triethylamin trong dung dịch trong diclometan. Sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và etyl axetat làm chất rửa giải, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (300 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,33 (m, 5H, Hs thơm, O-benzyl); 7,15 (s, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 5,13 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,73 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,47 (m, H, CH_2OH); 4,36 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,28 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 3,39 (dd, 1H, CH_2OH); 3,23 (dd, 1H, , CH_2OH); 2,93 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,86 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin)

IR: ν : OH: 3416 cm^{-1} ; ν : <C=O 1694 cm^{-1} ; ν : thơm >C-H : 754 cm^{-1}

Bước B: Benzyl (3S)-3-(azidometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Hợp chất này thu được bằng cách sử dụng quy trình từ tài liệu chuyên ngành (D. Pagé et al J. Med. Chem, 44, 2387, 2001) bắt đầu từ 23g hợp chất thu được trong bước A (77,3mmol) với sự có mặt của diphenylphosphoryl azit và triphenylphosphin trong dung dịch trong THF. Sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và etyl axetat làm chất rửa giải, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,36 (m, 5H, Hs thơm, O-benzyl); 7,19 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 5,16 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,53 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,30 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 3,28 (m, 2H, , CH_2N_3); 3,06 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,78 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin)

IR: ν : N_3 : 2095 cm^{-1} ; ν : <C=O : 1694 cm^{-1} ; ν : thơm >C-H : 754 cm^{-1}

Bước C: Benzyl (3S)-3-(aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Bổ sung lần lượt 25,5g (97,2mmol) triphenylphosphin và 157mL nước vào dung dịch chứa 20,9g (64,5mmol) hợp chất azido thu được trong bước B trong 650mL THF. Hỗn hợp được đun hồi lưu trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn đến khô và phần dầu cặn sau đó được đưa vào isopropyl ete. Chất kết tủa màu trắng xuất hiện; kết tủa được lọc và được rửa bằng isopropyl ete. Phần dịch lọc sau đó được cô cạn đến khô và sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,40 (m, 5H, Hs thơm, O-benzyl); 7,20 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 5,15 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,75-4,3 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolin); 4,30 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,90 (m, 2H, CH_2NH_2); 2,45 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolin); 1,40 (m, 2H, NH_2)

IR: ν : NH_2 : 3400-3300 cm^{-1} ; ν : C=O : 1688 cm^{-1}

Bước D: Benzyl (3S)-3-{[(tert-butoxycarbonyl)amino]methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Bổ sung lần lượt 17,5mL (124mmol) triethylamin và, từng phần, 14,9g (68,3mmol) di-tert-butyl dicacbonat vào dung dịch chứa 18,4g (62,1mmol) hợp chất thu được trong bước C trong 630mL diclometan. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn và etyl axetat được bổ sung vào. Pha hữu cơ lần lượt được rửa bằng dung dịch HCl 1M, nước muối, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và sau đó bằng nước muối. Sau khi sấy khô, cô cạn đến khô và tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và etyl axetat làm chất rửa giải, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,35 (m, 5H, Hs thơm, O-benzyl); 7,15 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 6,51 (m, 1H, NHBoc); 5,12 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$); 4,76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,51 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,36 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,95 (m, 3H, H tetrahydroisoquinolin + CH_2NHBoc); 2,71 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 1,34 (s, 9H, NHBoc)

IR: ν : NH: 3351 cm^{-1} ; ν : $\text{C}=\text{O}$: 1686 cm^{-1}

Bước E: tert-Butyl [(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmethyl]cacbamat

Bổ sung 2,1g paladi-trên-cacbon 10% vào dung dịch chứa 21g (53mmol) hợp chất thu được ở bước D trong 600mL etyl axetat. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất dihydro 1,3 bars ($1,3 \times 10^5$ Pa) trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và được cô cạn đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,15 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 6,85 (t, 1H, NHBoc); 3,90 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolin); 3,00 (m, 2H, CH_2NHBoc); 2,80 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,65 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,40 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 1,40 (s, 9H, NHBoc)

IR: ν : NH: 3386-3205 cm^{-1} (NH amit); ν : $\text{C}=\text{O}$: 1688 cm^{-1} ; ν : NH: 1526 cm^{-1} (NH amin)

Quy trình điều chế 3': (3S)-3-(4-Morpholinylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Bước A: Benzyl (3S)-3-(4-morpholinylcacbonyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolin-cacboxylat

Bổ sung 1,5mL morpholin (17,6mmol), sau đó là 9mL N,N,N-trietylamin (64mmol), 3,3g 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-cacbodiimit (EDC) (19,2mmol) và 2,6g hydroxybenzotriazol (HOBt) (19,2mmol) vào dung dịch chứa 5g axit (3S)-2-[(benzyloxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-isoquinolincacboxylic (16mmol) trong 160mL diclometan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm; hỗn hợp sau đó được rót vào dung dịch amoni clorua và được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , và được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách này sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải. Sản phẩm thu được ở dạng bột.

^1H NMR: δ (400 MHz; $\text{dms}\text{-d}_6$; 353K): 7,30 (m, 5H benzyl); 7,15 (m, 4H, Hs thơm); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzyl, 1H dihydroisoquinolin); 4,75-4,5 (2d, 2H dihydroisoquinolin); 3,55-3,3 (m, 8H morpholin); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihydroisoquinolin)

IR: ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1694; 1650 cm^{-1}

Bước B: Benzyl (3S)-3-(4-morpholinylmetyl)-3,4-dihydro-2(1H)-isoquinolincacboxylat

Bổ sung 14mL hợp chất phức boran-dimetylsulphit ($\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$) (27,8mmol) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa 5,3g sản phẩm thu được trong bước A (13,9mmol) trong 278mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp được gia nhiệt trong 4 giờ ở 80°C . Hỗn hợp được quay trở lại nhiệt độ phòng và sau đó bổ sung 7mL (14mmol) $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$. Hỗn hợp phản ứng lại được gia nhiệt ở 80°C trong 2 giờ. Tetrahydrofuran sau đó được bay hơi hết và sau đó được bổ sung một cách từ từ metanol và 5,6mL dung dịch nước HCl 5N (27,8mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm, và sau đó ở 80°C trong 1 giờ. Dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng ở 0°C cho đến khi thu được độ pH bằng 8, và sau đó thực hiện chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , và được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; $\text{dms}\text{-d}_6$; 353K): 7,43-7,30 (đỉnh không giải được, 5H benzyl); 7,19 (m, 4H, Hs thơm); 5,16 (m, 2H, 2H benzyl); 4,79-4,29 (d, 2H dihydroisoquinolin); 4,58 (m, 1H dihydroisoquinolin); 3,50 (m, 4H morpholin); 3,02-2,80 (dd, 2H dihydroisoquinolin); 2,42-2,28 (đỉnh không giải được, 5H, 4H morpholin, 1H morpholin); 2,15 (dd, 1H morpholin)

IR: ν : $>\text{CH}$: 2810 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1694 cm^{-1} ; ν : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1114 cm^{-1} ; ν : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 751; 697 cm^{-1}

Bước C: (3S)-3-(4-Morpholinylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Bổ sung 0,980g paladi dihydroxit (20% trọng lượng) ở nhiệt độ phòng vào dung dịch chứa 4,9g hợp chất thu được ở bước B (13,4mmol) trong 67mL etanol. Hỗn hợp phản ứng được đặt dưới áp suất hydro 1,2 bars ($1,2 \times 10^5$ Pa) ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp sau đó được cho qua bộ lọc Whatman và paladi sau đó được tráng vài lần bằng etanol. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 300K): 7,12-7,0 (đỉnh không giải được, 4H, Hs thơm); 3,92 (s, 2H tetrahydroisoquinolin); 3,60 (t, 4H morpholin); 2,98 (m, 1H tetrahydroisoquinolin); 2,68 (dd, 1H tetrahydroisoquinolin); 2,5-2,3 (đỉnh không giải được, 8H, 1H tetrahydroisoquinolin, 6H morpholin, 1H NH)

IR: ν : >NH: 3322 cm^{-1} ; ν : >C-O-C<: 1115 cm^{-1} ; ν : >CH-Ar: 742 cm^{-1}

Quy trình điều chế 4': (3S)-3-[(4-Metyl-1-piperaziny)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 3', bằng cách thay thế morpholin được sử dụng trong bước A bằng 1-metyl-piperazin.

Quy trình điều chế 5': (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

Bổ sung từng giọt 1,10mL (11,32mmol) morpholin, tiếp tục từng giọt 4,3mL (30,9mmol) triethylamin, 2,20g (12,40mmol) EDC và 1,70g (1,68mmol) HOBt (hydroxybenzotriazol) vào dung dịch chứa 3g (10,30mmol) axit [(3S)-2-(tert-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]axetic trong 100mL diclometan. Mẽ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng diclometan, được rửa lần lượt bằng dung dịch HCl 1M, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và sau đó bằng nước muối cho đến khi trung tính. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sau khi

trình chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 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, CH_2 alpha đến 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, CH_2CO); 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]etanon hydroclorua

Bổ sung từng giọt 80mL (80mmol) dung dịch HCl 1M trong ete vào dung dịch chứa 2,88g (7,18mmol) hợp chất thu được ở bước A trong 16mL diclometan. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ, và sau đó huyền phù được lọc và kết tủa được rửa bằng ete. Sau khi sấy khô, sản phẩm nêu ở đề mục thu được ở dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 300K): 9,80-9,50 (m, 2H, NH_2^+); 7,30-7,10 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,30 (m, 2H, Hs béo, CH_2 alpha đến 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, CH_2 tetrahydroisoquinolin và CH_2CO)

IR: ν : $-\text{NH}_2^+$: 2800-1900 cm^{-1} ; ν : C=O : 1620 cm^{-1}

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

Chuẩn bị dung dịch chứa 2,2g (7,44mmol) hợp chất thu được ở bước B trong 22mL MTBE và 5mL diclometan. Sau khi làm lạnh trong chậu nước đá ở 0°C, bổ sung vào dung dịch này, từng giọt, 15mL (15mmol) dung dịch LiAlH_4 1M trong tetrahydrofuran. Mẻ hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được để ở 0°C, và sau đó bổ sung, từng giọt, 1mL dung dịch NaOH 5N. Mẻ hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Chất rắn sau đó được lọc ra và được rửa bằng MTBE và sau đó bằng diclometan và phần dịch lọc được cô cạn đến

khô. Dầu thu được theo cách này được pha loãng với diclometan và bổ sung vào đó, từng giọt, 6,3mL dung dịch HCl 1M trong ete. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó được lọc. Tinh thể thu được theo cách này sau đó được rửa bằng etyl ete. Sau khi sấy khô, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 11,35 + 9,80 (2m, 2H, NH_2^+); 10,00 (m, H, NH^+); 7,20 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,30 (s, 2H, Hs béo, CH_2 alpha đến N tetrahydroisoquinolin); 4,00 + 3,85 (2m, 4H, Hs béo, CH_2 alpha đến N morpholin); 3,70 (m, 1H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 3,55-3,30 (m, 4H, Hs béo, CH alpha đến O morpholin và CH_2 -morpholin); 3,15 (dd, 1H, H béo, CH_2 tetrahydroisoquinolin); 3,10 (m, 2H, H béo, CH alpha đến O morpholin); 2,90 (dd, 1H, H béo, CH_2 tetrahydroisoquinolin); 2,30 + 2,15 (2m, 2H, H béo, CH_2 -tetrahydroisoquinolin)

IR: ν : $\text{NH}^+ / -\text{NH}_2^+$: giữa 3500 và 2250 cm^{-1} ; ν : $\text{C}=\text{C}$: 1593 cm^{-1} yếu; ν : C-H thơm: 765 cm^{-1}

Quy trình điều chế 6': (3R)-3-[3-(Morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

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

Quy trình này giống như ở bước A của quy trình điều chế 1'.

Bước B: tert-Butyl 2-((3R)-2-[(4-metylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl)metyl)-3-(morpholin-4-yl)-3-oxopropanoat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 5g tert-butyl 3-morpholino-3-oxopropanoat (21,81mmol) trong 20mL MTBE khan vào huyền phù chứa 1g NaH (60%) (25,08mmol) trong 30mL MTBE. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ và sau đó hợp chất thu được ở bước A được bổ sung ở dạng bột. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 30 giờ. 100mL dung dịch nước amoni clorua bão hòa được thêm vào. Dung dịch tạo thành được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ sau đó được

sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và MeOH làm chất rửa giải, sản phẩm mong muốn thu được dưới 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, 2 H), 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 : $>\text{C}-\text{O}-\text{C}<$: 1115; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 815-746-709

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

Bổ sung từng giọt 20mL dung dịch HCl 4m trong dioxan vào dung dịch chứa 9,5g (17,97mmol) hợp chất thu được ở bước B trong 40mL dioxan. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ và sau đó dung dịch được cô cạn đến khô. Sau khi sấy khô, sản phẩm mong muốn thu được dưới 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 : $-\text{OH}$: 350 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

Bổ sung 1,16g (19,83mmol) natri clorua rắn (NaCl) và sau đó, từng giọt, 5mL nước vào dung dịch chứa 7,80g (16,51mmol) hợp chất thu được ở bước C trong 100mL DMSO. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 1 giờ và sau đó dung dịch được cô cạn còn $\frac{3}{4}$. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng diclometan và được rửa lần lượt với dung dịch nước lithi clorua bão hòa và sau đó với nước muối. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sau

khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng xyclohexan và etyl axetat làm chất rửa giải, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 7,65 (d, 2 H), 7,3 (d, 2 H), 7,15/7 (2 m, 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 : >C=O : 1639; ν : -SO_2 : 1331-1156; γ : >CH-Ar : 815-675

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

Bổ sung 1,06g (28mmol) LAH thành từng phần trong 5 phút vào dung dịch chứa 6,0g (14,0mmol) hợp chất thu được ở bước D trong 60mL MTBE và 14mL diclometan. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 giờ. Bổ sung vào đó từng giọt 1,5mL nước và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Bổ sung từng giọt 1,5mL dung dịch natri hydroxit 5M và khuấy hỗn hợp trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng MTBE và diclometan. Huyền phù sau đó được lọc và chất kết tủa được rửa với MTBE và diclometan. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-etanol làm chất rửa giải, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,1 (đỉnh không giải được, 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 : -SO_2 : 1333-1158

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

Bổ sung 2,0g (82,3mmol), theo từng phần, phoi magiê vào dung dịch chứa 1,50g (3,62mmol) hợp chất thu được ở bước E trong 20mL metanol khan. Mẻ hỗn hợp được khuấy bằng sóng siêu âm trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, chất rắn được rửa vài lần bằng metanol, và phần dịch lọc được cô cạn đến khô. Sau khi tinh

chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-etanol làm chất rửa giải, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) 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 : $>\text{NH}_2+/\text{NH}+$: 3500-2300; ν : $>\text{C-O-C}<$: 1115

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI $^{+/-}$ /FIA/HR):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{16} \text{H}_{24} \text{N}_2 \text{O}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ tính toán được: 261,1961

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 261,1959

Quy trình điều chế 7': (3S)-3-[(9aS)-Octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-ylmetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua

Bước A: tert-Butyl (9aS)-4-oxo-octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-cacboxylat

Quy trình tổng hợp hợp chất này được nêu trong tài liệu chuyên ngành (J. Med. Chem. 2012, 55, 5887 for the opposite enantiomer).

Bước B: (9aS)-Octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-4-on hydroclorua

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (60mL, 240mmol) được bổ sung hợp chất tert-butyl (9aS)-4-oxo-octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-cacboxylat (11,8g, 46,0mmol) được làm lạnh bằng cách sử dụng chậu nước đá. Dung dịch sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, và sau đó ở 50-60°C trong 1.5 giờ. Dung dịch sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được cho bay hơi cùng với dioxan (3 x 20mL) và sau đó sấy khô trong chân không để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 2,80 – 2,94 (m, 2 H), 2,94 – 3,05 (m, 1 H), 3,23 – 3,37 (m, 2 H), 3,59 – 3,69 (m, 1 H), 3,83 – 3,93 (m, 1 H), 3,95 – 4,04 (m, 1 H), 4,02 – 4,13 (m, 2 H), 4,45 – 4,55 (m, 1 H), 9,58 (br s, 2 H)

Bước C: tert-Butyl (3S)-3-[(9aS)-4-oxo-octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bổ sung EDC (3,90g, 20,3mmol) vào dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước B (3,02g, 15,7mmol), (3S)-2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-cacboxylic axit (4,6g, 16,6mmol), triethylamin (8,0mL, 57,4mmol) và HOBt (2,72g, 20,1mmol) trong diclometan (150mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 21 giờ. Dung dịch nước HCl 1N (105mL) được bổ sung vào và chất kết tủa tạo thành được lọc sử dụng phễu Buchner. Các pha của phần dịch lọc được tách ra. Pha nước được chiết bằng diclometan (2 x 10mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa với dung dịch nước HCl 3N (35mL), sau đó với dung dịch nước kali bicacbonat 5% (2 x 35mL) và cuối cùng với nước muối (35mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và sau đó được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 1,38 – 1,57 (m, 9 H), 2,39 – 2,89 (m, 2 H), 2,89 – 3,34 (m, 3 H), 3,34 – 3,70 (m, 2 H), 3,90 – 4,06 (m, 1 H), 4,09 – 4,27 (m, 2 H), 4,30 – 5,00 (m, 5 H), 5,20 – 5,37 (m, 1 H), 7,03 – 7,24 (m, 4 H)

Bước D: (3S)-3-[(9aS)-Octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-ylmetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (45mL, 180mmol) được bổ sung vào hợp chất thu được ở bước C (6,6g, 46,0mmol) được làm lạnh trong chậu nước đá. Huyền phù sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ và sau đó huyền phù được làm bay hơi đến khô. Phần cặn được cho bay hơi cùng với MTBE và sau đó được sấy khô trong chân không. Chất rắn thu được theo cách đó được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (160mL), và sau đó LiAlH₄ (3,0g, 79,1mmol) được bổ sung vào. Huyền phù được đun hồi lưu trong 6,5 giờ, và sau đó được làm lạnh trong chậu nước đá. Sau đó bổ sung nước (3mL) trong khoảng 7 phút. Sau 0,5 giờ, bổ sung dung dịch nước natri hydroxit 2N (6mL). Tiếp tục bổ sung nước sau đó 0,25 giờ. Cuối cùng, bổ

sung Xelit (7g) và Na_2SO_4 (25g) sau đó 0,5 giờ. Huyền phù được lọc trên Xelit và được tráng bằng tetrahydrofuran (2 x 100mL). Phần dịch lọc được cô cạn đến khô. Dầu thu được theo cách đó được hòa tan trong MTBE (50mL). Dung dịch thu được được lọc và phần dịch lọc được cô cạn. Phần cặn được hòa tan trong metanol (60mL), và sau đó bổ sung dung dịch HCl 4M HCl trong dioxan (20mL). Dung dịch được gia nhiệt đến 40°C và được xử lý với than hoạt tính (0,66 g), được khuấy trong 1 giờ. Huyền phù được lọc trên Xelit và được tráng bằng metanol ẩm. Phần dịch lọc được cô cạn cho đến khi sản phẩm bắt đầu kết tinh. Sự kết tinh được để tiếp tục trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất rắn thu được được lọc và được tráng bằng hỗn hợp 2-propanol / MTBE (4/6) (2 x 20mL), và sau đó bằng MTBE (2 x 20mL). Sau khi sấy khô, thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ ppm: 2,28 – 2,44 (m, 1 H), 2,74 – 3,00 (m, 4 H), 3,08 – 3,27 (m, 3 H), 3,27 – 3,42 (m, 2 H), 3,43 – 3,56 (m, 2 H), 3,56 – 3,69 (m, 2 H), 3,76 – 3,95 (m, 2 H), 4,00 – 4,22 (m, 2 H), 4,35 – 4,50 (m, 2 H), 7,20 – 7,41 (m, 4 H)

^{13}C NMR (100 MHz, D_2O) δ ppm: 29,00, 44,58, 50,30, 51,08, 51,17, 52,75, 53,17, 58,08, 61,60, 64,61, 66,37, 127,14, 127,71, 128,00, 128,77, 129,55, 131,15

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,16

Quy trình điều chế 8': (3S)-3-(1-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Bước A: (3S)-3-(Iotmetyl)-2-[(4-metylphenyl)sulphonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Hợp chất ở bước A của quy trình điều chế 6' (4,0g; 8,48mmol) trong axetonitril (10mL) được đặt trong một ống trong lò vi sóng 27-ml và sau đó natri iodua (1,40g; 9,33mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 5 giờ ở 100°C sử dụng lò vi sóng (200W). Hỗn hợp sau đó được lọc và chất rắn được rửa bằng diclometan. Phần dịch lọc được làm bay hơi đến khô và sau đó phần cặn được tinh chế

bằng sắc ký trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm chất rửa giải. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 7,64 (d, 2 H), 7,28 (d, 2 H), 7,15-7 (m, 4 H), 4,5/4,3 (2d, 2 H), 4,14 (m, 1 H), 3,22 (m, 2 H), 2,82 (m, 2 H), 2,31 (s, 3 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1897 ν -Ar, 1333 + 1156 ν -SO₂

Bước B: (3S)-2-[(4-Metylphenyl)sulphonyl]-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Hợp chất thu được trong bước trên đã được iot hóa (2,5g; 5,85mmol) được hòa tan trong axetonitril (50mL). Bổ sung 1-Oxa-6-azaspiro[3.3]heptan oxalat (1,21g; 6,36mmol), tiếp theo là kali carbonat (1,61g; 11,7mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 15 giờ ở nhiệt độ hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng axetonitril, và sau đó được làm bay hơi đến khô.

Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-metanol làm chất rửa giải. Hợp chất nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 7,68 (d, 2 H), 7,32 (d, 2 H), 7,14-7 (m, 4 H), 4,53/4,2 (dd, 2 H), 4,34 (t, 2 H), 3,95 (m, 1 H), 3,5/3,4/2,98 (3m, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,68-2,58 (m, 2 H), 2,34 (s, 3 H), 2,31-2,24 (m, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1333 + 1156 ν -SO₂

Bước C: (3S)-3-(1-Oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Hợp chất ở bước trên đã được tosyl hóa (1,3g; 3,26mmol) được hòa tan trong 10mL metanol. Bột magiê (633mg; 26,08mmol) được bổ sung vào theo từng phần 160mg trong mỗi 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bể siêu âm trong 15 giờ. Hỗn hợp sau đó được lọc trên Xelit, được rửa bằng lượng lớn metanol, và sau đó được làm bay hơi đến khô. Hợp chất được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-metanol làm chất rửa giải. Hợp chất thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 7,01 (m, 4 H), 4,46 (t, 2 H), 3,85 (s, 2 H), 3,51/3,05 (dd, 2 H), 2,73 (t, 2 H), 2,61/2,4 (m, 4 H), 2,4 (m, 1 H), 2,4 (m, 1 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3325 ν >NH

Quy trình điều chế 9': (3S)-3-[(9aR)-Octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-ylmetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua

Bước A: tert-Butyl (9aR)-4-oxo-octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-cacboxylat

Quy trình tổng hợp hợp chất này được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (J. Med. Chem. 2012, 55, 5887).

Bước B: (9aR)-Octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-4-on hydroclorua

Bổ sung hợp chất ở bước A (11,3g, 44,1mmol) vào dung dịch HCl 4M trong dioxan (39mL, 154mmol). Dung dịch sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ, và sau đó dung dịch HCl 4M trong dioxan (12mL, 48mmol) lại được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch sau đó được làm bay hơi đến khô để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 2,79 – 2,93 (m, 2 H), 3,02 (td, $J = 13,1, 2,7$ Hz, 1 H), 3,22 – 3,34 (m, 2 H), 3,59 – 3,67 (m, 1 H), 3,86 – 3,96 (m, 1 H), 3,96 – 4,01 (m, 1 H), 4,05 (AB q, $J = 13,3$ Hz, 2 H), 4,48 (dd, $J = 14,1, 2,5$ Hz, 1 H), 9,71 (br. s, 1 H), 9,91 (br. s, 1 H)

Bước C: tert-Butyl (3S)-3-[(9aR)-4-oxo-octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-cacboxyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bổ sung EDC (5,17g, 27,0mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở bước trên (4,0g, 20,7mmol), axit (3S)-2-[(tert-butoxy)cacboxyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-cacboxylic (6,04g, 21,8mmol), triethylamin (11,6mL, 83,1mmol) và HOBt (3,65g, 27,0mmol) trong diclometan (100mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch nước HCl 1N (70mL) được bổ sung vào và chất kết tủa tạo thành được lọc ra bằng cách sử dụng phễu Buchner. Các pha của phần dịch lọc được tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước kali cacbonat bão hòa và sau đó được cô

cạn dưới áp suất giảm. Phần cặn được hấp thụ trước lên trên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 1,25 – 1,58 (m, 9 H), 2,50 – 2,76 (m, 2 H), 2,76 – 3,25 (m, 3 H), 3,37 – 3,76 (m, 2 H), 3,92 – 4,50 (m, 5 H), 4,06 (s, 2 H), 4,66 (d, J = 15,6 Hz, 1 H), 4,76 – 5,28 (m, 1 H), 7,05 – 7,31 (m, 4 H)

Bước D: (3S)-3-[(9aR)-Octahydropiperazino[2,1-c]morpholin-8-ylmetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua

Dung dịch HCl 4M trong dioxan (24,0mL, 96,2mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất ở bước C (8,00g, 12,25mmol) trong diclometan (25mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó được cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được được bổ sung vào huyền phù chứa LiAlH_4 (1,97g, 51,91mmol) trong tetrahydrofuran (140mL). Hỗn hợp được đun hồi lưu cho đến khi phản ứng (được kiểm soát bởi LC-MS) hoàn thành và phản ứng sau đó được làm lạnh đến 0°C. Nước (2,5mL) được thêm vào từng giọt. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch nước natri hydroxit 2M (5mL) được thêm vào từng giọt. Lại bổ sung nước (5mL) sau khi khuấy trong 10 phút. Cuối cùng bổ sung Xelit (4 g) và Na_2SO_4 (12 g) sau khi khuấy trong 10 phút nữa. Huyền phù được lọc trên Xelit và phần dịch lọc được cô cạn đến khô. Phần cặn thô thu được theo cách đó được hòa tan trong metanol (80mL), và sau đó dung dịch HCl 4M trong dioxan (16,75mL, 67,0mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ, và sau đó được cô cạn đến khô. Phần cặn được hòa tan trong một lượng tối thiểu metanol ấm (70mL), và sau đó MTBE (3-5mL) được thêm vào. Dung dịch được làm lạnh ở 0°C trong 1 giờ trong một chậu nước đá lạnh, và sản phẩm kết tủa. Một ít MTBE (2-3mL) lại được bổ sung và hỗn hợp được giữ đứng yên trong 1 giờ nữa ở 0°C. Chất rắn thu được được lọc trên phễu Buchner và được sấy khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 2,65 (t, J = 11,1 Hz, 1 H), 2,74 – 2,97 (m, 4 H), 3,10 (d, J = 12,5 Hz, 1 H), 3,19 (dd, J = 17,6, 4,8 Hz, 1 H), 3,25 – 3,55 (m, 5 H), 3,59 – 3,74 (m, 2 H), 3,82 – 4,15 (m, 4 H), 4,45 (AB q, J = 15,9 Hz, 2 H), 7,21 – 7,35 (m, 4 H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3OD) δ ppm: 30,21, 45,67, 50,22, 51,99, 52,90, 53,58, 53,71, 59,25, 62,58, 65,30, 67,07, 127,76, 128,40, 129,08, 129,36, 130,16, 131,95

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 288,2

Quy trình điều chế 1": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-methyl-pyrazol-4-amin

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

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bằng cách bắt đầu từ 4-aminophenol trong THF trong sự có mặt của imidazol và tert-butyl(dimethyl)silyl clorua theo quy trình được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (S. Knaggs et al, Organic & Biomolecular Chemistry, 3(21), 4002-4010; 2005).

