(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) **1-0023679**

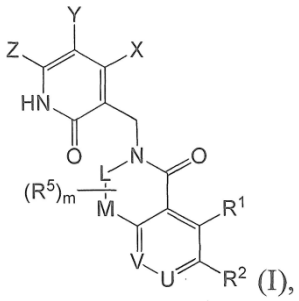
(51)[7] **C07D 401/06**; C07D 403/14; C07D 471/04; C07D 413/06; C07D 413/14; C07D 401/14; C07D 407/14

(13) **B**

(21) 1-2015-02668
(22) 05/12/2013
(86) PCT/IB2013/060682 05/12/2013
(87) WO2014/097041 26/06/2014
(30) 61/740,596 21/12/2012 US
(45) 25/05/2020 386
(43) 25/02/2016 335A
(73) Pfizer Inc. (US)
235 East 42nd Street, New York, NY 10017, United States of America
(72) EDWARDS, Martin Paul (GB); KUMPF, Robert Arnold (US); KUNG, Pei-Pei (US); MCALPINE, Indrawan James (US); NINKOVIC, Sacha (CA); RUI, Eugene Yuanjin (US); SUTTON, Scott Channing (US); TATLOCK, John Howard (US); WYTHES, Martin James (US); ZEHNDER, Luke Raymond (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT LACTAM ĐƯỢC NGƯNG TỤ VỚI ARYL VÀ HETEROARYL, DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

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



(I),

trong đó R^1, R^2, U, V, L, M, R^5, m, X, Y và Z là như đã xác định ở đây, và muối dược dụng của nó, dược phẩm chứa hợp chất và muối của nó, có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường, bao gồm bệnh ung thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I)-(IV) và