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

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

Bước B: N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-methyl-pyrazol-4-amin

Bổ sung lần lượt 29,8g natri tert-butyilat (0,310 mol), 4,55g $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (còn được gọi là tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0)) (4,96mmol), 4.81g 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-tri-isopropyl-1,1'-biphenyl (9,91mmol) và 12,8mL 4-brom-1-methyl-1H-pyrazol (0,124 mol) vào dung dịch chứa 30,8g (0,137 mol) hợp chất ở bước A trong 525mL toluen khan. Hỗn hợp được loại khí dưới argon trong 30 phút và sau đó đun hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được để lạnh. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn đến khô và sau đó được đưa vào diclometan, được lọc trên Xelit và sau đó lại được cô cạn đến khô. Phần cặn sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và etyl axetat làm chất rửa giải để tạo ra sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; $\text{dmsO}-d_6$; 300K): 7,55 (s, 1H, pyrazol); 7,23 (s, 1H, pyrazol); 7,18 (s rộng, 1H, $\text{NH}_2\text{-Ph}$); 6,64 (m, 4H, Hs thơm); 3,77 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-pyrazol}$); 0,90 (s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$); 0,12 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_2)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)

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

Quy trình điều chế 2": 4-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}-N-phenylanilin

Ở nhiệt độ phòng, bổ sung 6,7g imidazol (97,05mmol) và 11,7g tert-butyl(dimethyl)silyl clorua (77,64mmol) vào dung dịch chứa 12g 4-anilinophenol (64,7mmol) trong 200mL axetonitril. Hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào trong nước và được chiết bằng ete. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO₄, sau đó được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách này sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và diclometan làm chất rửa giải. Sản phẩm nêu ở đề mục này 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; ν :>Ar: 1597 cm⁻¹

Quy trình điều chế 3": tert-Butyl-5-[(4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)amino]-1H-indol-1-cacboxylat

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng tert-butyl 5-brom-1H-indole-1-cacboxylat.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,85 (d, 1H); 7,78 (s, 1H); 7,55 (d, 1H); 7,15 (d, 1H); 6,95 (m, 3H); 6,75 (d, 2H); 6,58 (d, 1H); 1,65 (s, 9H); 1,00 (s, 9H); 0,2 (s, 6H)

Quy trình điều chế 4": N-(4-{{tert-Butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-1-metyl-1H-indol-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-metyl-1H-indol.

Quy trình điều chế 5": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1H-indazol-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-metyl-1H-indazol.

Quy trình điều chế 6": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-3-flo-4-metylanilin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1"', bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 4-brom-2-flo-1-metylbenzen.

Quy trình điều chế 7": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-3-floanilin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 1-brom-3-flobenzen.

Quy trình điều chế 8": 4-Benzyloxy-N-phenyl-anilin

Bổ sung 58g Cs_2CO_3 (178mmol) vào dung dịch chứa 4-hydroxy-N-phenyl-anilin (30g; 162mmol) trong axetonitril (400mL) và khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ phòng. Benzyl bromua (22,5mL; 178mmol) sau đó được bổ sung từng giọt và sau đó hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi lọc và tráng bằng axetonitril, phần dịch lọc được cô cạn và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ete dầu mỏ và etyl axetat làm chất rửa giải. Sản phẩm nêu ở đề mục này sau đó thu được ở dạng chất rắn không màu.

^1H NMR: δ (400 MHz; dms -d_6 ; 300K): 7,80 (m, 1H, NH); 7,45 (m, 2H, aryl); 7,40 (m, 2H, aryl); 7,30 (m, 1H, aryl); 7,15 (s, 2H, aryl); 7,05 (d, 2H, aryl); 6,9-7,0 (m, 4H, aryl); 6,70 (t, 1H, aryl); 5,05 (s, 2H, benzyl).

IR: ν : >NH: 3408 cm^{-1}

Quy trình điều chế 9": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyridin-4-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 4-brompyridin.

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

Quy trình điều chế 10": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-4-floanilin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 1-brom-4-flobenzen.

Quy trình điều chế 11": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (thu được theo quy trình từ tài liệu chuyên ngành: Heterocycles, 60(4), 865, 2003).

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

Quy trình điều chế 12": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-2-metoxypyrimidin-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-2-metoxypyrimidin.

Quy trình điều chế 13": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-methyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrido[2,3-b]pyridin.

Quy trình điều chế 14": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1-methyl-1H-benzimidazol-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-methyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-methyl-1H-benzimidazol.

Quy trình điều chế 15": N⁴-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-N²,N²-dimethylpyridin-2,4-diamin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-methyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 4-brom-N,N-dimethylpyridin-2-amin.

Quy trình điều chế 16": N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-methyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 6-brompyrazolo[1,5-a]pyrimidin.

IR: ν -NH-: 3272 cm⁻¹; ν -C=N-: 1634 cm⁻¹; ν -C=C-: 1616 cm⁻¹

Quy trình điều chế 17": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-methylpyrazolo[3,4-b]pyridin-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-methyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-methyl-

pyrazolo[3,4-b]pyridin (thu được theo quy trình từ tài liệu chuyên ngành: WO 2006/052568 bắt đầu từ 2-metyl-pyrazol-3-amin và 2-bromopropanedial).

Quy trình điều chế 18": 4-({4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bước A: 4-Brom-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bổ sung từng giọt dung dịch brom (6,58mL, 0,13 mol) trong axit axetic (60mL), nhờ phễu nhỏ giọt, vào dung dịch chứa 1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (15,0g, 0,12 mol) trong axit axetic (300mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào một chiếc cốc chứa 300mL nước. Chất rắn tạo thành được lọc và được tráng bằng nước. Sau đó chất rắn được hòa tan trong diclometan (300mL) và oha hữu cơ được rửa bằng nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (CDCl_3) δ ppm: 2,25 (s, 3 H), 3,67 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

Bước B: 4-({4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Dung dịch chứa hợp chất ở bước trên (1,5g, 7,53mmol), 4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]anilin (2,02g, 9,04mmol), natri tert-butylat (1,45g, 15,06mmol) và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,13g, 0,30mmol) trong toluen (20mL) được thổi với nitơ. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,28g, 0,30mmol) được bổ sung vào, và sau đó hỗn hợp phản ứng được đun nóng ở 90°C cho đến khi phản ứng hoàn thành (được kiểm soát bởi TLC). Ngừng gia nhiệt và hỗn hợp được để quay trở lại nhiệt độ phòng. Bổ sung nước (75mL) và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 x 75mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối và sau đó được cô cạn. Sản phẩm thô được hấp thụ lên trên silica gel và được tinh chế sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải. Sản phẩm thu được được hòa tan trong heptan ẩm và được phép để kết tủa, bằng cách khuấy, ở nhiệt độ

phòng, và sau đó ở 0°C. Chất rắn được lọc và quy trình thực hiện được lặp lại ở phân dịch lọc để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,68 (br. s, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H)
 ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,34, 9,72, 18,30, 25,88, 32,94, 101,27, 114,37, 114,70, 116,41, 120,73, 124,52, 131,23, 141,54, 148,27

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 342,3

Quy trình điều chế 19": 4-[(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)amino]-1-methyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bước A: 1-Metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bổ sung N,N-Dimetylformamit (3mL) và 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (0,49g, 4,3mmol) vào dung dịch chứa pyrol-2-cacbonitril (4g, 43,4mmol) trong dimetyl cacbonat (56mL). Dung dịch được khuấy ở 90°C trong 15 giờ, và sau đó được gia nhiệt ở 110°C trong 8 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó etyl axetat (80mL) được bổ sung. Các pha tách ra và pha hữu cơ được rửa với nước (2 x 80mL) và dung dịch nước HCl 1N (1 x 80mL). Pha nước gom lại được chiết lại bằng etyl axetat (1 x 80mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (1 x 80mL), được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất lỏng.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,78 (m, 2 H), 6,12 – 6,18 (m, 1 H), 6,74 – 6,82 (m, 1 H)

Bước B: 4-Brom-1-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bổ sung N-Bromsuccinimit (6,2g, 34,9mmol) vào dung dịch chứa 1-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (3,7g, 34,9mmol) trong N,N-dimetylformamit (150mL). Dung dịch được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Bổ sung thêm một lượng N-bromsuccinimit (2,0g, 11mmol) khác nữa và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Silic dioxit (7g) sau đó được bổ sung và huyền phù sau đó được làm bay hơi đến khô. Nguyên liệu được hấp thụ trước lên trên silica được đặt lên cột silica gel và sản phẩm

được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 3,77 (s, 3 H), 6,75 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H)

Bước C: 4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl} amino)-1-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Nitơ được sục qua dung dịch chứa 4-brom-1-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (2,82g, 15,2mmol) và 4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]anilin (4,08g, 18,3mmol) trong toluen (55mL) trong 5 phút. Natri tert-butylat (2,92g, 30,4mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (556mg, 0,6mmol) và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (255mg, 0,6mmol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 80°C dưới khí nitơ. Huyền phù sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc trên Xelit. Bánh Xelit sau đó được tráng bằng etyl axetat. Phần dịch lọc được rửa với nước và sau đó với nước muối. Pha hữu cơ được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm được tinh chế hai lần bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải, và sau đó nghiền nhỏ trong heptan để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 3,73 (s, 3 H), 6,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,64 – 6,66 (m, 1 H), 6,70 (s, 4 H); NMR

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,48, 18,17, 25,72, 35,46, 103,01, 113,56, 113,69, 115,92, 119,55, 120,67, 129,04, 139,94, 148,85

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 328,25

Quy trình điều chế 20": N-[4-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy-3-flo-phenyl]-1-metyl-1H-pyrazol-4-amin

Quy trình này được thực hiện dioongs như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-aminophenol được sử dụng trong bước A bằng 2-flo-4-aminophenol.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 7,59 (bs, 1 H), 7,39 (m, 1 H), 7,24 (d, 1 H), 6,74 (dd, 1 H), 6,52 (dd, 1 H), 6,42 (ddd, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 0,92 (s, 9 H), 0,1 (d, 6 H)

Quy trình điều chế 21": 2-({4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)pyridin-4-cacbonitril

Dung dịch bao gồm 2-brom-4-pyridincacbonitril (5,00g, 36,1mmol), 4-[(*tert*-butyldimethylsilyl)oxy]anilin (8,06g, 36,1mmol), natri *tert*-butylat (4,50g, 46,9mmol) và 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,458g, 1,08mmol) trong toluen (50mL) được làm sạch bằng nitơ. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,99g, 1,08mmol) sau đó được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và sau đó mẻ hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Bổ sung nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat (3 x 20mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, và sau đó được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được hấp thụ lên trên silica gel và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải. sản phẩm thu được được hòa tan trong heptan ấm và tạo kết tủa, bằng cách khuấy, ở nhiệt độ phòng, và sau đó ở 0°C. Sau khi lọc, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 1,00 (s, 9 H), 6,61 (br. s, 1 H), 6,81 – 6,84 (m, 2 H), 6,84 – 6,89 (m, 2 H), 7,12 – 7,17 (m, 2 H), 8,26 (dd, $J = 5,1, 0,9$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,29, 18,31, 25,78, 109,11, 114,73, 117,23, 121,17, 121,74, 124,93, 132,12, 149,79, 153,45, 158,00

MS (ESI+): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,19

Quy trình điều chế 22": N-[4-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol-4-amin

4-[*tert*-Butyl(dimethyl)silyl]oxyanilin (0,92g, 3,48mmol) và 4-*iot*-1-tetrahydrofuran-3-yl-pyrazol (0,78g, 3,48mmol) hòa tan trong tetrahydrofuran khan (20mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng với sự có mặt của natri *tert*-butylat (1,7mL, dung dịch 2M trong THF) và clo(2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoetyl)phenyl]paladi(II) (84mg, 0,122mmol). Hỗn

hợp phản ứng được lọc trên Xelit và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được kết tinh ra khỏi hỗn hợp heptan/etyl axetat, được lọc và được rửa bằng heptan và sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,62 (d, 1H, pyrazol-H5), 7,29 (d, 1H, pyrazol-H3), 7,26 (s, 1H, NH), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 6,64 (d, 2H, Ar-H), 4,93 (m, 1H, THF-3'H), 3,95 (m, 1H, THF-5'H), 3,94 (m, 1H, THF-2'H), 3,87 (m, 1H, THF-2'H), 3,80 (m, 1H, THF-5'H), 2,33 (m, 1H, THF-4'H), 2,27 (m, 1H, THF-4'H), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,12 (s, 6H, Me)

IR: ν C-H: 2857 cm^{-1} ; ν thơm: 1505 cm^{-1} ; ν Si-C: 1249 cm^{-1}

Quy trình điều chế 23": 6-({4-[(*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl}amino)pyridin-2-cacbonitril

Bổ sung 4-Aminophenol (3,3g, 30,2mmol) vào dung dịch chứa 6-clopyridin-2-cacbonitril (3,5g, 25,3mmol) trong 1-metyl-2-pyrrolidinon (70mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 140-150°C trong 16 giờ trong một bình thót cổ kín. Mẻ hỗn hợp sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Imidazol (3,4g, 49,9mmol) và *tert*-butyl(dimetyl)silyl clorua (7,6g, 50,4mmol) sau đó được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được pha loãng với nước (140mL) và sản phẩm được chiết bằng AcOEt (4 x 50mL). Pha hữu cơ được gom lại và được rửa với nước (3 x 50mL), và sau đó với nước muối (1 x 50mL). Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,20 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,74 (dd, $J = 7,6, 4,9$ Hz, 1 H), 6,81 – 6,88 (m, 3 H), 7,36 – 7,42 (m, 2 H), 7,74 (dd, $J = 7,6, 1,9$ Hz, 1 H), 8,34 (dd, $J = 4,9, 1,9$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,38, 18,21, 25,73, 92,58, 113,50, 116,53, 120,30, 123,20, 131,97, 141,67, 152,42, 152,45, 156,51

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 326,24

Quy trình điều chế 24": 4-({4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)pyrimidin-2-cacbonitril

Bước A: N-{4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}-2-clopyrimidin-4-amin

Bổ sung 4-Aminophenol (8,8g, 80,6mmol) và trietylamin (18,6mL, 133,4mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclopyrimidin (10,0g, 67,1mmol) trong etanol (150mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong 14 giờ trong một bình thót cổ kín. Mẻ hỗn hợp sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Bổ sung diclometan (200mL) vào phần còn lại, và sau đó bổ sung imidazol (9,1g, 133,7mmol) và tert-butyl(dimethyl)silyl clorua (12,1g, 80,3mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng (200mL). Các pha tách ra và pha hữu cơ được rửa bằng nước muối (1 x 100mL). Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO₄, được lọc và được cô cạn trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được chất rắn. Chất rắn được nghiền nhỏ trong heptan, được lọc và tráng bằng heptan để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, dmso-d₆) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,42 (d, J = 5,9 Hz, 1 H), 6,81 (br. s, 1 H), 6,85 – 6,90 (m, 1 H), 7,13 (d, J = 8,7 Hz, 2 H), 8,07 (d, J = 5,9 Hz, 2 H)

Bước B: 4-({4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)pyrimidin-2-cacbonitril

N,N-dimetylformamit khan (10mL) được đặt dưới khí nitơ trong một bình thót cổ và sau đó hợp chất ở bước A (670mg, 2,0mmol) được bổ sung vào. Kẽm xyanua (468mg, 4,0mmol) và tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0) (404mg, 0,3mmol) sau đó được thêm vào. Nitơ được cho sủi bọt qua dung dịch trong 5 phút và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 2 giờ dưới dòng khí nitơ. Phản ứng, được kiểm soát bằng LC-MS, hoàn toàn. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng, và sau đó bổ sung nước (15mL) vào đó. Sản phẩm được chiết bằng AcOEt (3 x 25mL). Pha hữu cơ được gom lại và được rửa với nước (4 x 25mL), và sau đó với nước muối (1 x 25mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên MgSO₄, được lọc và được cô cạn trong chân

không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,22 (s, 6 H), 0,99 (s, 9 H), 6,63 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H), 6,86 – 6,92 (m, 2 H), 7,03 (br. s, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 8,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 1 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,51, 18,10, 25,55, 106,32, 115,92, 121,00, 125,22, 129,73, 144,55, 154,16, 156,07, 161,56

Quy trình điều chế 25": N-{4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}-1-tridoterimetyl-1H-pyrazol-4-amin

Bước A: 4-Brom-1-tridoterimetyl-1H-pyrazol

Bổ sung 4-Brom-1H-pyrazol (9,05g, 61,6mmol) theo từng phần vào huyền phù chứa NaH (60% trong dầu) (2,83g, 70,8mmol) trong tetrahydrofuran (90mL) đã làm lạnh trong chậu nước đá. Sau khi được lấy ra khỏi chậu nước đá, dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 0,5 giờ. Dung dịch lại được làm lạnh trong chậu nước đá và iotmetan- d_3 (5,0mL, 80,3mmol) được bổ sung vào. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 19 giờ. Sau đó huyền phù được cô cạn. Phần còn lại đã bay hơi được nghiền nhỏ với MTBE (90mL) và được lọc. Phần dịch lọc được cô cạn trong chân không để thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7,37 (s, 1 H), 7,43 (s, 1 H)

Bước B: N-{4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}-1-tridoterimetyl-1H-pyrazol-4-amin

Bổ sung 4-Brom-1-tridoterimetyl-1H-pyrazol (9,6g, 58,5mmol), 4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]anilin (14,4g, 64,6mmol) và toluen (150mL) vào 500-ml bình ba cổ. Dung dịch được loại khí bằng nitơ trong 15 phút, và sau đó natri tert-butyilat (11,4g, 0,12 mol), 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,77g, 1,81mmol) và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (1,64g, 1,79mmol) lần lượt được thêm vào. Huyền phù được gia nhiệt ở 85°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng và nước (270mL) được thêm vào. Hỗn hợp được

khuấy trong 30 phút. Xelit (30g) sau đó được bổ sung vào và huyền phù được lọc trên nền Xelit. Các pha của phần dịch lọc được tách ra và pha nước được chiết bằng etyl axetat (3 x 200mL). Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 và được lọc. Silica (36g) được thêm vào phần dịch lọc và mẻ hỗn hợp được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải. Sản phẩm thu được được kết tinh lại ra khỏi heptan (80mL) để thu được hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,16 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 4,92 (s, 1 H), 6,61 – 6,73 (m, 4 H), 7,25 (s, 1 H), 7,36 (s, 1 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,37, 18,28, 25,86, 38,67 (sept., $^1\text{J}_{\text{C-D}} = 21,0$ Hz), 115,12, 120,73, 123,76, 126,52, 134,74, 141,07, 148,43

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 307,08

Quy trình điều chế 26": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin

Bước A: 4-Brom-1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol

Hoà tan 4-Brom-1H-pyrazol (1,53g, 10,7mmol) trong dimethylformamit khan (15mL). 3-Bromoxetan (2,0g, 14,6mmol) và xezi cacbonat (4,7g, 14mmol) lần lượt được thêm vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 8 giờ ở 130°C trong một bình thót cổ kín. Cuối phản ứng, dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan chứa dietylamin và metanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn.

Bước B: N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-amin

4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyanilin (1,5g, 7,2mmol) và 4-brom-1-(oxetan-3-yl)pyrazol (1,6g, 7,2mmol) hòa tan trong tetrahydrofuran khan (25mL) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng với sự có mặt của natri tert-butylat (3,7mL, dung dịch 2M trong THF) và clo(2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoEtyl)phenyl]paladi(II) (101mg, 0,145mmol). Hỗn hợp phản ứng được lọc

trên Xelit và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan chứa diethylamin và etyl axetat làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmso- d_6 , 300 K) δ ppm: 7,76 (s, 1H, pyrazol-5'H), 7,40 (s, 1H, pyrazol-3'H), 7,34 (br s, 1H, NH), 6,70 (d, 2H, Ar-H), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 5,49 (m, 1H, oxetan), 4,89 (d, 4H, oxetan), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,13 (s, 6H, Me)

IR: ν : C-H: 2955 cm^{-1} ; thơm: 1505 cm^{-1} ; Si-C: 1237 cm^{-1}

Quy trình điều chế 27": Hỗn hợp chứa N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-amin và N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-amin

Bước A: Hỗn hợp 4-brom-1,5-dimetyl-1H-pyrazol và 4-brom-1,3-dimetyl-1H-pyrazol

Ở 10°C, bổ sung từng giọt 4-brom-3-metyl-1H-pyrazol hòa tan trong 15mL tetrahydrofuran, trong 15 phút vào huyền phù chứa NaH 60% trong dầu (0,3g; 7,45mmol) trong tetrahydrofuran (150mL). Sau khi khuấy trong 40 phút ở nhiệt độ phòng, iotmetan (0,45mL; 7,45mmol) được thêm vào từng giọt, và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Sau khi bổ sung nước, hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và đưa vào trong diclometan. Pha hữu cơ tách ra và được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để thu được hỗn hợp các chất nêu ở đề mục này (4-brom-1,3-dimetyl-pyrazol và 4-brom-1,5-dimetyl-pyrazol với tỷ lệ tương ứng là 4:6).

4-brom-1,5-dimetyl-1H-pyrazol:

^1H NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,41 (s, 1 H), 3,76 (s, 3 H), 2,22 (s, 3 H)

4-brom-1,3-dimetyl-1H-pyrazol:

^1H NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,81 (s, 1 H), 3,74 (s, 3 H), 2,09 (s, 3 H)

Bước B: Hỗn hợp chứa N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-amin và N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-amin

Quy trình này giống như bước B của quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol bằng hỗn hợp các đồng phân từ bước A. Hỗn hợp các đồng phân theo tỷ lệ 4:6 thu được (tương ứng là N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrazol-4-amin và N-(4-{[tert-butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-amin).

Quy trình điều chế 28": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin

Bước A: 4-Brom-1-xyclopropyl-1H-pyrazol

Hòa tan 4-Brom-1H-pyrazol (1,76g, 12mmol) trong dimetylformamit khan (15mL). Xyclopropyl bromua (2,9mL, 36mmol) và xezi cacbonat (7,8g, 24mmol) được thêm lần lượt vào đó. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 15 giờ ở 160°C trong một bình thót cổ kín. Cuối phản ứng, dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng heptan và diclometan làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn.

Bước B: N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-amin

4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyanilin (1,64g, 7,3mmol) và 4-brom-1-xyclopropyl-1H-pyrazol (1,4g, 7,3mmol) hòa tan trong tetrahydrofuran khan (30mL) được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng với sự có mặt của natri tert-butyilat (3,7mL, dung dịch 2M trong THF) và clo(2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoethyl)phenyl]paladi(II) (101mg, 0,146mmol). Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Xelit và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dmso-d_6 , 300 K) δ ppm: 7,61 (s, 1H, pyrazol-5'H), 7,23 (s, 1H, pyrazol-3'H), 7,22 (br s, 1H, NH), 6,65 (d, 2H, Ar-H), 6,63 (d, 2H, Ar-H), 3,64 (m, 1H, xyclopropyl-H), 1,00 – 0,91 (m, 4H, xyclopropyl), 0,93 (s, 9H, ^tBu), 0,12 (s, 6H, Me)

IR: ν : C-H: 2930 cm^{-1} ; thơm: 1504 cm^{-1} ; Si-C: 1237 cm^{-1}

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{OSi}$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 330,2003

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 330,1989

Quy trình điều chế 29": 1,5-Dimetyl-4-(phenylamino)-1H-pyrol-2-cacbonitril

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4- $\{[\text{tert-butyl}(\text{dimetyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ anilin được sử dụng trong bước B bằng anilin.

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 7,19 (s, 1 H), 7,05 (t, 2 H), 6,79 (s, 1 H), 6,6 (m, 3 H), 3,61 (s, 3 H), 2,1 (s, 3 H)

Quy trình điều chế 30": 1-Metyl-N-phenyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-6-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình ở bước B của quy trình điều chế 1" bằng cách sử dụng anilin và 5-brom-1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (thu được theo quy trình từ tài liệu chuyên ngành: Heterocycles, 60(4), 865, 2003).

^1H NMR (400 MHz, dmso-d_6) δ ppm: 8,1 (d, 1 H), 7,9 (s, 1 H), 7,7 (d, 1 H), 7,45 (d, 1 H), 7,17 (t, 2 H), 6,9 (d, 2 H), 6,7 (t, 1 H), 6,38 (d, 1 H), 3,8 (s, 3 H)

Quy trình điều chế 31": N-(4- $\{[\text{tert-Butyl}(\text{dimetyl})\text{silyl}]\text{oxy}\}$ phenyl)-1-tridoterimetyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 5-brom-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol[2,3-b]pyridin (thu được theo quy trình từ tài liệu chuyên

ngành Heterocycles, 60(4), 865, 2003, bằng cách thay thế methyl iodua bằng methyl iodua đã đơteri hóa 3 lần).

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-}d_6$) δ ppm: 8,05 (d, 1 H), 7,6 (m+d, 2 H), 7,4 (d, 1 H), 6,85/6,7 (2d, 4 H), 6,3 (d, 1 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

Quy trình điều chế 32": 4-({4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1-triđoterimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bước A: 1-Triđoterimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

NaH (60% trong dầu) (2,61g, 65,2mmol) được tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (110mL) ở 0°C. Bổ sung từng giọt 1H-Pyrol-2-cacbonitril (5g, 54,3mmol) trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp lại được làm lạnh đến 0°C, và sau đó iotmetan- d_3 (10,23g, 70,6mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ dưới khí nitơ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và sau đó etyl axetat (200mL) và nước (200mL) được bổ sung vào. Các pha tách ra, và pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 200mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối (1 x 80mL), được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải. Các phần được gom lại và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất mong muốn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,13 (dd, $J = 2,7, 3,9$ Hz, 1 H), 6,75 (dd, $J = 1,5, 4,1$ Hz, 1 H), 6,79 (dd, $J = 1,7, 2,6$ Hz, 1 H)

Bước B: 4-Brom-1-triđoterimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bổ sung N-Bromsuccinimit (6,68g, 37,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất ở bước trên (4,09g, 37,5mmol) trong N,N-dimetylformamit (188mL). Dung dịch được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký sử dụng

ethyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 6,75 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 6,80 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H)

Bước C: 4-(4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl)amino)-1-tridoterimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Nitơ được sục qua dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước trên (5,85g, 31,1mmol), 4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]anilin (8g, 35,8mmol), natri tert-butylat (3,88g, 40,4mmol) và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (662mg, 1,56mmol) trong toluen (260mL) trong 5 phút. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (1,43g, 1,56mmol) sau đó được bổ sung vào. Hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở 70°C dưới khí nitơ. Huyền phù sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được pha loãng bằng ethyl axetat và được lọc trên Xelit. Bánh Xelit sau đó được tráng bằng ethyl axetat. Phần dịch lọc được rửa với nước (3 lần), và sau đó với nước muối (một lần). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm được tinh chế hai lần bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ethyl axetat và heptan làm chất rửa giải, và sau đó bằng sắc ký pha đảo sử dụng metanol và nước làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng bột.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,17 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 4,96 (br. s, 1 H), 6,57 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,70 (br. s, 4 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,38, 18,26, 25,83, 34,83, 102,96, 113,69, 113,71, 115,95, 119,58, 120,75, 129,14, 140,10, 148,84

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331,09

Quy trình điều chế 33": 4-({4-[(*tert*-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1-tridoterimetyl-5-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bước A: 5-Metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Hợp chất này được điều chế theo quy trình mô tả trong tài liệu chuyên ngành Heterocycles 2011, 82, 1503.

Bước B: 1-Tridoterimetyl-5-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Dung dịch chứa 5-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (0,30g, 2,82mmol) trong N,N-dimetylformamit (5mL) được làm lạnh đến 0°C. NaH (60% trong dầu) (0,118g, 2,96mmol) được bổ sung theo từng phần, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Iotmetan-d₃ (4,15mL, 67,2mmol) được bổ sung một phần duy nhất, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi phản ứng hoàn thành. Hỗn hợp sau đó được pha loãng với nước (30mL) và etyl axetat (15mL). Các pha tách ra và pha nước được chiết hai lần bằng etyl axetat (15mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa với nước (1 x 50mL), và sau đó nước muối, và được sấy khô trên Na₂SO₄. Sau khi lọc và cô cạn dưới áp suất giảm, phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 2,25 (s, 3 H), 5,91 (dd, J = 3,9, 0,6 Hz, 1 H), 6,69 (d, J = 3,9 Hz, 1 H)

Bước C: 4-Brom-1-tridoterimetyl-5-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Dung dịch brom (0,133mL, 2,60mmol) trong axit axetic (1,5mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch chứa hợp chất ở bước trên (0,305g, 2,48mmol) trong axit axetic (5,5mL) đã được làm lạnh trước đến 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và làm ấm từ từ lên đến nhiệt độ phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước (50mL) và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 x 50mL). Pha hữu cơ

được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,24 (s, 3 H), 6,73 (s, 1 H)

Bước D: 4-({4-[(tert-Butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1-tridoterimetyl-5-metyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước trên (7,00g, 34,6mmol), 4-[(tert-butyldimethylsilyl)oxy]anilin (8,90g, 39,8mmol), natri tert-butyilat (4,33g, 45,0mmol) và 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,441g, 1,04mmol) trong toluen (70mL) được làm sạch bằng nitơ. Bổ sung tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,951g, 1,04mmol), và sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 65°C cho đến khi phản ứng, được kiểm soát bằng TLC, hoàn thành. Ngừng gia nhiệt và hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Bổ sung nước (200mL) và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat (3 lần). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng nước muối, và sau đó được cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng ethyl axetat và heptan làm chất rửa giải. Sản phẩm thu được được hòa tan trong heptan âm; được phép để kết tủa ở nhiệt độ phòng và sau đó ở 0°C để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng tinh thể.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,96 (s, 9 H), 2,12 (s, 3 H), 4,66 (br. s, 1 H), 6,46 – 6,51 (m, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,64 – 6,69 (m, 2 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: -4,37, 9,64, 18,26, 25,84, 31,62 – 32,87 (m), 101,14, 114,35, 114,66, 116,33, 120,68, 124,51, 131,17, 141,53, 148,18

MS (ESI): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345,13

Quy trình điều chế 34": 5-[(4-[(tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril

Bước A: 5-Amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril

Bổ sung HCl 37% (170 μL) và mạt sắt (5,1g; 91mmol) vào huyền phù chứa 1-metyl-5-nitro-1H-pyrazol-3-cacbonitril (2g; 13,1mmol) trong hỗn hợp nước (14mL)

và ethanol (120mL). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 5 giờ ở 50°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc. Phần dịch lọc được cô cạn đến khô và sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 5,8 (s, 1 H), 5,7 (m, 2 H), 3,6 (s, 3 H)

Bước B: 5-[(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)amino]-1-metyl-1H-pyrazol-3-cacbonitril

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình ở bước B của quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol bằng (4-bromphenoxy)-(tert-butyl)dimetyl-silan và 4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}anilin bằng hợp chất từ bước A.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 8,15 (s, 1 H), 6,9 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 6,45 (s, 1 H), 3,75 (s, 3 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

Quy trình điều chế 35": 4-[(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)amino]-5-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)Etyl]-1H-pyrol-2-cacbonitril

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 33", bằng cách thay thế iotmetan- d_3 trong bước B bằng 2-(cloEtyl)morpholin hydroclorua.

^1H NMR (400 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6 (d, 2 H), 6,5 (d, 2 H), 4,1 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,6 (t, 2 H), 2,4 (t, 4 H), 2,1 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H)

Quy trình điều chế 36": N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]pyrimidin-5-amin

Bước A: 4-[2-(5-Brompyrimidin-2-yl)oxyetyl]morpholin

Huyền phù NaH (1,0g, 25,0mmol, 60% trong dầu) trong tetrahydrofuran khan được làm lạnh ở 0°C trong chậu nước đá dưới khí argon, và sau đó 2-

morpholinoethanol (2,7g, 20,7mmol) được thêm vào từng giọt. Chậu nước đá được bỏ ra và huyền phù được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. 5-Brom-2-clo-pyrimidin (4,0g, 20,7mmol) sau đó được bổ sung ở nhiệt độ phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch nước amoni clorua bão hòa (10mL) và nước (10mL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng; độ pH được điều chỉnh đến 9 bằng cách bổ sung thêm dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa. Dung dịch thu được được chiết 3 lần bằng etyl axetat, pha hữu cơ sau đó được rửa với nước muối, được sấy khô trên MgSO₄, và sau đó được làm bay hơi đến khô. Hợp chất mong muốn kết tủa ra bằng cách bổ sung ete dầu mỏ.

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 8,75 (s, 2 H), 4,4 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,45 (t, 4 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1562 ν >C=C< và C=N, 787 ν -C-H Ar

Bước B: N-(4-{{tert-Butyl(dimetyl)silyl}oxy}phenyl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-pyrimidin-5-amin

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình ở bước B của quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol bằng hợp chất từ Bước A.

¹H NMR (400 MHz, dms_o-d₆) δ ppm: 8,3 (s, 2 H), 7,8 (s, 1 H), 6,9/6,75 (2d, 4 H), 4,35 (t, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,7 (t, 2 H), 2,45 (t, 4 H), 0,95 (s, 9 H), 0,15 (s, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 3300 ν -NH, 1506 ν -NH, 837 ν -Si-Me, 837 và 778 ν -CH Ar

Quy trình điều chế 37": 4-({4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1,3-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Bước A: 4-Metyl-N-(prop-2-en-1-yl)benzen-1-sulphonamit

Allylamin (10,6mL, 0,14 mol) được bổ sung trong khoảng 4 phút vào dung dịch tosyl clorua (25,1g, 0,13 mol) trong diclometan (250mL) đã được làm lạnh trong chậu nước đá. Bổ sung trietylamin (24mL, 0,18 mol) và sau đó dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,25 giờ. Dung dịch nước HCl 3N (60mL) được thêm vào và

các pha tách ra. Pha hữu cơ được rửa bằng một lượng dung dịch nước HCl 3N nữa (60mL) và sau đó bằng dung dịch nước natri bicacbonat 5% (60mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,43 (s, 3 H), 3,54 – 3,63 (m, 2 H), 4,50 (ls, 1 H), 5,05 – 5,22 (m, 2 H), 5,66 – 5,79 (m, 1H), 7,31 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,76 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H)

Bước B: 4-Metyl-N-(2-metylprop-2-en-1-yl)-N-(prop-2-en-1-yl)benzen-1-sulphonamit

3-Clo-2-metylpropen (20mL, 0,20 mol) được bổ sung trong 5 phút vào huyền phù chứa 4-metyl-N-(prop-2-en-1-yl)benzen-1-sulphonamit (27,9g, 0,13 mol) và kali cacbonat (28,1g, 0,20 mol) trong N,N-dimetylformamit (200mL) đã được làm lạnh trong chậu nước đá. Sau 20 phút, huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Huyền phù được cô cạn đến khô. Phần còn lại được đưa vào trong etyl axetat (250mL) và nước (110mL). Pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa lần lượt bằng dung dịch nước HCl 3N (50mL), nước (3 x 50mL), dung dịch nước kali bicacbonat 5% (50mL), và cuối cùng là nước muối (50mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn để thu được hợp chất mong muốn ở dạng dầu.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 1,69 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 3,70 (s, 2H), 3,75 – 3,79 (m, 2 H), 4,87 (d, $J = 25,1$ Hz, 1 H), 5,04 – 5,09 (m, 1 H), 5,09 – 5,12 (m, 1 H), 5,45 – 5,59 (m, 1H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,71 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H)

Bước C: 3-Metyl-1-(4-metylbenzensulphonyl)-1H-pyrol

Dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước B (15,2g, 57,3mmol) trong toluen (550mL) được gia nhiệt ở 80°C với sự có mặt của (1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)-2-imidazolidinyliden)diclo(phenylmetylen)(trixyclohexylphosphine)rutheni (chất xúc tác Grubbs, thế hệ thứ 2) (150mg, 0,18mmol) trong 1 giờ. 2,3-Diclo-5,6-dixyano-p-

benzoquinon (16,1g, 70,9mmol) sau đó được thêm vào trong một phần, và dung dịch được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ. Dung dịch được lọc trên Xelit, và phần dịch lọc được cô cạn trong chân không. Sản phẩm được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,02 (d, $J = 1,0$ Hz, 3 H), 2,39 (s, 3 H), 6,09 – 6,13 (m, 1H), 6,85 – 6,90 (m, 1 H), 7,03 – 7,07 (m, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

Bước D: 3-Metyl-1-(4-metylbenzensulphonyl)-1H-pyrol-2-cacbonitril

Nhôm clorua (19,4g, 0,15 mol) được bổ sung tất cả một lần vào dung dịch chứa 3-metyl-1-(4-metylbenzensulphonyl)-1H-pyrol (13,0g, 55,3mmol) trong 1,2-dicloetan (230mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 20 phút, xyanogen bromua (11,11g, 0,10 mol) được bổ sung vào theo từng phần trong 20 phút. Sau 4,5 giờ, một lượng xyanogen bromua nữa (1,94g, 18,3mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 17 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót chậm vào hỗn hợp chứa diclometan (300mL) và nước (600mL) đã làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy trong 1 giờ. Sau đó các pha tách ra và pha nước được chiết bằng diclometan (3 x 150mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa với nước (2 x 150mL) và nước muối (150mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,18 (s, 3 H), 2,43 (s, 3 H), 6,17 (d, $J = 3,2$ Hz, 1 H), 7,33 – 7,39 (m, 3 H), 7,90 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H)

Bước E: 4-Brom-3-metyl-1-(4-metylbenzensulphonyl)-1H-pyrol-2-cacbonitril

N-Bromsucinimit (12,0g, 67,4mmol) được bổ sung tất cả một lần vào huyền phù chứa 3-metyl-1-(4-metylbenzensulphonyl)-1H-pyrol-2-cacbonitril (14,45g, 55,6mmol) trong N,N-dimetylformamit (60mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 29 giờ và sau đó được làm lạnh trong chậu nước đá. Dung dịch nước natri bisulphit bão hòa (90mL), nước (90mL) và etyl axetat (250mL)

sau đó được bổ sung. Các pha tách ra, và sau đó pha nước được chiết bằng etyl axetat (2 x 70mL). Pha hữu cơ gom lại được rửa bằng dung dịch nước kali bicacbonat 5% (90mL), nước (3 x 90mL), và sau đó là nước muối (3 x 90mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng toluen và heptan làm chất rửa giải để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,13 (s, 3 H), 2,45 (s, 3 H), 7,38 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,43 (s, 1 H), 7,92 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H)

Bước F: 4-Brom-1,3-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Kali hydroxit (3,65g, 65,1mmol) được bổ sung tất cả một lần vào huyền phù chứa 4-brom-3-metyl-1-(4-metylbenzensulphonyl)-1H-pyrol-2-cacbonitril (4,66g, 13,7mmol) trong metanol (95mL) đã được làm lạnh bằng chậu nước đá. Sau 15 phút, huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 17 giờ. Metanol được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại của quá trình bay hơi được đưa vào trong MTBE (25mL) và được rửa với nước (25mL). Pha nước được chiết bằng MTBE (2 x 25mL). Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không. Phần còn lại thu được được hòa tan trong tetrahydrofuran (50mL) và dung dịch được làm lạnh bằng cách sử dụng chậu nước đá. NaH (60% trong dầu) (1,02g, 25,5mmol) được thêm vào. Sau 10 phút, iotmetan (2,4mL, 38,6mmol) cũng được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Tetrahydrofuran được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được đưa vào diclometan và được rửa với nước. Pha nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn trong chân không để thu được hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,16 (s, 3 H), 3,71 (s, 3 H), 6,74 (s, 1 H)

Bước G: 4-({4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1,3-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Hòa tan 4-Brom-1,3-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (2,03g, 10,2mmol) và 4-[(tert-butyldimetylsilyl)oxy]anilin (3,41g, 15,3mmol) trong toluen (40mL). Dung dịch

được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. Natri tert-butylat (1.18g, 12.2mmol), 2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,17g, 0,41mmol) và tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,187g, 0,2mmol) sau đó được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 30 phút và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Nước (50mL) và Xelit (6g) được bổ sung vào. Huyền phù được lọc trên Xelit, và phần dịch lọc được pha loãng với MTBE. Các pha tách ra và pha nước được chiết bằng MTBE (2 x 50mL). Pha hữu cơ gom lại được sấy khô trên Na₂SO₄ và được lọc. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng etyl axetat và heptan làm chất rửa giải sau đó bằng sắc ký pha đảo sử dụng metanol và nước làm chất rửa giải. Sản phẩm thu được được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất mong muốn ở dạng chất rắn.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,98 (s, 9 H), 2,05 (s, 3 H), 3,70 (s, 3 H), 4,69 (br. s, 1 H), 6,55 – 6,57 (m, 2 H), 6,64 – 6,69 (m, 3 H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ ppm: -4,37, 9,42, 18,27, 25,84, 35,50, 102,59, 113,77, 115,13, 120,72, 121,91, 126,77, 126,94, 140,98, 148,39

Quy trình điều chế 38": 4-[(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)amino]-1-ethyl-5-methyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 33", bằng cách thay thế iotmetan-d₃ trong Bước B bằng iotetan.

¹H NMR (400 MHz, dmsd-d₆) δ ppm: 6,85 (s, 1 H), 6,75 (s, 1 H), 6,6/6,5 (2d, 4 H), 4 (quad, 2 H), 2,1 (s, 3 H), 1,3 (s, 3 H), 0,9 (s, 9 H), 0,1 (s, 6 H)

Quy trình điều chế 39": N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-2-etoxy-pyrimidin-5-amin

Bước A: 5-Brom-2-etoxy-pyrimidin

Hòa tan 5-Brom-2-clo-pyrimidin (5,0g, 25mmol) trong etanol (55mL) và natri etylat (1,81g, 26,6mmol) được thêm vào theo từng phần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng. Khi phản ứng hoàn toàn, dung môi được làm bay hơi, nước (200mL) được thêm vào, và sau đó hỗn hợp phản ứng được chiết bằng

diclometan (2 x 100mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 , và sau đó được làm bay hơi đến khô để thu được 5-brom-2-etoxy-pyrimidin.

Bước B: N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-2-etoxy-pyrimidin-5-amin

4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyanilin (1,8g, 8mmol) và 5-brom-2-etoxy-pyrimidin (1,6g, 8mmol) hòa tan trong tetrahydrofuran khan (30mL) được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng với sự có mặt của natri tert-butylat (4mL, dung dịch 2M trong THF) và clo(2-di-tert-butylphosphino-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl)[2-(2-aminoEtyl)phenyl]paladi(II) (111mg, 0,16mmol). Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Xelit và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được nghiền nhỏ trong heptan để thu được hợp chất mong muốn sau khi lọc.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6 , 300 K) δ ppm: 8,31 (s, 2H, pyrimidin-H), 7,80 (s, 1H, NH), 6,73 (d, 2H, Ar-H), 6,68 (d, 2H, Ar-H), 4,26 (q, 2H, CH_2CH_3), 1,31 (t, 3H, CH_2CH_3), 0,94 (s, 9H, ^tBu), 0,15 (s, 6H, Me)

IR: ν : thơm: 1504 cm^{-1} ; Si-C: 1247 cm^{-1} ; C-O-C: 1057 cm^{-1}

Quy trình điều chế 40": tert-Butyl 6-[(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]-pyridin-3-yl cacbonat

Bước A: 6-Brompyridin-3-yl tert-butyl cacbonat

Bổ sung 0,18g 4-dimetylaminopyridin (1.4mmol) vào dung dịch chứa 5g 6-brompyridin-3-ol (28,7mmol) và 7,53g di-tert-butyl dicacbonat (34,5mmol) trong 50mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 6 giờ và sau đó được cô cạn. Phần còn lại thu được được hòa tan trong hỗn hợp etyl ete và nước. Sau khi tách các pha, pha hữu cơ tách ra được sấy khô trên MgSO_4 và được cô cạn đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế lại nữa.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 8,4 (s, 1 H), 7,71 (s, 2 H), 1,5 (s, 9 H)

Bước B: *tert*-Butyl 6-[(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)amino]pyridin-3-yl cacbonat

Bổ sung 1,18g natri *tert*-butylat (12,2mmol) vào dung dịch chứa 2,79g hợp chất thu được ở bước A (10,2mmol) trong 15mL toluen và 15mL tetrahydrofuran, và sau đó mở hỗn hợp được khuấy dưới khí argon trong 15 phút. Bổ sung vào đó 0,35g chất xúc tác paladi (0,5mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ và sau đó được lọc. Phần dịch lọc được cô cạn và được đưa vào hỗn hợp diclometan và nước. Pha hữu cơ tách ra và sau đó được rửa với nước, được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và etyl axetat làm chất rửa giải. Phần còn lại được đưa vào một lượng tối thiểu isopropyl ete. Chất rắn thu được sau đó được lọc, được rửa bằng ete và sau đó được sấy khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn, chất rắn này được sử dụng tiếp theo mà không cần phải tinh chế nữa.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 9 (s, 1 H), 8,35 (wd, 1 H), 8,3 (wd, 1 H), 8 (wd, 1 H), 7,45 (dd, 1 H), 7,45 (wd, 1 H), 6,8 (d, 1 H), 6,4 (wd, 1 H), 3,8 (s, 3 H), 1,5 (s, 9 H)

Quy trình điều chế 41": 3-[4-[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxyanilino]benzonitril

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 3-brombenzonitril.

^1H NMR (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm: 8,3 (s, 1 H), 7,3 (t, 1 H), 7,2/7,1 (2 dd, 2 H), 7,15 (t, 1 H), 7,05 (d, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 0,95 (s, 9 H), 0,2 (s, 6 H)

Quy trình điều chế 42": 4-[4-[*tert*-Butyl(dimetyl)silyl]oxyanilino]thiophen-2-cacbonitril

Quy trình này được thực hiện giống như quy trình điều chế 1", bằng cách thay thế 4-brom-1-metyl-1H-pyrazol được sử dụng trong bước B bằng 4-bromthiophen-2-cacbonitril.

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 8,35 (s, 1 H), 7,59 (wd, 1 H), 7,08 (wd, 1 H), 6,95 (d, 2 H), 6,75 (d, 2 H), 0,94 (s, 9 H), 0,16 (s, 6 H)

Các amin NHR_3R_4 trong đó R_3 và R_4 , độc lập với nhau, là nhóm aryl hoặc heteroaryl thu được theo quy trình được mô tả trong tài liệu chuyên ngành (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 quy trình điều chế 2" có thể được áp dụng với các amin NHR_3R_4 bậc hai khác (như đã mô tả ở trên) có một hoặc nhiều nhóm chức hydroxy, khi chúng có sẵn trên thị trường. Ngoài ra, các amin bậc hai có ít nhất một nhóm thế hydroxy có thể được tổng hợp trực tiếp ở dạng được bảo vệ, tức là bắt đầu từ các chất phản ứng mà nhóm chức hydroxy của nó được bảo vệ từ trước. Trong số các nhóm bảo vệ, tert-butyl(dimethyl)silyloxy và benzyloxy đặc biệt được ưu tiên.

Trong số các amin NHR_3R_4 có nhóm thế hydroxy được sử dụng để tổng hợp các hợp chất của 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-(diEtylamino)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[xyclopropane-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-

pyrolo[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-metoxyphenyl)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-[(xyclobutylmetyl)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-ylamino)phenol, 4-(pyridin-3-ylamino)phenol, 4-[(3,5-diflo-4-metoxyphenyl)amino]phenol, 4-(pyridin-4-ylamino)phenol, 4-[(3-flo-4-metoxyphenyl)amino]phenol, 2-(phenylamino)pyrimidin-5-ol, 5-[(4-hydroxyphenyl)amino]-2-metoxybenzonitril, 4-[[3-(triflometyl)phenyl]amino}phenol và 4-(metylamino)phenol.

(Các) nhóm chức hydroxy của các amin bậc hai được kể ra ở trên được bảo vệ trước đó bằng một nhóm bảo vệ phù hợp trước khi có bất kỳ sự liên hợp với một dẫn xuất axit của hợp chất có công thức (VII) như được định nghĩa trong quy trình tổng quát ở trên.

Quy trình điều chế I: tert-Butyl [2-(3-iot-4-[[3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)etyl]cacbamat

Bước A: Axit 4-[2-(tert-Butoxycacbonylamino)etyl]benzoic

Hòa tan tert-Butyl dicacbonat (1,64g; 7,5mmol) trong 1,4-dioxan (5mL) và dung dịch này được bổ sung vào dung dịch đang khuấy mạnh chứa axit 4-(2-aminoetyl)benzoic (1,0g; 5mmol) trong dung dịch nước natri hydroxit 1M (25mL) và 1,4-dioxan (10mL), và hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. 1,4-dioxan được loại ra bằng cách làm bay hơi trong chân không, và sau đó etyl axetat (200mL) được thêm vào phần còn lại. Độ pH của pha được điều chỉnh đến 1,5 bằng dung dịch nước HCl 2M. Pha hữu cơ tách ra và pha nước sau đó được chiết bằng etyl

axetat (100mL). Phân chiết hữu cơ gom lại được rửa với nước, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến thể tích 10mL. Bổ sung heptan vào phần còn lại và sau đó chất kết tủa rắn được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6 , 300K): 12,81 (br s, 1H, COOH), 7,85 (m, 2H, Ar-2' và 6'H), 7,31 (m, 2H, Ar-3' và 5'H), 6,91 và 6,51 (2x br s, 1H, NH), 3,16 (m, 2H, CH_2), 2,75 (t, 2H, CH_2), 1,35 và 1,31 (2 x br s, 9H, Bu^t); ^{13}C NMR (125 MHz, dmsO-d_6 , 300 K): 167,8 (q), 156,0 (CH), 145,3 (q), 129,8 (2 x CH), 129,3 (2 x CH), 129,1 (q), 78,0 (q), 41,5 (CH_2), 35,9 (CH_2), 28,7 (CH_3)

Bước B: Axit 4-[2-(tert-Butoxycarbonylamino)etyl]-2-iot-benzoic

Hợp chất ở bước trên (0,88g; 3,31mmol), iotbenzen diaxetat (1,07g; 3,31mmol), tetrabutylammonium iodua (1,22g; 3,31mmol), iodin (0,84g; 3,31mmol) và diaxetoxypaladi (0,04g; 0,165mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan (8mL), và hỗn hợp được gia nhiệt trong bình phản ứng của lò vi sóng ở 80°C trong 90 phút. Hỗn hợp đã làm nguội được phân chia giữa dung dịch nước Na_2CO_3 bão hòa (30mL) và dung môi ban đầu. Pha hữu cơ tách ra và phần còn lại chứa nước được chiết bằng dietyl ete (2 x 15mL). Độ pH của dung dịch nước thu được được điều chỉnh đến 2 bằng dung dịch nước HCl 2M và sản phẩm sau đó được chiết bằng etyl axetat (2 x 75mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel để thu được hỗn hợp đồng phân cấu tạo, hỗn hợp này được tách bằng HPLC điều chế sử dụng nước-TFA và axetonitril làm chất rửa giải. Độ pH của các phần kết hợp tương thích được điều chỉnh đến 5 bằng NaHCO_3 , và sau đó axetonitril được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và sau đó được sấy khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR (500 MHz, dmsO-d_6 , 300K): 13,16 (s rộng, 1H, COOH), 7,81 (s, 1H, Ar-3'H), 7,66 (d, 1H, Ar-6'H), 7,29 (d, 1H, Ar-5'H), 6,89 (t, 1H, NH), 3,14 (t, 1H, CH_2), 2,69 (t, 1H, CH_2), 1,35 (s, 9H, Boc)

Bước C: tert-Butyl [2-(3-iod-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)etyl]cacbamat

Hợp chất ở bước trên (0,714g; 1,82mmol), TBTU (0,73g; 2,28mmol), N-Etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (0,94mL; 5,46mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (22mg) được khuấy trong diclometan (20mL) trong 5 phút, và sau đó (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,282g; 1,92mmol) (xem Quy trình điều chế I') được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng diclometan (150mL) và sau đó được rửa với nước (25mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{IN}_2\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 521,1303

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 521,1282

IR: ν : C-H: 2931 cm^{-1} ; $>\text{C}=\text{O}$: 1706, 1627 cm^{-1} ; amit: 1505 cm^{-1} ; C-O-C: 1248, 1166 cm^{-1}

Quy trình điều chế II: tert-Butyl (4-Iot-3-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbamat

Bước A: Axit 2-Iot-5-metyl-benzoic

Axit 3-Metylbenzoic (6,12g; 45mmol), iotbenzen diaxetat (14,49g; 45mmol), tetrabutylammonium iodia (16,62g, 45mmol), iodin (11,43g; 45mmol) và diaxetoxypaladi (0,5g; 2,2mmol) được hòa tan trong 1,2-dicloetan, và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt trong một ống kín ở 85°C trong 1 giờ và 45 phút. Dung dịch đã làm nguội được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B: Metyl 2-iot-5-metyl-benzoat

Hợp chất ở bước trên (6,25g, 23,9mmol) được hòa tan trong metanol khan (100mL), và sau đó bổ sung từng giọt SOCl_2 (3,6mL, 49mmol) vào dung dịch đang được khuấy. Dung dịch được đun hồi lưu trong 18 giờ và sau đó được làm bay hơi đến thể tích 25mL và sau đó được rót vào đá vụn (100 g). Hỗn hợp thu được được chiết bằng dietyl ete (2 x 75mL). Pha hữu cơ được rửa với dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và sau đó nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước C: Metyl 5-(brommetyl)-2-iot-benzoat

Hợp chất ở bước trên (5,7g; 20,7mmol), N-brom-succinimit (3,67g; 20,7mmol) và dibenzoyl peroxit (0,24g; 1mmol) được hòa tan trong carbon tetrachlorua (40mL) và sau đó đun hồi lưu trong 5 giờ. Những phần mới N-bromsuccinimit (1,0g; 5,6mmol) và dibenzoyl peroxit (0,05g; 0,2mmol) sau đó được bổ sung vào và được gia nhiệt tiếp tục trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng. Những phần không tan được loại ra bằng cách lọc, và phần dịch lọc đã cô cạn sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng heptan và etyl axetat làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước D: Metyl 5-(aminometyl)-2-iot-benzoat

Hợp chất ở bước trên (0,53g; 1,5mmol) được hòa tan trong metanolic amoni 7M (20mL) và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Dung dịch được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

Bước E: Axit 5-[(tert-Butoxycarbonylamino)metyl]-2-iot-benzoic

Metyl 5-(aminometyl)-2-iot-benzoat hydrobromua (0,56g; 1,5mmol) được hòa tan trong pyridin (10mL), sau đó bổ sung di-tert-butyl dicacbonat (0,80g; 3,6mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hòa tan lại trong metanol (10mL), và sau đó dung dịch nước

NaOH 2M (3mL) và 2mL nước được thêm vào. Dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ ở 50°C, sau đó được pha loãng bằng nước (20mL), và metanol được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Độ pH của dung dịch nước thu được được điều chỉnh đến 3 bằng dung dịch nước HCl 2M; sản phẩm sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa với nước muối, và sau đó được sấy khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được nghiền nhỏ với DCM. Chất rắn tạo thành được thu hồi bằng cách lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆, 300 K): 13,24 (s rộng, 1H, COOH), 7,91 (d, 1H, Ar-3'H), 7,58 (d, 1H, Ar-6'H), 7,47 (t, 1H, NH), 7,09 (d, 1H, (Ar-5'H), 4,09 (d, 2H, CH₂), 1,38 (s, 9H, Boc); ¹³C NMR (125 MHz, dmso-d₆, 300K): 168,6 (q), 156,3 (q), 141,1 (q), 140,9 (CH), 137,1 (q), 131,6 (CH), 129,1 (CH), 92,2 (q), 78,5 (q), 28,7 (CH₃)

Bước F: tert-Butyl (4-iot-3-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbammat

Hợp chất ở bước trên (1,62g; 4,3mmol), TBTU (2,76g; 8,59mmol), N-Etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (1,48mL; 8,59mmol) và N,N-dimetylpyridin-4-amin (10mg) được trong DCM (50mL) trong 5 phút; (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (0,76g; 5,15mmol) (xem Quy trình điều chế 1') sau đó được bổ sung vào và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút nữa. Những phần không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và sau đó phần dịch lọc đã cô cạn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Quy trình điều chế III: tert-Butyl (3-brom-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbammat

Bước A: Metyl 4-(aminometyl)-2-brom-benzoat

Bổ sung từng giọt dung dịch chứa 2-brom-4-(brommetyl)benzoat (4,57g; 14,84mmol) trong 50mL metanol vào dung dịch đang được khuấy chứa amoni trong metanol (7M; 315mL) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch sau đó được khuấy trong 3 giờ. Tất cả dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên

silica gel sử dụng diclometan-metanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Bước B: Axit 2-Brom-4-[(tert-butoxycacbonylamino)metyl]benzoic

Hợp chất ở bước trên (4,04g; 16,6mmol) được hòa tan trong pyridin (55mL) và sau đó di-tert-butyl dicacbonat (5,43g; 24,9mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ; hỗn hợp sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại được hòa tan lại trong metanol (100mL), và sau đó dung dịch nước NaOH 1M (54mL) được thêm vào. Dung dịch tạo thành được khuấy trong 1,5 giờ ở 50°C và sau đó được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng. Độ pH được điều chỉnh đến 7 sử dụng dung dịch nước HCl 2M; metanol sau đó được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Dung dịch nước thu được được pha loãng với nước (50mL), và sau đó độ pH được điều chỉnh đến 3 sử dụng dung dịch nước HCl 2M. Sản phẩm được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Pha hữu cơ được rửa với nước muối, sau đó được sấy khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế.

IR: ν : N-H: 3359 cm⁻¹; C-H: 2983 cm⁻¹; >C=O: 1685, 1603 cm⁻¹; amit: 1519 cm⁻¹; C-O-C: 1248, 1162, 1057 cm⁻¹

Bước C: tert-Butyl (3-brom-4-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}benzyl)cacbammat

Hợp chất ở bước trên (3,7g; 11,2mmol), TBTU (7,19g; 22,4mmol), N-Etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (3,86mL; 22,4mmol) và N,N-dimethylpyridin-4-amin (48mg) được khuấy trong diclometan (100mL) trong 5 phút, và sau đó (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1,98g, 13,44mmol) (xem Quy trình điều chế 1') được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ nữa. Những phần không tan được loại ra bằng cách lọc, và sau đó phần dịch lọc đã cô cạn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{23}H_{27}BrN_2O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 459,1285

$[M+H]^+$ đo được: 459,1282

1H NMR (500 MHz, dms o - d_6 , 300K, có mặt các đồng phân hình học amit): 7,66-6,87 (m, 7H, thơm), 5,34 và 4,12 (d, 2H, CH_2 -isoquinolin), 5,02 và 4,97 và 3,87 và 3,83 (m, 1H, CH_2 -isoquinolin), 4,17 (d, 2H, CH_2 -benzyl), 3,18-2,48 (m, 1H, CH_2 -isoquinolin), 1,16 và 1,14 và 1,10 và 0,98 (d, 3H, isoquinolin CH_3), 1,31 và 1,41 (s, 9H, Boc).

Ví dụ 1: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: Etyl 5-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung lần lượt 0,7g hợp chất thu được ở quy trình điều chế 1' (4,79mmol), 0,7g HOBT (5,22mmol), 0,81g EDC (5,22mmol) và 1,6mL trietylamin (21,7mmol) vào dung dịch chứa 1,4g hợp chất thu được ở quy trình điều chế 1 (4,35mmol) trong 50mL diclometan. Mẻ hỗn hợp sau đó được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng diclometan và được rửa 3 lần bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô cạn đến khô, và sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải.

1H NMR: δ (500 MHz; dms o - d_6 ; 300K): 7,6-7,3 (m, 3H, Hs thơm, 4-clophenyl); 7,2-6,85 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 6,45-6,3 (m, 1H, H pyrol); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 5,3-3,75 (dd, 2H, Hs béo tetrahydroisoquinolin); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2CH_3); 3,25 (s, 3H, CH_3 -N-pyrol); 3,0-2,2 (m, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 2,5 (s, 3H, CH_3 -pyrol); 1,25 (t, 3H, OCH_2CH_3); 1,05 (d, 3H, tetrahydroisoquinolin- CH_3)

IR: ν : $>C=O$: 1693 cm^{-1} este; ν : $>C=O$: 1625 cm^{-1} amit

Bước B: Axit 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylic

Bổ sung 0,317g LiOH (7,5mmol) được hòa tan trong 5mL nước vào dung dịch chứa 1,7g hợp chất thu được ở bước A (3,77mmol) trong 5mL dioxan. Mẻ hỗn hợp được gia nhiệt trong thiết bị lò vi sóng trong 4 giờ ở 100°C (công suất 140 W). Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và được cô cạn đến khô. Phần còn lại thu được theo cách đó được cho vào diclometan (50mL) và sau đó bổ sung dung dịch nước bão hòa NH_4Cl . Pha hữu cơ được rửa với nước và sau đó với nước muối, được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

^1H NMR: δ (500 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 11,05 (s rộng, 1H, COOH), 7,5-7,2 (m, 3H, Hs thơm, 4-clophenyl); 7,2-6,9 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 6,45-6,2 (m, 1H, H béo, H pyrol); 5,3-3,75 (dd, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 5,0-4,8-3,8 (m, 1H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 3,5-3,2 (s, 3H, CH_3 -N-pyrol); 3,0-2,1 (Hs béo, CH_3 -tetraisoquinolin); 2,5-2,4-1,98 (m, 3H, CH_3 -pyrol); 1,05-0,52 (m, 3H, Hs béo, CH_3 -tetraisoquinolin)

IR: ν : $-\text{OH}$: $3500\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$ axit cacboxylic; ν : $>C=O$: $1699 + 1658\text{ cm}^{-1}$ axit cacboxylic; ν : $>C=N$:-: 1625 cm^{-1} amit

Bước C: N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-5-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung từng giọt 0,244mL 1-clo-N,N,2-trimetyl-prop-1-en-1-amin vào dung dịch chứa 0,65g hợp chất thu được ở bước B (1,54mmol) trong 15mL dicloetan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó bổ sung 0,56g hợp chất ở quy trình điều chế 1" (1,84mmol), 10mL dicloetan và 0,376g 4-dimetylaminopyridin (DMAP) (3,07mmol). Mẻ hỗn hợp được khuấy ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn, được hòa tan trong diclometan và được rửa

bằng dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng dầu và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

Bước D: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung 1,55mL dung dịch kali hydroxit 1M trong metanol (1,55mmol) vào dung dịch chứa 0,8g hợp chất thu được ở Bước C (1,03mmol) trong 2mL metanol. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng diclometan và lần lượt được rửa bằng dung dịch nước HCl 1M, dung dịch nước NaHCO_3 bão hòa và sau đó bằng nước muối cho đến khi trung tính. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi. Sản phẩm thô thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải. Chất rắn thu được theo cách đó được hòa tan trong hỗn hợp nước/axetonitril cho đến khi hòa tan hoàn toàn, được lọc và sau đó được làm khô lạnh.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,74;68,25;%H=5,43;5,69;%N=11,79;11,66;%Cl=5,97;5,95

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{34}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 594,2266

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 594,2289

Ví dụ 2: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-metyl-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: tert-Butyl {[(3S)-2-{2-[4-(diphenylcarbamoil)-1-metyl-1H-pyrol-2-yl]benzoyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metyl}cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 2 và tert-butyl [(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetyl]cacbamat (xem quy trình điều chế 2') trong bước A, và N-phenylanilin trong bước C.

Bước B: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-metyl-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất NH-Boc ở bước A trong diclometan được để ở 0°C. 10 đương lượng mol axit trifloaxetic được bổ sung từng giọt vào đó. Mẻ hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ cho đến khi nguyên liệu ban đầu biến mất hoàn toàn. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn đến khô, được đưa vào lần nữa và được làm bay hơi hai lần cùng với toluen, sau đó đưa vào hỗn hợp axetonitril/H₂O và cuối cùng được làm khô lạnh. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được sau bước trung hòa.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=77,75;77,27;%H=5,97;5,73;%N=10,36;10,44

Ví dụ 3: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-metylpipezazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1H-indol-5-yl)-1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: tert-Butyl 5-[(4-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl){[5-(5-clo-2-{[(3S)-3-[(4-metylpipezazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-metyl-1H-pyrol-3-yl]cacbonyl}amino]-1H-indole-1-cacboxylat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 3 và (3S)-3-[(4-metyl-1-piperaziny)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 4') trong bước A, và hợp chất quy trình điều chế 3" trong bước C.

Bước B: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-metylpipezazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1H-indol-5-yl)-1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung 135mg (2,5mmol) KOH vào dung dịch chứa 455mg (0,49mmol) sản phẩm thu được ở bước A trong 5mL metanol. Sau khi khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô cạn, được xử lý bằng dung dịch nước NaHCO₃ bão

hòa và được chiết bằng metylen clorua. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và được làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được theo cách này sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

$\%C=70,72:68,54; \%H=5,79:5,37; \%N=11,78:11,41; \%Cl=4,97:4,79$

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{42}\text{H}_{41}\text{ClN}_6\text{O}_3$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 713,3007

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 713,2973

Ví dụ 4: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(1H-indol-5-yl)-1-metyl-5-(6-([(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 3 sử dụng hợp chất ở quy trình điều chế 4 trong bước A.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

$\%C=71,45:69,32; \%H=5,86:5,22; \%N=11,63:11,08$

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{43}\text{H}_{42}\text{N}_6\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 723,3295

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 723,3262

Trừ trường hợp được đề cập, các hợp chất của các ví dụ sau đây được tổng hợp theo như quy trình của ví dụ 1 sử dụng, trong bước A: (i) axit tương thích thu được theo một trong các quy trình điều chế từ 1 đến 32 và (ii) hợp chất tetrahydroisoquinolin tương thích thu được theo một trong các quy trình điều chế 1' đến 9' và, trong bước C: (iii) amin NHR_3R_4 phù hợp (danh sách chưa đầy đủ được đề xuất trong các quy trình điều chế 1" đến 42". Các hợp chất thu được theo cách đó tùy ý

được trải qua bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hydroclorua của hợp chất mong muốn.

Ví dụ 5: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,54;64,9;%H=5,67;5,49;%N=10,5;10,4;%Cl=13,29;12,52;%Cl=8,86;7,39

Ví dụ 6: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-1-etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{45}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 741,3320

$[M+H]^+$ đo được: 741,3326

Ví dụ 7: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-1-xyclopropyl-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{45}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 753,3320

$[M+H]^+$ đo được: 753,3306

Ví dụ 8: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-1-(propan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{47}ClN_6O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 755,3476

$[M+H]^+$ đo được: 755,3466

Ví dụ 9: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-indol-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,26;65,8;%H=5,73;5,47;%N=10,38;10,48;%Cl=8,76;8,46;%Cl=8,76;8,02

Ví dụ 10: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=69,11;68,56;%H=5,8;5,31;%N=8,06;8,13;%Cl=5,1;4,68

Ví dụ 11: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-2-metyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: 1-[3-(Benzyloxy)propyl]-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 10 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 2" trong bước C.

Bước B: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(3-hydroxypropyl)-2-metyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất của bước A được đưa vào phản ứng loại bảo vệ theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 23.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,24;67,96;%H=6,5;7,9;%N=7,58;7,61;%Cl=4,8;4,75

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{43}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 703,3296

$[M+H]^+$ đo được: 703,33294

Ví dụ 12: 5-(5-Flo-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,33:67,39;%H=5,65:5,18;%N=11,22:11,52;%Cl=4,73:3,82

Ví dụ 13: N-(3-Flo-4-metylphenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,97:66,72;%H=5,62:5,21;%N=7,44:7,59;%Cl=4,71:4,54

Ví dụ 14: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-indazol-5-yl)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,62:66,59;%H=5,59:4,67;%N=10,84:10,85;%Cl=4,57:4,24

Ví dụ 15: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,28:67,07;%H=5,73:5,09;%N=7,77:7,75;%Cl=4,92:5,71

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 685,3026

$[M+H]^+$ đo được: 685,3033

Ví dụ 16: N-(3-Flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{\[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,62:66,11;%H=5,45:5,2;%N=7,58:7,89;%Cl=4,8:5,59

Ví dụ 17: 5-(5-Clo-2-{\[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,51:66,91;%H=5,66:5,05;%N=7,87:7,88;%Cl=4,98:5,75

Ví dụ 18: 1-(2-Hydroxyetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: 1-[2-(Benzyloxy)etyl]-N-[4-(benzyloxy)phenyl]-2-metyl-5-(6-{\[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 9 và (3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 5') trong bước A, và 4-(benzyloxy)-N-phenylanilin (xem quy trình điều chế 8") trong bước C.

Bước B: 1-(2-Hydroxyetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{{[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất của bước A được đưa vào phản ứng loại bảo vệ theo quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong bước B ở ví dụ 23.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 729,3283

$[M+H]^+$ đo được: 729,3282

Ví dụ 19: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-metoxi-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=69,63:69,45;%H=6,13:5,94;%N=7,92:7,79;%Cl=5,01:4,58

Ví dụ 20: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-metoxi-2-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=69,39:69,66;%H=5,66:5,46;%N=8,99:8,92;%Cl=5,69:5,29

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{36}H_{35}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 587,2653

$[M+H]^+$ đo được: 587,2649

Ví dụ 21: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,99:64,67;%H=5,86:5,67;%N=11,37:11,27;%Cl=4,8:4,71

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{43}N_6O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 703,3236

$[M+H]^+$ đo được: 703,3239

Ví dụ 22: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(7-{\[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,61;67,97;%H=5,89;5,59;%N=7,62;7,55;%Cl=4,82;4,27

Ví dụ 23: 1-(2-Hydroxyetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: 1-[2-(Benzyloxy)etyl]-N-(4-{\[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 9 và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C.

Bước B: N-(4-{\[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1-(2-hydroxyetyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung 1,37g Pd/C 10% vào dung dịch chứa 6,86g (8,19mmol) hợp chất ở bước A trong 70mL metanol khan. Mẻ hỗn hợp được loại khí trong 0,5 giờ và sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng dưới áp suất dihydro (1,5 bar = $1,5 \times 10^5$ Pa) trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và sau đó được cô cạn đến khô. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

^1H NMR: δ (500 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,7-7,4 (s, 1H, H pyrazol); 7,1-6,8 (s, 1H, H pyrazol); 7,3-6,9 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 7,0-6,7 (m, 2H, Hs thơm); 6,9-6,4 (m, 2H, Hs thơm); 6,8-6,4 (m, 2H, Hs thơm); 6,1 (m, 2H, OCH_2O); 5,2, 5,0, 4,7 (4s, H, H-pyrol (có mặt các đồng phân cấu hình riêng)); 5,15 (d, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 4,9 (m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 4,9-4,8 (m, 1H, CH_2OH); 4,7 (m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 3,9 (d, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 3,85 (m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 3,7 (m, 2H, Hs béo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,75 (2s, 3H,); 3,5-3,2 (m, 2H, Hs béo, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$); 3,0-2,4 (m, 2H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 2,4-2,3 (4s, 3H, CH_3 -pyrol); 1,5, 0,95, 0,75 (4 d, 3H, CH_3 -THIQ); 0,85 (s rộng, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$; 0,15 (m, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$

IR: ν : -OH: 3346 cm^{-1} axit cacboxylic; ν : >C=O : 1621 cm^{-1}

Bước C: 1-(2-Hydroxyetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Nhóm chức phenol của hợp chất ở bước B được loại bảo vệ theo quy trình ở bước D của ví dụ 1.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,23;68,12;%H=5,57;5,29;%N=11,05;10,79

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_6$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 634,2662

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 634,2660

Ví dụ 24: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-metoxi-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,86;64,47;%H=6,09;5,88;%N=11,82;11,45;%Cl=4,98;6,7

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 675,3289

$[M+H]^+$ đo được: 675,3287

Ví dụ 25: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,77:62,83;%H=5,63:5,83;%N=11,74:11,29;%Cl=4,95:5,42

Ví dụ 26: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-1-[2-(metylamin)etyl]-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo các bước A, B và C của quy trình ở ví dụ 30 bằng cách thay thế natri azit được sử dụng trong bước B bằng metylamin. Sau khi tinh chế trên silica gel ($CH_2Cl_2/MeOH/NH_3$ gradient), hợp chất thu được, 0,3g (0,46mmol), được hòa tan trong 5mL metanol khan và bổ sung vào đó từng giọt 0,464mL (0,47mmol) dung dịch HCl 1M trong ete. Mẻ hỗn hợp được khuấy trong 0,5 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất kết tủa thu được theo cách này được lọc và được sấy khô và sau đó được hòa tan trong hỗn hợp CH_3CN/H_2O trước khi được làm khô lạnh ở nhiệt độ thấp. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,05:64,64;%H=5,75:5,43;%N=12,3:12,3;%Cl=5,19:5,39

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{37}H_{38}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 647,2903

$[M+H]^+$ đo được: 647,2922

Ví dụ 27: 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-5-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện giống như ví dụ 26, bằng cách thay thế methylamin trong bước B bằng dimethylamin.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,46;65,07;%H=5,93;5,87;%N=12,05;12,06;%Cl=5,08;5,55

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₈H₄₀N₆O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 661,3060

[M+H]⁺ đo được: 661,3045

Ví dụ 28: 5-(5-Cl-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,99;66,88;%H=5,14;5,28;%N=8,93;8,87;%Cl=5,65;4,98

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₅H₃₂ClN₄O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 591,2157

[M+H]⁺ đo được: 591,2178

Ví dụ 29: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)etoxy]methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-carboxamit hydroclorua

Bước A: Metyl 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylat

Bổ sung 2,73g (1,1 đương lượng) (3S)-3-hydroxymetyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, 7,95mL diisopropyletylamin và 9,84g (1,7 đương lượng) HATU vào dung dịch chứa 4,9g hợp chất của quy trình điều chế 1 trong hỗn hợp chứa 40mL dimetylformamit và 40mL tetrahydrofuran. Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được sấy khô, được đưa vào etyl axetat và sau đó được rửa bằng dung dịch nước axit xitric 10% và nước. Pha nước gom lại được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được gom lại, được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và ethanol làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^1H NMR: δ (500 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,6-7,4 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,9 (m, 4H, Ar(THIQ)); 6,5-6,15 (4s rộng, 1H, pyrol); 4,9-3,8 (6 d, 2H, NCH_2 THIQ); 4,85-3,6 (m, 1H, NCH THIQ); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 este), 3,45-3,2 (3s, 3H, N- CH_3); 3,35-3,0 (3m, 2H, HOCH_2); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ); 2,5-2,1 (m, 3H, CH_3 pyrol); 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 este)

IR: ν -OH: 3388 cm^{-1} , ν $>\text{C}=\text{O}$: 1693 cm^{-1} (este liên hợp), ν $>\text{C}=\text{O}$: 1620 cm^{-1} (amit)

Bước B: Metyl 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)etoxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylat

Dung dịch chứa 1,7g (3,2mmol) hợp chất thu được ở bước trên trong 20mL dimetylformamit được bổ sung từng giọt, ở 0°C , vào huyền phù chứa 0,280g NaH 60% trong dầu (2,2 đương lượng) trong 10mL dimetylformamit. Sau khi khuấy trong 5 phút ở nhiệt độ phòng, huyền phù chứa 0,68g 4-(2-brometyl)morpholin hydrobromua (1,1 đương lượng) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 45 phút. Sau đó bổ sung, theo 2 bước trong 20 giờ, 2,2 đương lượng 4-(2-brometyl)morpholin hydrobromua, và sau đó 3 đương lượng NaH 60% trong dầu. Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào hỗn hợp dung dịch nước amoni clorua 10% và etyl axetat. Pha hữu cơ thu được lần lượt được rửa với nước, và

sau đó với dung dịch nước LiCl bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ sau đó được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Dạng dầu thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và ethanol làm chất rửa giải để tạo ra hợp chất mong muốn.

^1H NMR: δ (500 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,85 (m, 4H, Ar(THIQ); 6,5-6,15 (s rộng, 1H, pyrol); 5,25-3,8 (m, 2H, NCH_2 THIQ); 5,05-3,75 (m, 1H, NCH THIQ); 4,2-4,0 (m, 2H, OCH_2 este), 3,5-3,25 (m, 3H, N- CH_3); 3,6-2,75 (m, 8H, OCH_2 morpholinoetoxymetyl); 2,95-2,05 (m, 2H, THIQ); 2,55-2,15 (m, 6H, NCH_2 morpholinoetoxymetyl); 2,55-2,05 (m, 3H, CH_3 pyrol), 1,25-1,1 (m, 3H, CH_3 este)

IR: $\nu >\text{C}=\text{O}$: 1694 cm^{-1} (este liên hợp), $\nu >\text{C}=\text{O}$: 1629 cm^{-1} (amit)

Bước C: Axit 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)etoxy]metyl}-3,4-dihydro-isoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylic

Bổ sung 5mL dung dịch nước LiOH 1M vào dung dịch chứa 1,46g hợp chất ở bước trên trong 5mL dioxan. Hỗn hợp được gia nhiệt trong thiết bị lò vi sóng (100 W) ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và sau đó được chiết bằng etyl ete. Pha ete được chiết lại bằng 10mL nước. Pha nước được axit hóa đến độ pH 5-6 bằng cách bổ sung thêm dung dịch nước amoni clorua bão hòa và sau đó được chiết hai lần bằng diclometan. Pha diclometan được sấy khô trên Na_2SO_4 , được lọc và được cô cạn đến khô. Sản phẩm nêu ở đề mục này thu được ở dạng bánh trứng đường.

^1H NMR: δ (500 MHz; dmso- d_6 ; 300K): 11,4 (s rộng, 1H, CO_2H), 7,6-7,3 (m, 3H, Cl-Ph); 7,2-6,8 (m, 4H, Ar(THIQ); 6,5-6,2 (4s rộng, 1H, pyrol); 5,25-3,75 (m, 2H, NCH_2 THIQ); 5,05-3,7 (3m, 1H, NCH THIQ); 3,5-3,2 (3s, 3H, N- CH_3); 3,6-2,7 (m, 8H, OCH_2 morpholinoetoxymetyl); 2,5-2,2 (m, 6H, NCH_2 morpholinoetoxymetyl); 3,0-2,0 (m, 2H, THIQ), 2,5-2,0 (3s, 3H, CH_3 pyrol)

IR: ν -OH: $3300\text{--}2200\text{ cm}^{-1}$, $\nu >\text{C}=\text{O}$: $1697\text{--}1662\text{ cm}^{-1}$ (dải kép, axit cacboxylic), $\nu >\text{C}=\text{O}$: 1628 cm^{-1} (amit)

Bước D: N-(4-{[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxy}phenyl)-5-(5-clo-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)etoxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Axit thu được trong bước C (1,48 g) được tạo huyền phù trong 15mL 1,2-dicloetan. Bổ sung vào đó 1,1 đương lượng 1-clo-N,N,2-trimetylpropenylamin. Sau khi khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng, bổ sung 15mL toluen và 1,05 đương lượng hợp chất của quy trình điều chế 2". Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong 14 giờ ở 110°C và sau đó được sấy khô. Sản phẩm thô thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và etanol làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn.

¹H NMR: δ (500 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,55-7,25 (m, 3H, Cl-Ph); 7,25-6,6 (m, 9H, Ar(THIQ)+phenyl); 6,8-6,5 (m, 2H, phenoxy); 7,0-6,6 (m, 2H, phenoxy); 5,7-5,05 (4s rộng, 1H, pyrol); 5,2-3,6 (8d, 2H, THIQ); 5,05-3,6 (4m, 1H, NCH THIQ), 3,6-2,9 (m, 8H, morpholinoetoxymetyl béo); 3,4-3,2 (broad 3s, 3H, N-CH₃); 3,0-2,1 (m, 2H, THIQ), 2,35 (m, 2H, NCH₂ morpholinoetoxymetyl); 2,4-2,2 (m, 4H, NCH₂ morpholin); 2,4-2,15 (3s rộng, 3H, CH₃ pyrol); 0,8 (2s rộng, 9H, SiC(CH₃)₃); 0,1 (4s, 6 H, SiCH₃)

IR: ν >C=O: 1635-1595 cm⁻¹ (dải kép), ν Si-O: 1117 cm⁻¹, ν Si-C: 837 cm⁻¹

Bước E: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-{[2-(morpholin-4-yl)etoxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bổ sung 0,92mL dung dịch kali hydroxit 1M trong metanol vào dung dịch chứa 0,7g hợp chất ở bước D trong 5mL metanol. Sau khi khuấy trong 1 giờ 10 phút ở nhiệt độ phòng, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được thêm vào. Sản phẩm kết tủa được chiết bằng etyl axetat và sau đó được rửa bằng nước và nước muối. Pha nước thu được được chiết lại lần nữa bằng etyl axetat. Pha hữu cơ thu được theo cách đó được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-

etanol làm chất rửa giải để tạo ra 0,536g sản phẩm nêu ở đề mục này, ở dạng bazơ. Sản phẩm dạng bazơ được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 1M. Sau bước làm khô lạnh, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (%), đo được (theo lý thuyết))

%C=66,4(66,75);%H=5,98(5,87);%N=7,38(7,41);%Cl=9,42(9,38);%Cl=4,57(4,69)

Ví dụ 30: 1-(2-Aminoethyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: 2-{3-[(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)carbamoyl]-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-1-yl}Etyl metansulphonat

Dung dịch chứa 4,65g hợp chất thu được trong bước B của ví dụ 23 (6,22mmol) trong 100mL THF khan được để ở 0°C. Lần lượt bổ sung vào đó 3,5mL (12,44mmol) trietylamin và sau đó, từng giọt, 0,722mL metansulphonic clorua (9,33mmol) được hòa tan trong 20mL THF. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng bị thủy phân bằng cách thêm dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được gom lại, được sấy khô trên MgSO₄ và được cô cạn đến khô. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng chất rắn như thủy tinh.

¹H NMR: δ (500 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,7-7,45 (s, 1H, H pyrazol); 7,1-6,9 (s, 1H, H pyrazol); 7,2-6,4 (m, 8H, Hs thơm); 6,95-6,65 (m, 2H, Hs thơm); 6,1 (m, 2H, OCH₂O); 5,2, 4,6 (4s, H, H-pyrol (có mặt các đồng phân cấu hình riêng); 4,9, 4,6, 3,9, 3,8 (m, 1H), 5,05-3,75 (m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 4,3-4,05 (m, 2H, Hs béo, CH₂CH₂OSO₂CH₃); 4,2-3,95 (m, 2H, Hs béo, CH₂CH₂OSO₂CH₃); 3,75-2,7 (2s, 3H, CH₃-pyrazol); 3,0 (nhiều s, 3H, CH₂OSO₂CH₃); 3,05-2,5 (nhiều m, 2H, Hs béo, H tetrahydroisoquinolin); 2,45-2,3 (nhiều s, 3H, CH₃-pyrol); 1,05, 0,75 (d nhiều, 3H,

CH₃-tetraisoquinolin); 0,9 (nhiều s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂); 0,1 (m, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂))

IR: ν : >C=O: 1626 cm⁻¹, ν : -SO₂: 1349 và 1172 cm⁻¹

Bước B: 1-(2-Azidoethyl)-N-(4-{{tert-butyl(dimethyl)silyl}oxy}phenyl)-2-metyl-5-(6-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung 0,472g (7,26mmol) natri azit vào dung dịch chứa 2g (2,42mmol) hợp chất ở bước A trong 20mL DMF khan. Hỗn hợp được khuấy ở 65°C trong 4 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước NaHCO₃ bão hòa và sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được gom lại và được rửa bằng dung dịch nước LiCl bão hòa, được sấy khô trên MgSO₄ và được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-metanol làm chất rửa giải, sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bột.

¹H NMR: δ (500 MHz; dmso-d₆; 300K): 7,65-7,45 (nhiều s, 1H, H pyrazol); 7,1-6,9 (nhiều s, 1H, H pyrazol); 7,3-6,4 (nhiều m, 6H, Hs thơm); 7,1-6,9 (nhiều s, 1H, Hs thơm); 6,8, 6,5 (2m, 2H, Hs thơm); 6,1 (nhiều s, 2H, OCH₂O); 5,25- 4,65 (nhiều s, 1H, H-pyrol (có mặt các đồng phân cấu hình riêng); 4,9, 4,6,3,8 (nhiều m, 1H); 5,05-3,7 (nhiều m, 4H, Hs béo, H-THIQ + CH₂CH₂N₃); 3,7 (nhiều s, 3H, H CH₃-pyrazol); 3,5-3,25 (m, 2H, CH₂CH₂N₃); 3,1-2,4 (nhiều m, 3H, CH₃-pyrol); 2,45-2,3 (nhiều s, 3H, CH₃-pyrol); 1,0-0,75 (d nhiều, 3H, CH₃-THIQ); 0,9 (nhiều s, 9H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂); 0,1 (nhiều s, 6H, Si(CH₃)₂(CH(CH₃)₂))

IR: ν : -N=N=N: 2100 cm⁻¹, ν : >C=O: 1630 cm⁻¹, ν : -Si-O-: 1035 cm⁻¹

Bước C: 1-(2-Azidoethyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung từng giọt 7,24mL dung dịch 1M metanolic kali hydroxit (72,45mmol) vào dung dịch chứa 1,12g hợp chất thu được ở bước B (14,49mmol) trong 5mL metanol. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn đến khô, được đưa vào diclometan, bị thủy phân bằng dung dịch

nước NaHCO₃ bão hòa và sau đó được chiết hai lần bằng diclometan. Pha hữu cơ sau đó được gom lại, được rửa với nước, được sấy khô trên MgSO₄ và được cô cạn đến khô. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bột và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

¹H NMR: δ (500 MHz; dmso-d₆; 300K): 9,60((s, 1H, CH₂CH₂OH); 7,65-7,45 (nhiều s, 1H, H pyrazol); 7,1-6,9 (nhiều s, 1H, H pyrazol); 7,3-6,4 (nhiều m, 6H, Hs thơm); 7,1-6,9 (nhiều s, 1H, Hs thơm); 6,8, 6,5 (2m, 2H, Hs thơm); 6,15 (nhiều s, 2H, OCH₂O); 5,35- 4,8 (nhiều s, 1H, H-pyrol (có mặt các đồng phân cấu hình riêng); 4,9, 4,6, 3,8 (nhiều m, 1H, H béo, H tetrahydroisoquinolin); 3,7 (nhiều s, 3H, H CH₃-pyrazol); 3,5-3,25 (m, 2H, CH₂CH₂N₃); 3,1-2,4 (nhiều m, 3H, CH₃-pyrol); 2,45-2,3 (nhiều s, 3H, H THIQ); 2,45-2,3 (nhiều s, 3H, CH₃-pyrol); 1,0-0,75 (d nhiều, 3H, CH₃-THIQ)

IR: ν:-OH: 3171 cm⁻¹, ν:-N=N=N: 2100 cm⁻¹, ν:>C=O: 1617 cm⁻¹

Bước D: 1-(2-Aminoethyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bổ sung 0,154g Pd/C 10% vào dung dịch chứa 1,27g hợp chất thu được ở bước trên (1,93mmol) trong 15mL etanol khan. Mẻ hỗn hợp được loại khí trong 0,5 giờ. Hỗn hợp sau đó được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng dưới áp suất hydro (1,5 bar = 1,5 x 10⁵ Pa). Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và sau đó được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (CH₂Cl₂/MeOH/NH₃ gradient), thu được phần cặn giống như dầu. Phần còn lại được hòa tan trong 10mL etanol khan và sau đó sau đó được chuyển hóa thành dạng muối bằng cách bổ sung hai đương lượng mol dung dịch HCl 1N trong etanol. Sản phẩm sau đó được sấy khô trước khi được hòa tan trong một lượng tối thiểu hỗn hợp nước và axetonitril. Sau bước làm khô lạnh ở nhiệt độ thấp, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,62:63,84;%H=5,57:5,55;%N=12,56:12,36;%Cl-=5,3:5,56

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{36}H_{36}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 633,2820

$[M+H]^+$ đo được: 633,2808

Ví dụ 31: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(5-metoxi-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=71,29;70,17;%H=5,98;5,98;%N=11,88;11,49

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{35}H_{36}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 590,2762

$[M+H]^+$ đo được: 590,2778

Ví dụ 32: Phenyl (4-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoil]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbamit

Bước A: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình này tương tự như quy trình được mô tả trong bước A của ví dụ 45.

Bước B: tert-Butyl [4-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)carbamoil]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)-cacbamit

Hợp chất của quy trình điều chế II (1,5g; 2,96mmol) và hợp chất ở bước A (1,16g; 3,44mmol) được hòa tan trong dimetylaxetamit (25mL) và sau đó nitơ được thổi qua dung dịch trong 5 phút. Kali axetat (0,586g; 5,92mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,2g; 0,295mmol) được bổ sung vào hỗn hợp mà sau đó được gia nhiệt đến 100°C và, sau khi khuấy trong 20 phút, nước (10μL) được thêm vào. Tiếp tục khuấy ở 100°C dưới dòng khí nitơ trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi

đến thể tích 15mL. Hỗn hợp thu được được lọc trên cột Xelit ngắn và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng nước-TFA và axetonitril làm chất rửa giải. Độ pH của các phần tương ứng được điều chỉnh đến 7 bằng NaHCO_3 , và sau đó axetonitril được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được chiết bằng DCM. Pha hữu cơ được rửa với nước muối, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{40}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_4$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 713,3705

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 713,3709

Bước C: 5-[4-(Aminometyl)-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl]-N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất ở bước trên (1,18g, 1,66mmol) được hòa tan/tạo huyền phù trong dung dịch HCl 4M trong dioxan (20mL). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi đến khô để thu được 1,19g hợp chất nêu ở đề mục này, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế.

Bước D: Phenyl (4-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được bắt đầu từ hợp chất ở bước trên theo quy trình như ở bước D của ví dụ 45.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=72,83(72,88); %H=6,01(5,96); %N=8,02(8,72)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{39}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_5$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 643,2922

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 643,2916

Ví dụ 33: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=65,75(65,84);%H=5,38(5,39);%N=7,62(7,68);%Cl=9,77(9,72);%Cl=4,84(4,86)

Ví dụ 34: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=65,61(65,84);%H=5,09(5,39);%N=7,76(7,68);%Cl=4,83(4,86)

Ví dụ 35: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-4-{[(phenoxyaxetyl)amino]metyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 32 sử dụng 2-phenoxyaxetyl clorua làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=72,53(73,15);%H=5,76(6,14);%N=8,31(8,53)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 657,3079

[M+H]⁺ đo được: 657,3061

Ví dụ 36: 5-(4-{[(Etylcarbamoyl)amino]metyl}-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 32 sử dụng etyl isoxyanat làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=70,88(70,8);%H=6,02(6,62);%N=11,17(11,8)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₅H₃₉N₅O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 594,3100

[M+H]⁺ đo được: 594,3083

Ví dụ 37: 5-(4-{[(Benzylcarbamoyl)amino]methyl}-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-carboxamid

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 32 sử dụng benzyl isoxyanat làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=73,21(73,26);%H=5,98(6,3);%N=10,23(10,68)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 656,3239

[M+H]⁺ đo được: 656,3256

Ví dụ 38: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-(hydroxymethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-carboxamid

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=70,97(71,34);%H=5,2(5,32);%N=6,96(6,93)

Ví dụ 39: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=69,81(69,64);%H=5,6(5,51);%N=11,55(11,6)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₅H₃₄N₅O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 604,2554

[M+H]⁺ đo được: 604,2565

Ví dụ 40: Phenyl (3-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbamit

Bước A: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình này tương tự như quy trình được mô tả trong bước A của ví dụ 45.

Bước B: 5-[5-(Aminometyl)-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl]-N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất ở quy trình điều chế III (1,84g; 3,99mmol) và hợp chất ở bước A (1,60g; 4,48mmol) được hòa tan trong dimetylaxetamit (20mL) và sau đó nitơ được thổi qua dung dịch trong 5 phút. Kali axetat (0,78g; 7,48mmol) và bis(triphenylphosphine)paladi(II) diclorua (0,28g; 0,4mmol) được bổ sung vào hỗn hợp mà sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến 105°C và, sau khi khuấy trong 10 phút, nước (11 µL) được thêm vào. Tiếp tục khuấy ở 105°C dưới dòng khí nitơ trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp tạo thành được lọc trên cột Xelit ngắn và sau đó được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng nước-TFA và axetonitril làm chất rửa giải. Độ pH của các phần tương ứng được điều chỉnh đến 7 bằng NaHCO₃ và sau đó axetonitril được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Chất kết tủa rắn được loại ra bằng cách lọc và sau đó được làm khô (5 mbar, 45°C, 16 giờ) để tạo ra tert-butyl [3-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-

pyrol-2-yl)-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl]cacbamat, hợp chất này được hòa tan/tạo huyền phù trong dung dịch HCl 4M trong dioxan (35mL). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{40}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 613,3180

$[M+H]^+$ đo được: 613,3194

IR: ν : N-H+: 2854 cm^{-1} ; $>C=O$: 1621 cm^{-1} ; C-O-C: $1234, 1120, 1011\text{ cm}^{-1}$

Bước C: Phenyl (3-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}benzyl)cacbamat

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được từ hợp chất ở bước trên theo như quy trình ở bước D của ví dụ 45.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=73,2(72,88); %H=5,83(5,96); %N=8,13(8,72)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{38}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 643,2922

$[M+H]^+$ đo được: 643,2902

Ví dụ 41: N-(3-Flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-caboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=71,44(71,95); %H=4,95(5,22); %N=6,8(6,8)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{37}H_{33}FN_3O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 618,2399

$[M+H]^+$ đo được: 618,2392

Ví dụ 42: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(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)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=71,32(71,65);%H=5,17(5,4);%N=10,67(10,71)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{36}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 654,2711

$[M+H]^+$ đo được: 654,2710

Ví dụ 43: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6- $\{[(3R)$ -3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=73,9(74,11);%H=5,16(5,55);%N=6,81(7,01)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{37}H_{34}N_3O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 600,2493

$[M+H]^+$ đo được: 600,2495

Ví dụ 44: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ -1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=66,41(66,62);%H=5,08(5,59);%N=10,85(10,84);%Cl=4,68(4,57)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_6O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 739,3239

$[M+H]^+$ đo được: 739,3246

Ví dụ 45: Phenyl [2-(3-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-phenyl)etyl]cacbamat

Bước A: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung 1-clo-N,N,2-trimetyl-prop-1-en-1-amin (2,37mL; 17,9mmol) vào huyền phù chứa axit 1,2-dimetylpyrol-3-cacboxylic (2,085g; 15mmol) trong 1,2-dicloetan (40mL), và dung dịch tạo thành được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung vào dung dịch tạo thành, từng giọt, dung dịch nước đá lạnh chứa 4-benzyloxy-N-metyl-anilin (3,73g; 15mmol) và N-etyl-N-isopropyl-propan-2-amin (7,75mL; 45mmol) trong 1,2-dicloetan (40mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ; sau đó hỗn hợp được pha loãng bằng diclometan (250mL) và được rửa với nước (2 x 30mL), được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi. Sản phẩm thô được nghiền mịn với dietyl ete và chất rắn tạo thành được lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

IR: ν : $>C=O$: 1616 cm^{-1} ; amit: 1508 cm^{-1} ; C-O-C: $1230, 1172, 1009\text{ cm}^{-1}$

Bước B: tert-Butyl {2-[3-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-4-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl]etyl}cacbamat

Hợp chất của quy trình điều chế I (0,869g; 1,67mmol) và hợp chất ở Bước A (0,558g; 1,67mmol) được hòa tan trong dimetylaxetamit (8mL) và sau đó nitơ được thổi qua dung dịch 5 phút. Kali axetat (0,33g; 3,34mmol) và bis(triphenylphosphine)paladi(II) diclorua (0,117g; 0,167mmol) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến 140°C và, sau khi khuấy trong 10 phút,

nước (80 μ L) được thêm vào. Tiếp tục khuấy ở 140°C dưới không khí nitơ trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi. Phần còn lại được phân chia giữa diclometan (100mL) và nước (20mL). Pha hữu cơ được rửa với nước (20mL), được sấy khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng nước-TFA và axetonitril làm chất rửa giải. Độ pH của các phần tương ứng được điều chỉnh đến 12 sử dụng dung dịch nước NaOH và sau đó axetonitril được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được chiết bằng diclometan (2 x 100mL). Pha hữu cơ được sấy khô trên Na₂SO₄ và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₅H₅₀N₄O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 727,3861

[M+H]⁺ đo được: 727,3852

IR: ν : >C=O: 1705, 1618 cm⁻¹; amit: 1509 cm⁻¹; C-O-C: 1242, 1166, 1012 cm⁻¹

Bước C: 5-[5-(2-Aminoethyl)-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl]-N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất ở bước B (0,35g; 0,48mmol) được hòa tan/tạo huyền phù trong dung dịch HCl 4M trong dioxan (3mL). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng và sau đó được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này, hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần phải tinh chế nữa.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₄₂N₄O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 627,3337

[M+H]⁺ đo được: 627,3309

IR: ν : C-H: 2931 cm⁻¹; >C=O: 1608 cm⁻¹; amit: 1508 cm⁻¹; C-O-C: 1233, 1012 cm⁻¹

Bước D: Phenyl 2-(3-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)carbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-4-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)ethyl)-cacbamat

Hợp chất ở bước C (0,10g; 0,15mmol) được hòa tan trong diclometan. Phenyl cloformat (0,027g; 0,17mmol) và diisopropyletylamin (0,097g, 0,75mmol) được bổ sung vào đó. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi pha loãng bằng diclometan (100mL), pha hữu cơ được rửa với nước (20mL), được làm bay hơi và được cô cạn. Phần còn lại sau đó được hòa tan trong etanol và chất xúc tác Pd/C được thêm vào (10mg). Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa ở áp suất khí quyển ở nhiệt độ phòng. Khi phản ứng hoàn thành, chất xúc tác được loại ra bằng cách lọc, phần dịch lọc được cô cạn và sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải, để thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=72,36(73,15);%H=6,15(6,14);%N=8,14(8,53)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₄₀N₄O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 657,3077

[M+H]⁺ đo được: 657,3062

Ví dụ 46: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-5-(2-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-{2-[(phenoxyaxetyl)amino]etyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 45 sử dụng 2-phenoxyaxetyl clorua làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=72,74(73,41);%H=6,38(6,31);%N=7,65(8,35)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 671,3235

$[M+H]^+$ đo được: 671,3226

Ví dụ 47: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-
{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-
benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=64,25(64,59);%H=5,4(5,7);%N=11,41(11,59);%Cl=4,93(4,89)

Ví dụ 48: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-5-(6-
{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-
1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=68,07(68,45);%H=5(5,27);%N=10,74(11,09)

Ví dụ 49: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-
b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Bước A: N-(4-{[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxy}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-
pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-
dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-
cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 11 và (3S)-3-(4-morpholinylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 3') trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 11" trong bước C.

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-([(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl))-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Bổ sung 85mg natri xyanoborohydrit (5 đương lượng) vào dung dịch chứa 0,21g (0,2mmol) hợp chất ở bước A trong 3mL axit axetic. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ phòng và sau đó qua đêm ở 50°C. Sau đó bổ sung 2,6 đương lượng natri xyanoborohydrit và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ. Thao tác này được lặp lại lần thứ hai (bổ sung 2,6 đương lượng natri xyanoborohydrit và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 3 giờ). Sau khi làm bay hơi đồng thời axit axetic với sự có mặt của toluen, phần còn lại được đưa vào 3mL metanol. Độ pH của dung dịch được điều chỉnh đến 12 sử dụng dung dịch metanolic kali hydroxit 1M. Sau khi khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa và được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ thu được được rửa với nước muối, được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thu được được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (diclometan/etanol/amonit 94/6/0,6) và sau đó trên cột Lichroprep RP18 (nước/axetonitril/axit trifloaxetic). Sau khi làm bay hơi axetonitril, sản phẩm được trung hòa bằng natri bicacbonat. Sản phẩm sau đó được chiết bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na₂SO₄, được lọc và được cô cạn dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối bằng dung dịch nước HCl 1M. Sau khi làm khô lạnh, sản phẩm nêu ở đề mục này thu được dưới dạng chất rắn.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₃H₄₄N₆O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 741,3395

[M+H]⁺ đo được: 741,3400

Ví dụ 50: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-5-(6-
{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-
benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{40}N_6O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 717,3031

$[M+H]^+$ đo được: 717,3031

Ví dụ 51: 5-(5-{[(Benzylcarbamoyl)amino]metyl}-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-
dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-
1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 40 sử dụng benzyl isoxyanat làm tác nhân axyl hóa trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=73,39(73,26);%H=6,16(6,3);%N=10,08(10,68)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 656,3239

$[M+H]^+$ đo được: 656,3226

Ví dụ 52: 5-(5-{[(Etylcarbamoyl)amino]metyl}-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-
dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-
1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 40 sử dụng etyl isoxyanat làm tác nhân axyl hóa trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=71,4(70,8);%H=6,41(6,62);%N=11,24(11,8)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{35}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 594,3082

$[M+H]^+$ đo được: 594,3069

Ví dụ 53: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-{[(phenoxyaxetyl)amino]metyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 40 sử dụng 2-phenoxyaxetyl clorua làm tác nhân axyl hóa trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=72,32(73,15); %H=6,21(6,14); %N=7,84(8,53)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 657,3079

$[M+H]^+$ đo được: 657,3105

Ví dụ 54: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-{[(phenoxyaxetyl)amino]metyl}phenyl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=73,87(73,04); %H=5,47(5,74); %N=10,26(10,87)

Ví dụ 55: 5-(5-[2-({[2-(4-Flophenyl)etyl]sulphonyl}amino)etyl]-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 45 sử dụng 2-(4-flophenyl)etansulphonyl clorua làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=67,42(68,12); %H=5,76(6); %N=7,27(7,75); S=3,68(4,44)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{43}FN_4O_5S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 723,3018

$[M+H]^+$ đo được: 723,3011

Ví dụ 56: 5-(5-{2-[(Benzylcarbamoyl)amino]etyl}-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 45 sử dụng benzyl isoxyanat làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=71,14(73,52); %H=6,47(6,47); %N=9,42(10,46)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 670,3395

$[M+H]^+$ đo được: 670,3390

Ví dụ 57: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-{2-[(phenylaxetyl)amino]etyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 45 sử dụng phenylaxetyl clorua làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=75,46(75,21); %H=6,11(6,46); %N=8,31(8,56)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{42}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 655,3286

$[M+H]^+$ đo được: 655,3285

Ví dụ 58: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-{2-[(phenylcarbamoyl)amino]Etyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 45 sử dụng phenyl isoxyanat làm tác nhân axyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=71,25(73,26);%H=6,12(6,3);%N=9,61(10,68)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₄₁N₅O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 656,3239

[M+H]⁺ đo được: 656,3226

Ví dụ 59: 5-(4-([2-(4-Flophenyl)etyl]sulphonyl}amino)metyl)-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 32 sử dụng 2-(4-flophenyl)etansulphonyl clorua làm tác nhân sulphonyl hóa trong bước D.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%H=5,19(5,83);%N=7,28(7,9);S=4,45(4,52);%C=66,17(67,78)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₄₁FN₄O₅S

[M+H]⁺ theo tính toán: 709,2866

[M+H]⁺ đo được: 709,2866

Ví dụ 60: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-{[2-(dimethylamino)etoxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxy phenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình ở ví dụ 29 được sử dụng, một mặt bằng cách thay thế 4-(2-brometyl)morpholin hydrobromua được sử dụng trong bước B bằng 2-cloetyldimetylamin hydroclorua và mặt khác bổ sung một lượng xúc tác tetrabutylammonium iodua.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{41}ClN_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 677,2890

$[M+H]^+$ đo được: 677,2887

Ví dụ 61: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{36}H_{32}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 601,2445

$[M+H]^+$ đo được: 601,2424

Ví dụ 62: 5-(5-Flo-4-metoxy-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=68,99(69,18); %H=5,89(5,64); %N=11,35(11,52)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{35}H_{34}FN_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 608,2668

$[M+H]^+$ đo được: 608,2640

Ví dụ 63: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]-pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=70,48(70,85);%H=5,67(5,32);%N=11,2(10,87)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{34}ClN_5O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 666,2242

$[M+H]^+$ đo được: 666,2235

Ví dụ 64: N,1,2-Trimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 661,3133

$[M+H]^+$ đo được: 661,3125

Ví dụ 65: 1,2-Dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 723,3289

$[M+H]^+$ đo được: 723,3287

Ví dụ 66: 4-Metylphenyl (4-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoil]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}benzyl)cacbamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 32 sử dụng 4-metylphenyl cloformat làm tác nhân axyl hóa trong Bước D.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 657,3079

$[M+H]^+$ đo được: 657,3076

Ví dụ 67: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=65,69(65,28);%H=5,38(5,77);%N=11,18(12,02);%Cl=5,61(5,07)

Ví dụ 68: 5-(5-Flo-4-hydroxy-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch tribromboran 1N (1,3 đương lượng) trong diclometan được rót nhanh, ở nhiệt độ phòng, vào dung dịch chứa hợp chất ở ví dụ 62 trong diclometan. Thao tác này được lặp lại hai lần để hoàn thành phản ứng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etanol khan ở 5°C. Sau khi khuấy trong 10 phút, dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng diclometan, được sấy khô trên Na_2SO_4 và được cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng HPLC điều chế sử dụng nước, TFA và axetonitril làm chất rửa giải. Độ pH của các phân tương ứng được điều chỉnh đến 12 bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa, và sau đó axetonitril được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại chứa nước được chiết bằng diclometan. Pha hữu cơ được sấy khô trên Na_2SO_4 và được làm bay hơi đến khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{34}H_{32}FN_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 594,2511

$[M+H]^+$ đo được: 594,2517

Ví dụ 69: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{45}N_7O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 752,3555

$[M+H]^+$ đo được: 752,3552

Ví dụ 70: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{42}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 699,3289

$[M+H]^+$ đo được: 699,3293

Ví dụ 71: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{41}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 723,3289

$[M+H]^+$ đo được: 723,3287

Ví dụ 72: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , đo được (theo lý thuyết))

%C=68,90(69,17); %H=5,32(5,67); %N=11,40(11,52)

Ví dụ 73: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{39}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 686,2973

$[M+H]^+$ đo được: 686,2971

Ví dụ 74: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{38}ClN_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 676,2685

$[M+H]^+$ đo được: 676,2684

Ví dụ 75: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=60,12:59,77;%H=4,92:4,76;%N=10,79:10,39%Cl=4,55:5,17

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{37}F_3N_6O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 743,2799

$[M+H]^+$ đo được: 742,2802

Ví dụ 76: 2-(Diflometyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 77: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 78: 2-(2,2-Difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 79: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 80: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-metoxetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 81: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng hợp chất của quy trình điều chế 22 trong bước A. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 703,3239

[M+H]⁺ đo được: 703,3236

Ví dụ 82: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng hợp chất của quy trình điều chế 23 trong bước A.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₀ N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 689,3082

[M+H]⁺ đo được: 689,3085

Ví dụ 83: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 84: 2-(Diflometyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 85: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 86: 2-(2,2-Difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 87: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 88: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế phù hợp. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,97;66,15;%H=5,78;5,46;%N=10,26;10,24;%Cl=4,33;4,76

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₄₅ H₄₆ N₆ O₇

[M+H]⁺ theo tính toán: 783,3501

[M+H]⁺ đo được: 783,3502

Ví dụ 89: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 90: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 91: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 92: 1-Etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả ở ví dụ 1, sử dụng các hợp chất từ các quy trình điều chế 20 và 3' trong bước A và hợp chất từ quy trình điều chế 1" trong bước C. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,99:65,61;%H=5,86:5,39;%N=11,37:11,43;%Cl=4,80:4,42

$[M+H]^+$ đo được: 703,3236

Ví dụ 93: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-(2-metoxyletyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,01:64,10;%H=5,90:5,63;%N=10,92:10,88;%Cl=4,61:4,70.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{44}N_6O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 733,3344

$[M+H]^+$ đo được: 733,3345

Ví dụ 94: 1-(2-Floetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả ở các bước A-D của ví dụ 1, sử dụng các hợp chất từ quy trình điều chế 21 và 3' trong bước A và hợp chất từ quy trình điều chế 1" trong bước C. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,44:63,25;%H=5,59:5,09;%N=11,10:11,02;%Cl=4,68:4,74

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{41}FN_6O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 721,3144

$[M+H]^+$ đo được: 721,3147

Ví dụ 95: 1-(2,2-Difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 32 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=61,97;61,89;%H=5,33;5,04;%N=10,84;10,85;%Cl⁻=4,57;4,55

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₀ F₂ N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 739,3050

[M+H]⁺ đo được: 739,3052

Ví dụ 96: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: N-[4-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2-morpholinoetyl)pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất thu được trong bước E của ví dụ 99 được hòa tan trong 6mL tetrahydrofuran. Natri iodua (100mg, 0,67mmol) được thêm vào, tiếp theo là từng giọt morpholin (0,21mL, 2,53mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong một bình thót cổ kín ở 90°C trong 72 giờ. Sau khi làm nguội, dung dịch được làm bay hơi đến khô và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bột.

^1H NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,7-7,45 (4 bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,4 (m, 2 H), 7,1-6,9 (4 bs, 1 H), 7-6,8 (4 m, 2 H), 6,75/6,48 (d+bs, 2 H), 6,1 (4 bs, 2 H), 5,25-4,7 (4 bs, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,9/4,65/3,8 (3 m, 1 H), 3,75 (4 s, 3 H), 3,5 (bs, 4 H), 3-2 (m, 10 H), 2,41/2,3 (2 bs, 3 H), 1,02/0,95/0,78 (3 bd, 3 H), 0,88 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1626 δ $>\text{C}=\text{O}$ amit

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Sản phẩm thu được cuối cùng được đưa vào bước phản ứng chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{40} \text{H}_{42} \text{N}_6 \text{O}_6$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 703,3239

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 703,3238

Ví dụ 97: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong ví dụ 96 bằng cách thay thế hợp chất của quy trình điều chế 1" bằng hợp chất của quy trình điều chế 2".

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,61:68,12;%H=5,89:5,23;%N=7,62:7,54;%Cl=4,82:4,66

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 699,3177

$[M+H]^+$ đo được: 699,3173

Ví dụ 98: 1-[2-(Dimethylamino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong ví dụ 27 bằng cách thay thế hợp chất của quy trình điều chế 1" bằng hợp chất của quy trình điều chế 2". Sản phẩm thu được cuối cùng được đưa vào bước phản ứng chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=69,30;69,20;%H=5,96;5,48;%N=8,08;8,08;%Cl=5,11;5,03

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 657,3071

$[M+H]^+$ đo được: 657,3066

Ví dụ 99: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl)amino]etyl}-2-metyl-5-(6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: Etyl 1-(2-benzyloxyetyl)-2-metyl-5-[6-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl}]pyrol-3-cacboxylat

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong bước A của ví dụ 1 bằng cách thay thế hợp chất của quy trình điều chế 1 bằng hợp chất của quy trình điều chế 19.

1H NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,35-6,95 (m, 9 H), 7-6,8 (nhiều s, 2 H), 6,35-5,85 (nhiều s, 1 H), 6,15 (nhiều s, 2 H), 5,15-3,5 (nhiều m, 4 H), 4,9/4,7/3,95 (nhiều

m, 1 H), 4,4 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,55 (m, 2 H), 3,1-2,35 (nhiều m, 2 H), 2,5-2,2 (nhiều s, 3 H), 1,25-1,1 (nhiều m, 3 H), 1,05-0,7 (d nhiều, 3 H)

Bước B: Axit 1-(2-Benzyloxyetyl)-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]pyrol-3-cacboxylic

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 1.

IR (ATR) cm^{-1} : 3000-2500 ν -OH, 1675-1625 ν -C=O axit cacboxylic + amit

Bước C: 1-(2-Benzyloxyetyl)-N-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrol-3-cacboxamit

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong bước C của ví dụ 1.

^1H NMR (500 MHz, dms O -d $_6$) δ ppm: 7,7-7,5 (nhiều s, 1 H), 7,35-6,5 (nhiều m, 11 H), 7,1-6,9 (nhiều s, 1 H), 6,95-6,5 (nhiều s, 2 H), 6,8/6,5 (m, 2 H), 6,05 (nhiều s, 2 H), 5,25-4,7 (nhiều s, 1 H), 5,1-3,6 (nhiều m, 4 H), 4,85/4,6/3,75 (nhiều m, 1 H), 4,3 (m, 2 H), 3,7 (2xs, 3 H), 3,4 (m, 2 H), 3,05-2,4 (nhiều m, 2 H), 2,4-2,25 (nhiều s, 3 H), 1-0,75 (nhiều d, 3 H), 0,9 (nhiều s, 9 H), 0,1 (nhiều s, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1629 ν >C=O amit

Bước D: N-[4-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-1-(2-hydroxyetyl)-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrol-3-cacboxamit

Trong bình phản ứng hydro hóa, hợp chất ở bước trên được hòa tan trong 30mL metanol. Dung dịch được loại khí bằng cách sục khí argon vào, và paladi-trên-cacbon 10% (550mg) được bổ sung vào. Huyền phù tạo thành được khuấy dưới áp suất hydro 1 bar trong 15 giờ, và sau đó được cho qua bộ lọc Whatman®. Chất xúc tác được tráng bằng metanol và phần dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần còn lại

thu được theo cách đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và metanol làm chất rửa giải. Sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng dầu.

^1H NMR (500 MHz, pyridin- d_5) δ ppm: 7,7-7,4 (4 s, 1 H), 7,3-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,8 (4 s, 1 H), 7-6,7 (m, 2 H), 6,9-6,4 (m, 2 H), 6,8-6,4 (4 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,2/5/4,7 (4 s, 1 H), 5,15-3,9 (8 d, 2 H), 4,9-4,8 (m, 1 H), 4,9/4,7/3,85 (3 m, 1 H), 3,9-3,7 (m, 2 H), 3,75 (2 s, 3 H), 3,5-3,2 (m, 2 H), 3-2,4 (m, 2 H), 2,4-2,3 (4 s, 3 H), 1,05/0,95/0,75 (4 d, 3 H), 0,85 (bs, 9 H), 0,15-0 (m, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 3346 ν -OH rượu bậc 1, 1621 ν -C=O amit

Bước E: 2-[3-[[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-carbonyl]-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]pyrol-1-yl]etyl metansulphonat

Hợp chất ở bước trên (2,37g, 3,17mmol) được hòa tan trong 30mL tetrahydrofuran. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C và lần lượt được bổ sung triethylamin (1,8mL, 13,9mmol) và, từng giọt, metansulphonyl clorua (0,40mL, 5,17mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng sau đó được rót vào dung dịch nước natri hydro cacbonat bão hòa và được chiết ba lần bằng etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa 3 lần với nước muối, được sấy khô trên MgSO_4 , được lọc và sau đó được làm bay hơi đến khô. Phần còn lại sau khi bay hơi được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

^1H NMR (500 MHz, dmso- d_6) δ ppm: 7,7-7,45 (nhiều s, 1 H), 7,25-6,4 (m, 8 H), 7,1-6,9 (nhiều s, 1 H), 6,95-6,65 (nhiều s, 2 H), 6,1 (nhiều s, 2 H), 5,2-4,6 (nhiều s, 1 H), 5,05-3,75 (nhiều d, 2 H), 4,9/4,6/3,9/3,8 (nhiều m, 1 H), 4,3-4,05 (m, 2 H), 4,2-3,95 (m, 2 H), 3,75/3,7 (2 s, 3 H), 3,05-2,5 (nhiều m, 2 H), 3 (nhiều s, 3 H), 2,45-2,3 (nhiều s, 3 H), 1,05-0,75 (nhiều d, 3 H), 0,9 (nhiều s, 9 H), 0,1 (nhiều s, 6 H)

IR (ATR) cm^{-1} : 1626 ν -C=O, 1349 ν - SO_2 , 1249 δ - CH_3 , 1172 ν - SO_2

Bước F: N-[4-[tert-Butyl(dimethyl)silyl]oxyphenyl]-1-[2-[2-metoxyletyl(metyl)amino]-etyl]-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrrol-3-carboxamid

Hợp chất ở bước trên (1,33mg, 1,61mmol) được hòa tan trong 6mL tetrahydrofuran. Natri iodua (100mg, 0,67mmol) được thêm vào, sau đó là từng giọt dimethylamin (0,172g, 1,932mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong một bình thót cổ kín ở 60°C trong 36 giờ. Sau khi làm nguội, hỗn hợp được làm bay hơi đến khô và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel sử dụng diclometan và amoni-trong-metanol làm chất rửa giải. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bột.

¹H NMR (500 MHz, dmso-d₆) δ ppm 7,7-7,45 (4 bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,1-6,9 (4 bs, 1 H), 7-6,7 (4 m, 2 H), 7/6,45 (2 m, 2 H), 6,8/6,45 (2 m, 2 H), 6,1 (m, 2 H), 5,22/5,05/4,7 (4 bs, 1 H), 5,2-3,8 (m, 2 H), 4,91/4,65/3,9 (3 m, 1 H), 3,75 (2 bs, 3 H), 3,7 (m, 2 H), 3,2 (bs, 3 H), 3-2 (m, 2 H), 2,7-2 (ml, 6 H), 2,7-2 (m, 3 H), 2,45/2,35 (2 bs, 3 H), 1,05/0,95/0,8 (3 bd, 3 H), 0,9 (m, 9 H), 0,1 (m, 6 H)

IR (ATR) cm⁻¹: 1628 (vai) δ -C=O amit

Bước G: N-(4-hydroxyphenyl)-1-[2-[2-metoxyletyl(metyl)amino]etyl]-2-metyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonyl]-1,3-benzodioxol-5-yl]-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrrol-3-carboxamid hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong bước D của ví dụ 1. Sản phẩm thu được cuối cùng được đưa vào bước phản ứng chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

IR (ATR) cm⁻¹: 200 đến 3500 ν -NH⁺/OH, 1615 ν >C=O amit, 1237-1161 δ >C-O-C<, 745 ν >CH-Ar

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₄ N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 705,3395

[M+H]⁺ đo được: 705,3391

Ví dụ 100: 5-(5-Flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế thích hợp. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,23:64,31;%H=5,80:5,43;%N=11,52:11,46;%Cl=4,86:4,95

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 693,3195

[M+H]⁺ đo được: 693,3194

Ví dụ 101: 5-(4-Flo-5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 27 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,23:63,12;%H=5,80:5,20;%N=11,52:11,38,%Cl=4,86:5,03

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 693,3195

[M+H]⁺ đo được: 693,3195

Ví dụ 102: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit trihydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₃ H₄₄ Cl N₇ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 742,3267

[M+H]⁺ đo được: 742,3268

Ví dụ 103: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}phenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 104: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 105: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 106: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}phenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế thích hợp, được hiểu rằng bước D không được thực hiện. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bazơ tự do.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=70,72;69,77;%H=5,79;5,96;%N=11,78;11,43

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 713,3001

[M+H]⁺ đo được: 713,2998

Ví dụ 107: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-flophenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 108: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và (3S)-3-(4-morpholinylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 3') trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 19" trong bước C. Sản phẩm thu được cuối cùng được đưa vào bước phản ứng chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,95;65,09;%H=5,45;5,20;%N=11,36;11,26;%Cl=4,79;4,62

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 703,2794

[M+H]⁺ đo được: 703,2789

Ví dụ 109: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(6-xyanopyridin-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 23" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-/FIA/ HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₃₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 701,2638

[M+H]⁺ đo được: 701,2639

Ví dụ 110: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-xyanopyridin-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,13:65,72;%H=5,19:4,76;%N=11,39:12,04;%Cl=4,81:4,45

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-/FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₃₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 701,2638

[M+H]⁺ đo được: 701,2643

Ví dụ 111: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-xyanopyrimidin-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 112: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[2-(dimetylamino)pyridin-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 113: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-benzimidazol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 114: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 115: 5-(5-Clo-2-{{(3S)-3-[(9aS)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 7' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=61,01:60,17;%H=5,74:5,09;%N=12,15:12,02;%Cl=8,78:9,81

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₄ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 734,3216

[M+H]⁺ đo được: 734,3220

Ví dụ 116: 5-(5-Clo-2-{{(3S)-3-[(9aR)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 9' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=61,01:61,90;%H=5,74:5,65;%N=12,15:12,14;%Cl=13,15:11,51

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₄ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 734,3216

[M+H]⁺ đo được: 734,3218

Ví dụ 117: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 118: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 119: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 120: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(3-xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 121: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(1-Etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 122: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 28" trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,12;67,94;%H=5,86;5,77;%N=11,92;11,65

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 705,2951

[M+H]⁺ đo được: 705,2952

Ví dụ 123: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 124: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 125: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-[1-(2-metoxyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 126: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 26" trong bước C.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 721,2900

[M+H]⁺ đo được: 721,2902

Ví dụ 127: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 22" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển

hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,81:63,63;%H=5,75:5,74;%N=10,89:10,71;%Cl⁻=4,59:4,52

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₃ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 735,3056

[M+H]⁺ đo được: 735,3061

Ví dụ 128: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 129: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 sử dụng ví dụ 106 làm nguyên liệu ban đầu, được hiểu rằng sản phẩm không được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=70,53:70,51;%H=6,06:5,81;%N=11,75:11,71

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 715,3158

[M+H]⁺ đo được: 715,3159

Ví dụ 130: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-flophenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 131: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 132: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 133: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 134: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 135: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 136: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 137: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 138: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 139: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 140: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 141: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 142: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 143: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 144: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 145: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-metoxyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 146: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-metoxyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 147: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-metoxyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 148: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-(2-floetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 149: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-(2-floetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 150: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-(2-floetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 151: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-(2,2-difloEtyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 152: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-(2,2-difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 153: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-(2,2-difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 154: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2,2,2-trifloEtyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 155: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 156: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 157: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 158: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 159: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 160: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 161: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-[2-(dimetyl-amino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 162: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-[2-(dimetyl-amino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 163: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-[2-(dimetyl-amino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 164: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1-[2-(dimetyl-amino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 165: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl-amino)etyl]}-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 166: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl)amino]etyl}-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 167: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl)amino]etyl}-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 168: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 169: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 170: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 171: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-(diflometyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 172: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-(diflometyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 173: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-(diflometyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 174: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 175: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 176: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 177: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 178: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 179: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 180: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-(2,2-difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 181: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-(2,2-difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 182: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-2-(2,2-difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 183: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metoxetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 184: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metoxetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 185: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metoxetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 186: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 187: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 188: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 189: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 190: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 191: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 192: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 193: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 194: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 195: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 196: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 197: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 198: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(9aS)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 199: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(9aS)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 200: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(9aR)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 201: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(9aR)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-

1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 202: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-clophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 203: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-clophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 204: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-clophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 205: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(3-xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 206: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-[(3-xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 207: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 8' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI⁺/FIA/HR, ESI⁺/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 691,2794

[M+H]⁺ đo được: 691,2796

Ví dụ 208: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 209: 5-(5-Flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế thích hợp. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,27;66,84;%H=5,69;5,15;%N=10,78;10,71;%Cl=4,55;4,46

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₃ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 743,3352

[M+H]⁺ đo được: 743,3353

Ví dụ 210: 5-(5-Flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: 5-(5-Flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng hợp chất của quy trình điều chế 14 và (3S)-3-(4-morpholinylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 3') trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 11" trong bước C.

Bước B: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 bắt đầu từ hợp chất ở bước trên, được hiểu rằng sản phẩm cuối cùng được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được sản phẩm mong muốn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=60,12;59,77;%H=4,92;4,76;%N=10,79;10,39;%Cl=4,55;5,17

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₀ N₄ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 657,3071

[M+H]⁺ đo được: 657,3066

Ví dụ 211: 5-(4-Flo-5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 212: 5-(4-Flo-5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 213: N-(1-Etyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 214: N-(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A,

và hợp chất của quy trình điều chế 28" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,24;66,53;%H=5,84;5,39;%N=10,59;10,92%Cl=4,89;5,68

Ví dụ 215: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 216: N-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 217: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-[1-(2-metoxyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 218: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 219: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 220: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[1-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 221: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 222: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 223: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-flophenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 224: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-flophenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 225: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 226: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 227: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 228: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 229: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 230: N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 19" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,43;67,09;%H=5,57;5,21;%N=11,62;11,48%Cl⁻=4,90;4,75

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₃₉FN₆O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 687,3097

[M+H]⁺ đo được: 687,3073

Ví dụ 231: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 232: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 233: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 234: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 235: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 236: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 237: 1-Etyl-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 238: 1-Etyl-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 239: 1-Etyl-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 240: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-metoxetyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 241: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-metoxetyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 242: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-(2-metoxetyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 243: 1-(2-Floetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 244: 1-(2-Floetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 245: 1-(2-Floetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 246: 1-(2,2-Difloetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 247: 1-(2,2-Difloetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 248: 1-(2,2-Difloetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 249: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 250: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 251: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 252: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 253: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 254: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 255: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 256: 1-[2-(Dimetyl-amino)etyl]-5-(5-flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 257: 1-[2-(Dimetyl-amino)etyl]-5-(5-flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 258: 1-[2-(Dimetyl-amino)etyl]-5-(5-flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 259: 1-[2-(Dimetyl-amino)etyl]-5-(5-flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 260: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl)amino]etyl}-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 261: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl)amino]etyl}-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 262: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-metoxetyl)(metyl)amino]etyl}-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 263: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 264: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 265: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 266: 2-(Diflometyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 267: 2-(Diflometyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 268: 2-(Diflometyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 269: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 270: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 271: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 272: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(2,2,2-trifloEtyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 273: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 274: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(2,2,2-trifloEetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 275: 2-(2,2-Difloetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 276: 2-(2,2-Difloetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 277: 2-(2,2-Difloetyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 278: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metoxetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 279: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 280: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-(2-metoxymetyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 281: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 282: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 283: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 284: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 285: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 286: 5-(5-Flo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 287: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 288: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 289: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 290: 5-(2-{[(3S)-3-(Diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 291: 5-(2-{[(3S)-3-(Diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 292: 5-(2-{[(3S)-3-(Diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 293: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 294: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 295: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 296: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 297: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-[(9aS)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 298: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-[(9aS)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 299: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-[(9aR)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 300: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-[(9aR)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 301: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-[(9aR)-hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 302: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 303: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 304: 5-(2-{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrololo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 305: 5-(2-{{[(3S)-3-[(3-Xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 306: 5-(2-{{[(3S)-3-[(3-Xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 307: 5-(2-{{[(3S)-3-[(3-Xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-5-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 308: 5-(5-Flo-2-{{[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 309: 5-(5-Flo-2-{{[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 310: N-(1-Etyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 311: N-(1-Xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 312: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-[1-(triflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 313: N-[1-(Diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 314: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-[1-(2-methoxyethyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1,2-dimethyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 315: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 316: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 317: N-[1-(2-Hydroxy-2-methylpropyl)-1H-pyrazol-4-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 318: 1,2-Dimethyl-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 319: 1,2-Dimethyl-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 320: N-(4-Flophenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 321: N-(4-Flophenyl)-1,2-dimethyl-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 322: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamid

Ví dụ 323: N-(2-Hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 324: N-(2-Hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 325: N-(2-Hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 326: N-(2-Hydroxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 327: N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 328: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 329: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 330: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 331: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 332: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 333: 1-Etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 334: 1-Etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 335: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-(2-metoxetyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 336: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-(2-metoxetyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 337: 1-(2-Floetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 338: 1-(2-Floetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 339: 1-(2,2-Difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 340: 1-(2,2-Difloetyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 341: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 342: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 343: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 344: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 345: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 346: 1-[2-(Dimetyl-amino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 347: 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-5-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 348: 1-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-2-methyl-5-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 349: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-methoxyethyl)(methylamino)Etyl]}-2-methyl-5-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 350: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-{2-[(2-methoxyethyl)(methylamino)Etyl]}-2-methyl-5-(6-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 351: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(triflometyl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 352: 2-(Diflometyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-methyl-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 353: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(methoxymetyl)-1-methyl-N-(1-methyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 354: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-methyl-N-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-carboxamit

Ví dụ 355: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloEtyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 356: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-2-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 357: 2-(2,2-DifloEtyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 358: N-(4-Hydroxyphenyl)-2-(2-metoxyl)-1-metyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 sử dụng ví dụ 88 làm nguyên liệu ban đầu, được hiểu rằng sản phẩm cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối trong dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, sản phẩm mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,80;64,71;%H=6,01;5,74;%N=10,23;10,03;%Cl=4,32;6,47

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/+):

Công thức thực nghiệm: C₄₅ H₄₈ N₆ O₇

[M+H]⁺ theo tính toán: 785,3657

[M+H]⁺ đo được: 785,3658

Ví dụ 359: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-2,3-

dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-(morpholin-4-ylmetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 360: N-(4-Hydroxyphenyl)-1-metyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-2-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 361: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 362: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 363: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 364: 5-(6-{[(3S)-3-(Diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 365: 5-(6-{[(3S)-3-(Diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 366: 5-(6-{[(3S)-3-(Diflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 367: 5-(6-{[(3S)-3-(Flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 368: 5-(6-{[(3S)-3-(Flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 369: 5-(6-{[(3S)-3-(Flometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 370: 5-(6-{[(3S)-3-[(9aS)-Hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 371: 5-(6-{[(3S)-3-[(9aS)-Hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 372: 5-(6-{[(3S)-3-[(9aS)-Hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 373: 5-(6-{[(3S)-3-[(9aR)-Hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 374: 5-(6-{[(3S)-3-[(9aR)-Hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 375: 5-(6-{[(3S)-3-[(9aR)-Hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmetyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-

hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 376: 5-(6-{{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 377: 5-(6-{{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 378: 5-(6-{{[(3S)-3-(Aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 379: 5-(6-{{[(3S)-3-[(3-Xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 380: 5-(6-{{[(3S)-3-[(3-Xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 381: 5-(6-{{[(3S)-3-[(3-Xyanoazetidin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 382: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{{[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 383: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(6-{{[(3S)-3-(1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 384: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,28;67,73;%H=5,65;5,30;%N=10,06;9,41%Cl=5,09;5,79

Ví dụ 385: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 713,3253

[M+H]⁺ đo được: 713,3272

Ví dụ 386: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: N-[4-[tert-Butyl(dimetyl)silyl]oxyphenyl]-5-[5-clo-2-[(3S)-3-(morpholino-metyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]phenyl]-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-pyrol-3-yl)-1,2-dimetyl-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C.

IR: ν -CN-: 2210 cm⁻¹; ν -C=O-: 1631 cm⁻¹

Bước B: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất của bước A được loại bảo vệ theo quy trình được mô tả trong trong bước D của ví dụ 1. Sản phẩm thu được theo cách đó cuối cùng được đưa vào bước

chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được sản phẩm mong muốn.

^1H NMR (500 MHz, dms -d_6) δ ppm: 11,2 (bs, 1H), 9,39 (bs, 1H), 7,83 (d, 1 H), 7,54 (d, 1 H), 7,33 (s, 1 H), 7,14 (m, 2 H), 7 (m, 2 H), 6,8 (d, 2 H), 6,62 (d, 2 H), 6,57 (bs, 1 H), 5,26 (s, 1 H), 5,26 (m, 1 H), 4,64/4,03 (AB, 2 H), 4,01/3,92 (2m, 4 H), 3,75/3,43/3,15/3,02 (4m, 4 H), 3,59 (s, 3 H), 3,3/3,15 (2m, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 2,69/2,52 (dd+d, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,91 (s, 3 H)

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,34:65,50;%H=5,62:5,15;%N=11,15:10,84%Cl=4,70:4,44

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{41} \text{H}_{41} \text{Cl} \text{N}_6 \text{O}_4$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 717,2952

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 717,2951

Ví dụ 387: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-5-yl)-5-(6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,62:66,36;%H=5,59:5,62;%N=10,84:10,72%Cl=4,57:4,55

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $\text{C}_{43} \text{H}_{42} \text{N}_6 \text{O}_6$

$[\text{M}+\text{H}]^+$ theo tính toán: 739,3239

$[\text{M}+\text{H}]^+$ đo được: 739,3241

Ví dụ 388: 5-(5-Clo-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 sử dụng ví dụ 71 làm nguyên liệu ban đầu, được hiểu là sản phẩm cuối cùng được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M

trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=62,73;62,96;%H=5,64;4,95;%N=10,45;10,32;%Cl=13,23;12,91

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 731,3107

[M+H]⁺ đo được: 731,3111

Ví dụ 389: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-c]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế thích hợp. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,88;66,28;%H=5,53;5,15;%N=10,98;10,95;%Cl=4,63;4,47

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 729,2951

[M+H]⁺ đo được: 729,2954

Ví dụ 390: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế thích hợp, được hiểu là Bước D không được thực hiện. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng bazơ tự do.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=70,72:69,77;%H=5,79:5,96;%N=11,78:11,43

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 713,3001

[M+H]⁺ đo được: 713,2998

Ví dụ 391: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[3,2-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,88:65,69;%H=5,33:4,87;%N=10,98:10,86;%Cl=4,63:4,51

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 729,2951

[M+H]⁺ đo được: 729,2953

Ví dụ 392: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,19:68,33;%H=6,00:5,49;%N=10,78:10,71;%Cl=4,55:4,46;%Cl = 9,58:9,78

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ Cl N₄ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 703,3046

[M+H]⁺ đo được: 703,3042

Ví dụ 393: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{45}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 757,3264

$[M+H]^+$ đo được: 757,3263

Ví dụ 394: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 sử dụng ví dụ 393 làm nguyên liệu ban đầu, sản phẩm không được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=69,60:69,56;%H=6,21:6,24;%N=11,07:11,08

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{47}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 759,3420

$[M+H]^+$ đo được: 759,3422

Ví dụ 395: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-xyano-4-metoxypheyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình tổng quát ở ví dụ 1 sử dụng các quy trình điều chế thích hợp. Sản phẩm thu được cuối cùng được hòa tan trong axetonitril và được chuyển hóa thành dạng muối sử dụng dung dịch nước HCl 0,1M. Sau bước làm khô lạnh, hợp chất mong muốn thu được dưới dạng chất rắn.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{40}ClN_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 730,2791

$[M+H]^+$ đo được: 730,2790

Ví dụ 396: N-(3-Flo-4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 11 và (3S)-3-(4-morpholinylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 3') trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 20" trong bước C. Sản phẩm thu được cuối cùng được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,79:65,43;%H=5,39:5,19;%N=11,31:11,21;%Cl=4,77:4,34

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₃₉ F N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 707,2988

[M+H]⁺ đo được: 707,2988

Ví dụ 397: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 707,2743

[M+H]⁺ đo được: 707,2746

Ví dụ 398: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-xyanophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,85:66,75;%H=5,34:5,42;%N=9,51:9,73;%Cl=9,62:9,67;%Cl⁻=4,81:4,71

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{41} H_{38} Cl N_5 O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 700,2685

$[M+H]^+$ đo được: 700,2686

Ví dụ 399: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-flo-4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và (3S)-3-(4-morpholinylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (xem quy trình điều chế 3') trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 20" trong bước C. Sản phẩm thu được cuối cùng được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được hợp chất mong muốn.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=62,21:61,32;%H=5,36:5,18;%N=11,46:11,14;%Cl= 9,66:10,16;%Cl⁻=4,83:5,23

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{38} H_{38} Cl F N_6 O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 697,2700

$[M+H]^+$ đo được: 697,2704

Ví dụ 400: Metyl 2-[[5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl]cacbonyl}(4-hydroxyphenyl)amino]pyridin-4-cacboxylat hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này là sản phẩm phụ tạo thành trong quy trình tổng hợp ở ví dụ 110 (trong bước cuối cùng trước khi xảy ra bước chuyển hóa thành dạng muối) do sự thủy phân nhóm chức nitril thành nhóm chức metyl este. Hợp chất này được tách ra khỏi các hợp chất ở ví dụ 110 bằng sắc ký trên silica gel trong hỗn hợp metanol và diclometan.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,90:64,43;%H=5,36:5,01;%N=9,09:9,34;%Cl=4,60:4,46

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR và ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₀ Cl N₅ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 734,2740

[M+H]⁺ đo được: 734,2743

Ví dụ 401: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-xyano-4-flophenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,25:64,23;%H=5,07:4,71;%N=9,28:9,36;%Cl= 9,40:9,59;%Cl=4,70:4,50

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/ HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₃₇ Cl F N₅ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 718,2591

[M+H]⁺ đo được: 718,2593

Ví dụ 402: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-{1-[(3S hoặc R)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,20:65,92;%H=5,87:5,78;%N=11,13:10,36%Cl=4,69:4,79)

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₁H₄₃FN₆O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 719,3359

[M+H]⁺ đo được: 719,3362

Ví dụ 403: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-{1-[(3R hoặc S)-tetrahydrofuran-3-yl]-1H-pyrazol-4-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,20;66,04;%H=5,87;5,87;%N=11,13;10,62;%Cl=4,69;4,76

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{43}FN_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 719,3359

$[M+H]^+$ đo được: 719,3350

Các hợp chất ở các ví dụ 402 và 403 thu được theo quy trình ở ví dụ 1 sử dụng axit quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 22" trong bước C. Các chất đồng phân không đối quang thu được được tách bằng sắc ký đồng phân quang học và sau đó được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được các hợp chất nêu ở đề mục này.

Ví dụ 404: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(2-xyanopyrimidin-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Ví dụ 405: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-(pyridazin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C, bước D không được thực hiện. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{39}ClN_8O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 715,2906

$[M+H]^+$ đo được: 715,2909

Ví dụ 406: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-{\[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 25 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,46:68,27;%H=6,03:5,12;%N=11,68:11,75;%Cl⁻=4,93:4,73

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₂ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 683,3340

[M+H]⁺ đo được: 683,3334

Ví dụ 407: N-(3-Flo-4-hydroxyphenyl)-5-(5-metoxi-2-{\[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 12 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 20" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,23:63,94;%H=5,80:5,00;%N=11,52:11,56;%Cl⁻=4,86:4,99

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₁ F N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 693,3195

[M+H]⁺ đo được: 693,3191

Ví dụ 408: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-5-(5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 12 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,32:67,30;%H=6,05:5,28;%N=11,22:11,15;%Cl=4,73:4,59

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR và ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₄ N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 713,3446

[M+H]⁺ đo được: 713,3443

Ví dụ 409: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 25 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 11" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,98:68,95;%H=5,93:4,76;%N=11,49:11,43

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₂ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 695,3340

[M+H]⁺ đo được: 695,3341

Ví dụ 410: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-5-(2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 sử dụng ví dụ 409 làm nguyên liệu ban đầu. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và ESI/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₄ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 697,3497

[M+H]⁺ đo được: 697,3497

Ví dụ 411: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-2-metyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1-[2-(morpholin-4-yl)Etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 96 sử dụng axit của quy trình điều chế 30, hợp chất của quy trình điều chế 1', và hợp chất của quy trình điều chế 1". Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 693,2951

[M+H]⁺ đo được: 693,2947

Ví dụ 412: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 6' trong bước A,

và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,06;65,61;%H=5,93;5,22;%N=10,75;10,69;%Cl=4,53;4,68

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₃ H₄₅ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 745,3264

[M+H]⁺ đo được: 745,3260

Ví dụ 413: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 13 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,44;66,40;%H=5,83;4,84;%N=10,81;10,79;%Cl=4,56;4,22

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₃ H₄₄ N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 741,3395

[M+H]⁺ đo được: 741,3397

Ví dụ 414: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(5-metyl-5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng

muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,23:64,38;%H=5,39:5,25;%N=12,79:12,62;%Cl=4,62:4,39

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₀ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 730,2903

[M+H]⁺ đo được: 730,2904

Ví dụ 415: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 3 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,95:65,14;%H=5,45:5,34;%N=11,36:11,36;%Cl=4,79:4,67

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₃₉ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 703,2794

[M+H]⁺ đo được: 703,2795

Ví dụ 416: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tridoterimetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 25" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển

hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,51:63,41;%H=5,63:5,42;%N=11,69:11,61;%Cl⁻=4,93:4,85

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₈ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 682,2982

[M+H]⁺ đo được: 682,2986

Ví dụ 417: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-5-(4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 31 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,32:67,56;%H=6,05:5,84;%N=11,22:11,21;%Cl⁻=4,73:4,71

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₄ N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 713,3446

[M+H]⁺ đo được: 713,3446

Ví dụ 418: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 31 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được

chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,86;65,51;%H=6,09;6,09;%N=11,82;11,73;%Cl⁻=4,98;5,14

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₂ N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 675,3289

[M+H]⁺ đo được: 675,3286

Ví dụ 419: N-(3-Xyanophenyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 41" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₁H₃₈FN₅O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 684,2988

[M+H]⁺ đo được: 684,2975

Ví dụ 420: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tridoterimetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 25" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}D_3H_{36}FN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 666,3285

$[M+H]^+$ đo được: 666,3265

Ví dụ 421: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}FN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 701,3246

$[M+H]^+$ đo được: 701,3282

Ví dụ 422: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(2- $\{[(3S)$ -3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl $\}$ phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 25 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,00:67,47;%H=6,07:5,54;%N=12,34:12,46;%Cl $^-$ =5,20:4,58

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{40}N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 645,3184

$[M+H]^+$ đo được: 645,3182

Ví dụ 423: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(oxetan-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 26" trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,17;67,82;%H=5,86;5,97;%N=11,92;11,48

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{41}FN_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 705,3202

$[M+H]^+$ đo được: 705,3207

Ví dụ 424: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-5-(2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 25 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 12" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,05;65,63;%H=5,83;5,45;%N=11,85;11,93;%Cl=5,00;4,91

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-/FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{40}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 673,3133

$[M+H]^+$ đo được: 673,3129

Ví dụ 425: N-(3-Xyano-5-metoxyphenyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và the appropriate amin trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,25;66,55;%H=5,51;5,28;%N=9,33;8,55%Cl⁻=4,73;4,67

Ví dụ 426: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 12" trong bước C.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{39}FN_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 691,3038

$[M+H]^+$ đo được: 691,3060

Ví dụ 427: N-(3-Xyano-4-metoxyphenyl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,24;66,41;%H=5,51;5,35;%N=9,33;8,97%Cl=4,73;4,81

Ví dụ 428: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(4-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 26 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,79;66,97;%H=5,74;5,36;%N=11,40;11,45;%Cl=4,81;4,53

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₁ F N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 701,3246

[M+H]⁺ đo được: 701,3245

Ví dụ 429: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(4-flo-5-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 27 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được

chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,75:65,43;%H=5,78:5,57;%N=10,95:10,81;%Cl⁻=4,62:4,54

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 731,3352

[M+H]⁺ đo được: 731,3351

Ví dụ 430: 5-(5-Clo-2-{[3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]-pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và racemic 3-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 11" trong bước C.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₈ H₃₁ Cl F₃ N₅ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 698,2140

[M+H]⁺ đo được: 698,2144

Ví dụ 431: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,19:64,37;%H=5,80:5,18;%N=11,52:11,55;%Cl⁻=4,86:4,68

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 693,2951

[M+H]⁺ đo được: 693,2952

và

Ví dụ 432: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(1,5-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,19:64,43;%H=5,80:5,22;%N=11,52:11,60;%Cl⁻=4,86:4,66

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 693,2951

[M+H]⁺ đo được: 693,2953

Hợp chất ở các ví dụ 431 và 432 thu được theo quy trình ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hỗn hợp của Quy trình điều chế 27" trong bước C. Cuối Bước D, các đồng phân được tách bằng HPLC điều chế sử dụng axetonitril và nước-TFA làm chất rửa giải. Sau khi làm bay hơi dung môi và trung hòa bằng natri bicacbonat, các sản phẩm được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được các sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 433: N-(5-Xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 25 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 19" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,12:68,29;%H=5,86:5,40;%N=11,92:12,05;%Cl⁻=5,03:4,92

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{40}N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 669,3184

$[M+H]^+$ đo được: 669,3184

Ví dụ 434: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 49 sử dụng ví dụ 385 làm nguyên liệu ban đầu. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,15;68,03;%H=5,90;5,50;%N=11,19;10,59%Cl=4,72;5,55

Ví dụ 435: N-(4-Xyanopyridin-2-yl)-5-(5-flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 14 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/-/FIA/HR, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{39}FN_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 715,3039

$[M+H]^+$ đo được: 715,3040

Ví dụ 436: 5-(5-Clo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyanothiophen-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,07:63,09;%H=5,02:4,78;%N=9,43:9,35;%S=4,32:4,09; %Cl⁻=4,77:4,59

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI+/-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₃₆ Cl N₅ O₄ S

[M+H]⁺ theo tính toán: 706,2249:

[M+H]⁺ đo được: 706,2250

Ví dụ 437: N-(3-Xyano-4-flophenyl)-5-(5-flo-2-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ES+):

Công thức thực nghiệm: C₄₁H₃₇F₂N₅O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 702,2894

[M+H]⁺ đo được: 702,2886

Ví dụ 438: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyrazin-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,95;63,96;%H=5,37;5,17;%N=11,78;11,61;%Cl=4,97;4,57

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₃₈ H₃₇ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 677,2638

[M+H]⁺ đo được: 677,2639

Ví dụ 439: 5-(5-Flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 14 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 12" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS, ESI-/FIA):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₁ F N₆ O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 721,3144

[M+H]⁺ đo được: 721,3144

Ví dụ 440: N-(5-Xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-4-metoxy-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 14 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,75:65,98;%H=5,78:5,50;%N=10,95:10,87; %Cl⁻=4,62:4,42

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ F N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 731,3352

[M+H]⁺ đo được: 731,3353

Ví dụ 441: 5-(5-Clo-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 29" trong bước C, được hiểu rằng bước D không được thực hiện. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,75:66,44;%H=5,74:5,59;%N=11,39:11,45;%Cl⁻=4,81:4,43

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: $C_{41} H_{41} Cl N_6 O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 701,3001

$[M+H]^+$ đo được: 701,2998

Ví dụ 442: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyanothiophen-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 42" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,07:63,14;%H=5,02:4,87;%N=9,43:9,41;%S=4,32:4,24;%Cl=4,77:4,57

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: $C_{39} H_{36} Cl N_5 O_4 S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 706,2249

$[M+H]^+$ đo được: 706,2252

Ví dụ 443: 5-(5-Flo-4-hydroxy-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: 5-(5-Flo-4-metoxi-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 (các bước A đến C) sử dụng axit của quy trình điều chế 28 và hợp chất từ quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 30" trong bước C.

Bước B: 5-(5-Flo-4-hydroxy-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bổ sung từng giọt, ở 0°C, dung dịch boron tribromua 1M trong diclometan (1,8mL; 1,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất của Bước A (1g; 1,37mmol) trong diclometan khan (10mL). Sau khi khuấy trong 15 giờ ở nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được rót từng giọt vào dung dịch etanol (15mL) ở -10°C. Sau khi khuấy trong 1 giờ, dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng diclometan. Sau khi sấy khô trên MgSO₄, Phần còn lại được tinh chế trên cột silica gel sử dụng hỗn hợp diclometan và metanol làm chất rửa giải để thu được sản phẩm mong muốn.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₁ F N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 713,3246

[M+H]⁺ đo được: 713,3244

Ví dụ 444: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-(5-metoxypyrazin-2-yl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=62,99;62,72;%H=5,42;5,24;%N=11,30;11,19; %Cl=4,77;4,67

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 707,2743

[M+H]⁺ đo được: 707,2747

Ví dụ 445: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tridoterimetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất trung gian thu được theo quy trình ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 31" trong bước C.

Bước B: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tridoterimetyl)-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Quy trình này được thực hiện theo quy trình được mô tả trong Bước B của ví dụ 49, được hiểu rằng sản phẩm sau đó được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được sản phẩm nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,45;65,33;%H=5,78;5,59;%N=10,90;10,82;%Cl=4,60;4,28

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₀ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 734,3295

[M+H]⁺ đo được: 734,3300

Ví dụ 446: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-flopyrazin-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng

muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=62,28:62,16;%H=5,10:4,97;%N=11,04:11,35;%Cl=4,85:4,48

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{36}ClF N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 695,2543

$[M+H]^+$ đo được: 695,2545

Ví dụ 447: 5-(4-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 26 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,28:65,27;%H=5,77:5,51;%N=12,02:1,90;%Cl=5,07:4,74

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{39}FN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 663,3090

$[M+H]^+$ đo được: 663,3084

Ví dụ 448: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[5-xyano-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 32" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển

hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,69;64,23;%H=5,45;5,47;%N=11,32;11,16;%Cl⁻=4,77;4,56

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₃₆ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 706,2982

[M+H]⁺ đo được: 706,2985

Ví dụ 449: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[5-xyano-2-metyl-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 33" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,07;64,55;%H=5,62;5,51;%N=11,11;10,98;%Cl⁻=4,68;4,58

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₃₈ Cl D₃ N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 720,3139

[M+H]⁺ đo được: 720,3143

Ví dụ 450: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(3-xyano-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 34" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển

hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,24:62,62;%H=5,31:5,09;%N=13,24:13,04;%Cl=4,79:4,37

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₃₉ H₃₈ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 704,2747

[M+H]⁺ đo được: 704,2747

Ví dụ 451: 5-(5-Flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 17" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,64:66,28;%H=5,51:5,45;%N=13,07:12,17%Cl=4,73:5,51

Ví dụ 452: N-(1,3-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,68:64,77;%H=5,94:5,55;%N=11,78:10,69%Cl=4,97:6,48

và

Ví dụ 453: N-(1,5-Dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,68;65,43;%H=5,94;5,62;%N=11,78;10,95%Cl=4,97;5,60

Các hợp chất của các ví dụ 452 và 453 thu được theo quy trình ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hỗn hợp của quy trình điều chế 27" trong bước C. Cuối bước D, các chất đồng phân được tách bằng HPLC điều chế sử dụng axetonitril và nước-TFA làm chất rửa giải. Sau khi làm bay hơi dung môi và trung hòa bằng natri bicacbonat, các sản phẩm được đưa vào bước chuyển hóa thành dạng muối với sự có mặt của HCl 1M trong ete. Sau khi lọc và làm khô lạnh trong hỗn hợp axetonitril/nước, thu được các sản phẩm nêu ở đề mục này.

Ví dụ 454: 5-(5-Cl-2-{[3-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit từ quy trình điều chế 1 và racemic 3-(triflometyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,77;64,81;%H=4,55;4,52;%N=10,21;10,33

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR):

Công thức thực nghiệm: C₃₇ H₃₁ Cl F₃ N₅ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 686,2140

[M+H]⁺ đo được: 686,2145

Ví dụ 455: 5-(5-Cl-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-{5-xyano-2-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)Etyl]-1H-pyrol-3-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 1' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 35" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,71;66,07;%H=5,78;5,82;%N=10,95;10,66;%Cl=4,62;4,45

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 731,3107

[M+H]⁺ đo được: 731,3109

Ví dụ 456: 5-(5-Cl-2-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacybonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-N-{2-[2-(morpholin-4-yl)-etoxy]pyrimidin-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 1' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 36" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=63,41;63,51;%H=5,59;5,26;%N=11,09;11,10;%Cl=4,68;4,46

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₀ H₄₁ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 721,2900

[M+H]⁺ đo được: 721,2907

Ví dụ 457: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacybonyl}phenyl)-N-(6-xyano-5-metoxypyridin-2-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,15;63,95;%H=5,25;4,79;%N=10,95;10,97;%Cl=4,62;4,22

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₃₉ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 731,2743

[M+H]⁺ đo được: 731,2746

Ví dụ 458: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,4-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 37" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,34;65,68;%H=5,62;5,31;%N=11,15;11,15;%Cl=4,70;4,33

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₁ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 717,2951

[M+H]⁺ đo được: 717,2954

Ví dụ 459: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1-Etyl-2-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 38" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,71;65,29;%H=5,78;5,51;%N=10,95;10,95;%Cl=4,62;4,39

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₂ H₄₃ Cl N₆ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 731,3107

[M+H]⁺ đo được: 731,3109

Ví dụ 460: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 6' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 22" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=64,58;64,24;%H=6,05;5,88;%N=10,51;10,53;%Cl=4,43;4,39

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₃ H₄₇ Cl N₆ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 763,3369

[M+H]⁺ đo được: 763,3371

Ví dụ 461: 5-(5-Clo-2-{[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]carbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 6' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 29" trong bước C, được hiểu rằng bước D không được thực hiện. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,44:66,68;%H=6,05:5,80;%N=10,97:10,95;%Cl=4,63:4,57

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR):

Công thức thực nghiệm: C₄₃ H₄₅ Cl N₆ O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 729,3314

[M+H]⁺ đo được: 729,3316

Ví dụ 462: 5-(5-Cl-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và amin tương thích trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=67,10:66,64;%H=5,63:5,40;%N=10,30:10,24

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₃₈ H₃₈ Cl N₅ O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 680,2634

[M+H]⁺ đo được: 680,2637

Ví dụ 463: N-(2-Etoxypyrimidin-5-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 8 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 39" trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=68,17;67,52;%H=5,86;5,60;%N=11,92;11,43

Ví dụ 464: 5-(5-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-hydroxypyridin-2-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit dihydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 40" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: C₄₁ H₄₀ Cl N₇ O₄

[M+H]⁺ theo tính toán: 730,2903

[M+H]⁺ đo được: 730,2907

Ví dụ 465: 5-(4-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 29 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 18" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=65,34;64,81;%H=5,62;5,27;%N=11,15;10,95%Cl⁻=4,70;5,09

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 717,2951

$[M+H]^+$ đo được: 717,2952

Ví dụ 466: 5-(4-Clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 29 và hợp chất của quy trình điều chế 3' trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 1" trong bước C. Hợp chất thu được được chuyển hóa thành dạng muối và được làm khô lạnh như được mô tả trong quy trình tổng quát để thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=66,77;62,82;%H=5,63;5,29;%N=11,74;11,75;%Cl=5,01;5,23

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI+/HR, ESI-/LR):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{39}ClN_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 679,2794

$[M+H]^+$ đo được: 679,2796

Ví dụ 467: 5-(5-Clo-2-{[3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Hợp chất nêu ở đề mục này thu được theo quy trình giống như ở ví dụ 1 sử dụng axit của quy trình điều chế 1 và 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trong bước A, và hợp chất của quy trình điều chế 2" trong bước C.

Phân tích vi lượng nguyên tố: (% , theo lý thuyết : đo được)

%C=72,97;72,93;%H=5,25;5,08;%N=7,29;7,34

Phổ khối lượng độ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{35}H_{30}ClN_3O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 576,2048

$[M+H]^+$ đo được: 576,2067

NGHIÊN CỨU DƯỢC LÝ

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

Các thử nghiệm phân cực huỳnh quang được thực hiện trên các khay vi thể (384 giếng). Protein Bcl-2, được đánh dấu (histag-Bcl-2 sao cho Bcl-2 tương ứng với UniProtKB[®] có mã số truy cập chính: P10415), nồng độ cuối cùng là $2,50 \times 10^{-8}$ M, được trộn với một peptit huỳnh quang (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), có nồng độ cuối cùng là $1,00 \times 10^{-8}$ M trong một dung dịch đệm (Hepes 10mM, NaCl 150mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), với sự có mặt hoặc vắng mặt các nồng độ tăng dần của các hợp chất thử nghiệm. Sau khi ủ trong 2 giờ, độ phân cực huỳnh quang được đo.

Kết quả được biểu thị bằng IC_{50} (nồng độ của hợp chất ức chế phaanc ực huỳnh quang bằng 50%) và được trình bày trong Bảng 1 dưới đây.

Kết quả cho thấy rằng các hợp chất của sáng chế ức chế sự tương tác giữa protein Bcl-2 và peptit huỳnh quang được mô tả ở trên.

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

Các nghiên cứu về hiệu ứng gây độc tế bào được thực hiện trên tuyến khối u bệnh bạch cầu RS4; 11.

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 của 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 của 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	5,0	33,6	Ví dụ 29	6,6	47,5
Ví dụ 2	ND	1660	Ví dụ 30	4,7	771
Ví dụ 3	24,6	94,9	Ví dụ 31	7,2	89,3
Ví dụ 4	ND	231	Ví dụ 32	13,3	240
Ví dụ 5	21,2	44,8	Ví dụ 33	10,9	57,8
Ví dụ 6	25,2	69	Ví dụ 34	8,2	47
Ví dụ 7	25,6	90,6	Ví dụ 35	50,0	560
Ví dụ 8	ND	255	Ví dụ 36	71,4	>600
Ví dụ 9	22,4	87,5	Ví dụ 37	60,4	>600
Ví dụ 10	16,2	205	Ví dụ 38	7,5	134
Ví dụ 11	14,2	202	Ví dụ 39	7,2	19,7
Ví dụ 12	5,5	39,6	Ví dụ 40	64,4	431
Ví dụ 13	4,4	19,8	Ví dụ 41	10,0	22,6
Ví dụ 14	3,7	8,23	Ví dụ 42	5,2	4,36
Ví dụ 15	11,1	69,4	Ví dụ 43	5,1	28,9
Ví dụ 16	12,6	22,7	Ví dụ 44	3,0	5,41
Ví dụ 17	8,0	75,2	Ví dụ 45	38,9	403
Ví dụ 18	3,9	27,6	Ví dụ 46	76,6	>600
Ví dụ 19	6,0	65,5	Ví dụ 47	5,9	44,5
Ví dụ 20	4,9	164	Ví dụ 48	4,4	14,9
Ví dụ 21	4,7	79,9	Ví dụ 49	4,0	14,1
Ví dụ 22	6,6	45,7	Ví dụ 50	5,9	33,1
Ví dụ 23	3,6	25,4	Ví dụ 51	26,7	354
Ví dụ 24	6,2	79,1	Ví dụ 52	28,9	433
Ví dụ 25	4,0	33,3	Ví dụ 53	43,5	293
Ví dụ 26	4,1	541	Ví dụ 54	18,0	30,5
Ví dụ 27	5,2	93,4	Ví dụ 55	209,6	>600
Ví dụ 28	7,5	95,3	Ví dụ 56	75,0	>600

	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	80,0	>600	Ví dụ 102	2	6,51
Ví dụ 58	133,3	>600	Ví dụ 108	3,9	15,4
Ví dụ 59	134,0	>600	Ví dụ 109	91,5	930
Ví dụ 60	ND	18,3	Ví dụ 110	8,5	39,5
Ví dụ 61	4,5	37,8	Ví dụ 115	3,6	18,3
Ví dụ 62	14,3	127	Ví dụ 116	3,4	47,8
Ví dụ 63	5,1	11,2	Ví dụ 122	3,4	82,4
Ví dụ 65	21,9	113	Ví dụ 126	4,2	49,2
Ví dụ 66	16,9	241	Ví dụ 127	5,3	111
Ví dụ 67	12,5	98,6	Ví dụ 129	18,1	275
Ví dụ 68	2,1	20,7	Ví dụ 207	4,6	32,2
Ví dụ 69	5,3	3,68	Ví dụ 209	7,4	25,4
Ví dụ 70	8,5	63,5	Ví dụ 210	8,8	47,2
Ví dụ 71	6,1	12,9	Ví dụ 214	6,3	236
Ví dụ 72	7,7	43,6	Ví dụ 230	5,1	18,3
Ví dụ 73	8	42,6	Ví dụ 358	14,8	165
Ví dụ 74	4	45,4	Ví dụ 384	9,7	216
Ví dụ 75	52,9	367	Ví dụ 385	5,7	28,7
Ví dụ 81	ND	249	Ví dụ 386	2,6	9,23
Ví dụ 82	19,5	427	Ví dụ 387	20,6	243
Ví dụ 88	15,9	69,6	Ví dụ 388	3,6	16,5
Ví dụ 92	8,4	37,8	Ví dụ 389	14,7	208
Ví dụ 93	19,7	368	Ví dụ 390	21,2	173
Ví dụ 94	8,6	104	Ví dụ 391	30,3	255
Ví dụ 95	7	174	Ví dụ 392	3,8	11,4
Ví dụ 96	13,5	161	Ví dụ 393	2,1	1,95
Ví dụ 97	19	98	Ví dụ 394	2,5	2,76
Ví dụ 98	7,6	68,3	Ví dụ 395	3,5	7,57
Ví dụ 99	6,4	108	Ví dụ 396	15,7	116
Ví dụ 100	22,9	193	Ví dụ 397	4,5	37,1
Ví dụ 101	21,1	743	Ví dụ 398	3,9	13,4

	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 399	9,9	155	Ví dụ 432	3,4	76,6
Ví dụ 400	49	469	Ví dụ 433	2,6	48,2
Ví dụ 401	8	24,3	Ví dụ 434	3,5	45,7
Ví dụ 402	26,1	241	Ví dụ 435	14,9	441
Ví dụ 403	24,2	289	Ví dụ 436	49,1	338
Ví dụ 404	24,4	85,5	Ví dụ 437	4,4	70,5
Ví dụ 406	4,2	10,6	Ví dụ 438	11,3	379
Ví dụ 407	20,6	150	Ví dụ 439	6,1	329
Ví dụ 408	5,4	4,46	Ví dụ 440	2,6	13,6
Ví dụ 409	12,2	41,9	Ví dụ 441	3,5	132
Ví dụ 410	9,9	61,6	Ví dụ 442	3	42,8
Ví dụ 411	5,5	32,8	Ví dụ 443	ND	57,9
Ví dụ 412	3,1	0,398	Ví dụ 444	5,5	181
Ví dụ 413	3,1	9,43	Ví dụ 445	2	19
Ví dụ 415	3,8	29,9	Ví dụ 446	7,8	249
Ví dụ 416	2,9	42,5	Ví dụ 447	20	>600
Ví dụ 417	3	11	Ví dụ 448	2,4	12,1
Ví dụ 418	10,1	159	Ví dụ 449	1,7	11,9
Ví dụ 419	2,8	15,8	Ví dụ 450	2,7	53,2
Ví dụ 420	6,1	51,8	Ví dụ 451	2,9	102
Ví dụ 421	2,5	3,73	Ví dụ 452	8,3	112
Ví dụ 422	9,2	101	Ví dụ 453	6,9	99,9
Ví dụ 423	11,7	344	Ví dụ 454	6,5	158
Ví dụ 424	13,6	102	Ví dụ 455	1,9	11,8
Ví dụ 425	4,2	62	Ví dụ 456	2,7	80,6
Ví dụ 426	5,2	139	Ví dụ 457	ND	80,4
Ví dụ 427	2,2	23,3	Ví dụ 458	10,5	197
Ví dụ 428	3,5	59,2	Ví dụ 459	2,5	5,93
Ví dụ 429	3,1	109	Ví dụ 460	2,8	22,9
Ví dụ 430	19,9	328	Ví dụ 461	3,1	18,6
Ví dụ 431	3	89	Ví dụ 462	13,3	368

	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 463	ND	40,8	Ví dụ 466	ND	493
Ví dụ 464	36,6	723	Ví dụ 467	19,2	188
Ví dụ 465	ND	50,6			

ND: không xác định (not determined)

Ví dụ C: Sự cảm ứng độ hoạt động caspase in vivo.

Khả năng hoạt hóa caspase 3 của các hợp chất trong sáng chế được đánh giá trong một mô hình ghép ngoại lai của các tế bào bệnh bạch cầu RS4;11.

Các tế bào 1×10^7 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, những con chuột được điều trị theo đường uống bằng các hợp chất khác nhau. Mười sáu giờ sau khi điều trị, khối ung thư được thu hồi và được làm phân giải, và độ hoạt động caspase 3 được đo trong các sản phẩm phân giải khối u.

Việc đo lường enzym này được thực hiện bằng cách thử nghiệm sự xuất hiện của sản phẩm phân tách sinh huỳnh quang (DEVDase activity, Promega). Nó được biểu thị ở dạng một yếu tố hoạt hóa tương ứng với tỉ lệ giữa hai hoạt động caspase: hoạt động của những con chuột được điều trị chia cho hoạt động của những con chuột đối chứng.

Kết quả thu được chỉ ra rằng các hợp chất của sáng chế có khả năng cảm ứng sự chết rụng tế bào trong các tế bào khối u RS4;11 in vivo.

Ví dụ D: Định lượng dạng phân tách của caspase 3 in vivo.

Khả năng hoạt hóa caspase 3 của các hợp chất trong sáng chế được đánh giá trong một mô hình ghép ngoại lai của các tế bào bệnh bạch cầu RS4;11.

Các tế bào 1×10^7 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, những con chuột được

điều trị bằng các hợp chất khác nhau theo đường uống. Sau khi điều trị, khối ung thư được thu hồi và được làm phân giải, và dạng (đã hoạt hóa) được phân tách 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 Disctrêny (MSD) ELISA platform", cụ thể là thử nghiệm dạng phân tách của caspase 3. Nó được biểu thị ở dạng một yếu tố hoạt hóa tương ứng với tỉ lệ giữa lượng caspase 3 được phân tách trong những con chuột được điều trị chia cho lượng caspase 3 được phân tách trong những con chuột đối chứng.

Kết quả cho thấy rằng các hợp chất của sáng chế có khả năng cảm ứng sự chết rụng tế bào trong các tế bào khối u RS4;11 in vivo.

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

Hợp chất được thử nghiệm	Khoảng thời gian mà sau đó các khối u được loại bỏ(T)	Yếu tố hoạt hóa $\pm$ SEM (so với đối chứng)
Ví dụ 25	2 giờ	$45,7 \pm 2,0$ (25mg/kg)
Ví dụ 28	2 giờ	$72,3 \pm 5,4$ (12,5mg/kg)
Ví dụ 47	2 giờ	$12,3 \pm 2,4$ (25mg/kg)
Ví dụ 61	2 giờ	$76,0 \pm 5,2$ (12,5mg/kg)
Ví dụ 67	2 giờ	$29,8 \pm 4,0$ (25mg/kg)
Ví dụ 71	2 giờ	$46,8 \pm 16,1$ (25mg/kg)
Ví dụ 74	2 giờ	$24,5 \pm 7,4$ (12,5mg/kg)
Ví dụ 108	2 giờ	$22,6 \pm 2,4$ (12,5mg/kg)
Ví dụ 230	2 giờ	$42,2 \pm 9,3$ (25mg/kg)
Ví dụ 386	2 giờ	$52,0 \pm 8,6$ (12,5mg/kg)
Ví dụ 388	2 giờ	$85,7 \pm 3,7$ (25mg/kg)
Ví dụ 421	2 giờ	$38,7 \pm 10,7$ (12,5mg/kg)
Ví dụ 449	2 giờ	$50,5 \pm 3,4$ (12,5mg/kg)

Ví dụ E: Hoạt động chống ung thư in vivo

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

Các tế bào 1×10^7 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 150 mm^3 , những con chuột được điều trị bằng các hợp chất khác nhau bằng đường uống theo hai chế độ khác nhau (điều trị hàng ngày trong 5 ngày mỗi tuần trong hai tuần, hoặc điều trị hàng tuần trong hai tuần). Khối ung thư được đo hai lần hàng tuần từ khi bắt đầu điều trị.

Kết quả thu được do đó chỉ ra rằng các hợp chất của sáng chế có khả năng cảm ứng sự suy thoái khối u đáng kể, có thể là hoàn toàn, trong suốt thời gian điều trị.

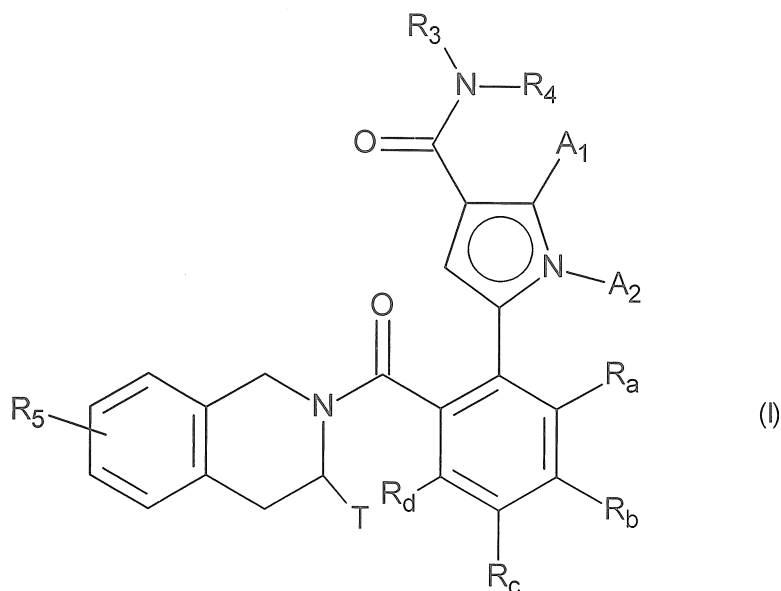
Ví dụ F: Dược phẩm: Viên nén

1000 viên nén chứa liều lượng 5mg hợp chất được chọn từ các ví dụ 1 đến 467.....5 g

Tinh bột lúa mì.....	20 g
Tinh bột ngô	20 g
Lactoza	30 g
Magiê stearat	2 g
Silic dioxit	1 g
Hydroxypropylxenluloza	2 g

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- ♦ A₁ là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm xycloalkyl,
- ♦ A₂ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bởi nhóm được chọn từ halogen, hydroxy, (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, NR'R'' và morpholin, hoặc A₂ là nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm xyclopropyl,
được hiểu rằng R' và R'', mỗi nhóm 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 tùy ý được thế bởi từ một đến ba nguyên tử halogen, nhóm (C₁-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 R_1 và R_2 cùng với nguyên tử nitơ mang chúng tạo thành heteroxycloalkyl,

- ♦ R_3 là nhóm aryl hoặc heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các nhóm trên, hoặc các phần tử thế có thể của chúng, có thể bị đơtêri hóa,
- ♦ R_4 là nhóm phenyl, nhóm 4-hydroxyphenyl, nhóm 3-flu-4-hydroxyphenyl, nhóm 2-hydroxypyrimidin hoặc nhóm 3-hydroxypyridin, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của các nhóm trên, hoặc các phần tử thế có thể của chúng, có thể bị đơtêri hóa,
- ♦ R_5 là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc 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 và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro và (R_b, R_c) cùng với các nguyên tử cacbon mang 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 nguyên tử hydro hoặc halogen hoặc nhóm metoxy,

hoặc R_a và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro, R_b là nguyên tử hydro hoặc halogen và R_c là nhóm hydroxy hoặc metoxy, hoặc: R_a và R_d mỗi nhóm là nguyên tử hydro, R_b là nhóm hydroxy hoặc metoxy và R_c là nguyên tử halogen,

cần hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphtyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần phân tử thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm cả nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxyclic vòng đơn hoặc vòng đôi, không thơm, chứa từ 3 đến 10 cạnh,

- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm vòng đơn hoặc vòng đôi, không thơm, ngưng tụ hoặc spiro chứa từ 3 đến 10 cạnh và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ,

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

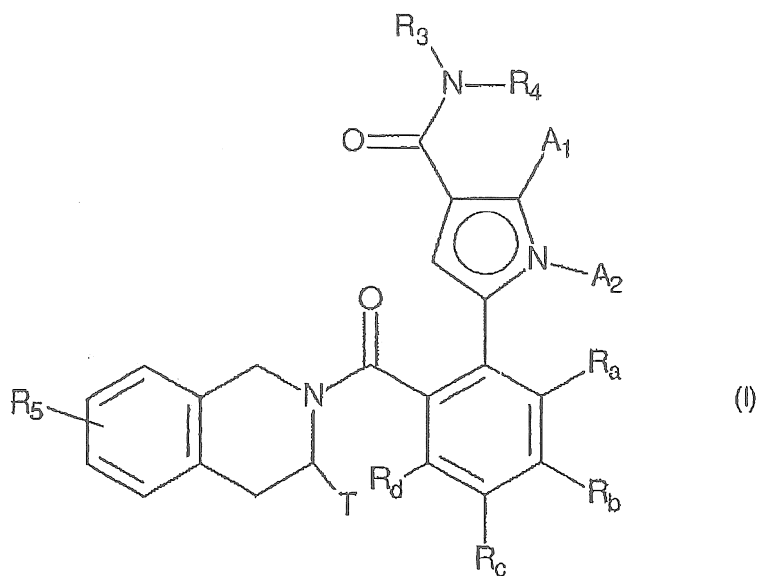
các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang của chúng, và các muối cộng của chúng với axit hoặc bazơ được dùng.

2. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, trong đó A₁ là nguyên tử hydro hoặc nhóm methyl.

3. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1 hoặc 2, trong đó A₁ và A₂ đều là nhóm methyl.

4. Hợp chất có công thức (I) theo một trong các điểm từ 1 đến 3, trong đó T là nhóm methyl, aminomethyl, (morpholin-4-yl)methyl, (4-methylpiperazin-1-yl)methyl, 2-(morpholin-4-yl)ethyl, [2-(morpholin-4-yl)etoxy]methyl, hydroxymethyl, [2-(dimethylamino)etoxy]methyl, hexahydropyrazino[2,1-c][1,4]oxazin-8(1H)-ylmethyl, 1-oxa-6-azaspiro[3.3]hept-6-ylmethyl, 3-(morpholin-4-yl)propyl hoặc triflometyl.

5. Hợp chất có công thức (I):



theo điểm 1, trong đó:

- A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c , R_d , T , R_4 và R_5 như được định nghĩa trong các điểm từ 1 đến 4,
- R_3 là nhóm được chọn từ phenyl, 1H-pyrazol, 1H-indol, 1H-indazol, pyridin, pyrimidin, 1H-pyrol[2,3-b]pyridin, 2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin, 1H-benzimidazol, 1H-pyrol, 1H-pyrol[2,3-c]pyridin, 1H-pyrol[3,2-b]pyridin, 5H-pyrol[3,2-d]pyrimidin, thiophen, pyrazin, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, 1,2-oxazol, và 1H-pyrazolo[1,5-a]pyrimidin, các nhóm này tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ halogen, (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, xyano, xyclopropyl, oxetan, tetrahydrofuran, $-CO-O-CH_3$, tridoterimetyl, 2-(morpholin-4-yl)etyl và 2-(morpholin-4-yl)etoxy,

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.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, được chọn từ các nhóm sau:

- 5-(5-clo-2-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 5-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol-3-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-cacbonyl}phenyl)-N-[5-xyano-2-metyl-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

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

7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.

9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-5-(6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.

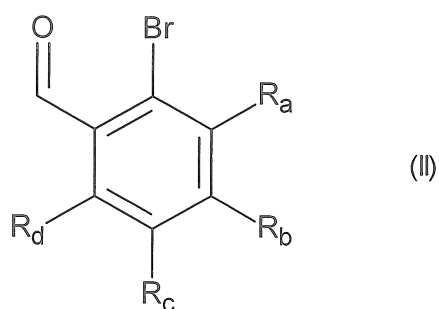
10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,3-benzodioxol-5-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.

11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.

12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.

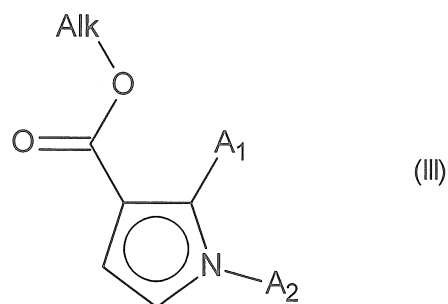
13. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.
14. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit.
15. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là N-(5-xyano-1-metyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit.
16. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit.
17. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-2,3-dihydro-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit.
18. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là N-(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-5-(5-flo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit.
19. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 6 là 5-(5-clo-2-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}phenyl)-N-[5-xyano-2-metyl-1-(tridoterimetyl)-1H-pyrol-3-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit.

20. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, đặc trưng ở chỗ quy trình này sử dụng hợp chất có công thức (II) làm nguyên liệu ban đầu:



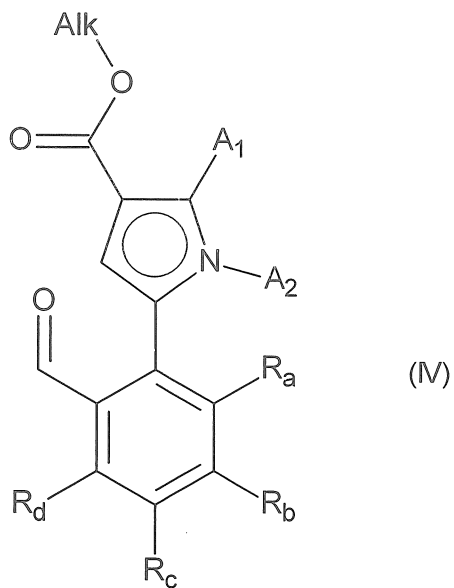
trong đó R_a , R_b , R_c và R_d như được xác định trong công thức (I),

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



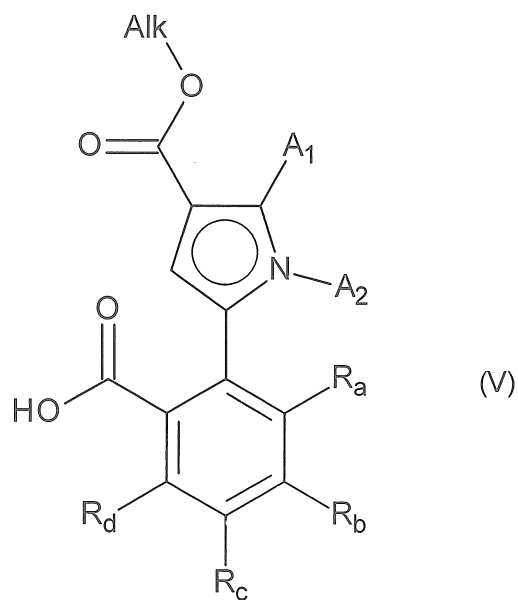
trong đó các nhóm A_1 và A_2 như được xác định trong công thức (I) và Alk là nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

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



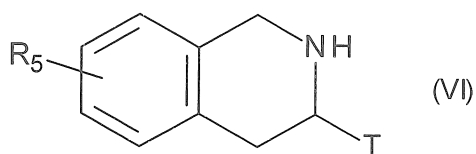
trong đó A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c và R_d như được xác định trong công thức (I) và Alk như được xác định ở trên,

nhóm chức aldehyt của hợp chất có công thức (IV) bị oxy hóa thành axit cacboxylic để tạo thành hợp chất có công thức (V):



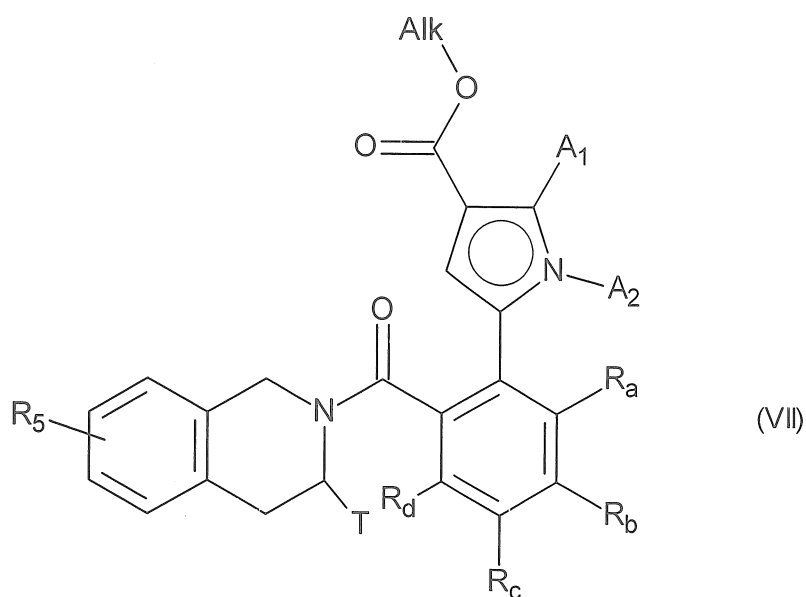
trong đó A_1 , A_2 , R_a , R_b , R_c và R_d như được xác định trong công thức (I) và Alk như được xác định ở trên,

hợp chất có công thức (V) sau đó được liên kết peptit với hợp chất có công thức (VI):



trong đó T và R₅ như được xác định trong công thức (I),

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



trong đó A₁, A₂, R_a, R_b, R_c, R_d, T và R₅ như được xác định trong công thức (I) và Alk như được xác định ở trên,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (VII) bị thủy phân để tạo thành axit cacboxylic hoặc cacboxylat tương ứng, chất này có thể được chuyển hóa thành dẫn xuất axit như là axyl clorua hoặc anhydrit tương ứng trước khi được liên hợp với amin NHR₃R₄ trong đó R₃ và R₄ có nghĩa giống như trong công thức (I), để tạo ra hợp chất có công thức (I),

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

được hiểu là, ở bất cứ thời điểm nào được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino và các nhóm tương tự) của chất phản ứng hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ và sau đó được loại bỏ theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

21. Quy trình theo điểm 20 để điều chế hợp chất có công thức (I) trong đó một trong các nhóm R_3 hoặc R_4 được thế bằng nhóm chức hydroxy, được đặc trưng ở chỗ amin NHR_3R_4 được đưa trước vào phản ứng bảo vệ nhóm chức hydroxy trước khi có liên kết bất kỳ với axit cacboxylic được tạo thành từ hợp chất có công thức (VII), hoặc với dẫn xuất axit tương ứng của nó, hợp chất có công thức (I) được bảo vệ thu được sau đó trải qua phản ứng loại bỏ bảo vệ và sau đó được chuyển hóa tùy ý thành một trong các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng.

22. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 hoặc muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

23. Hỗn hợp chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19 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 proteasome, chất ức chế kinaza và các kháng thể.

24. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm 23 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.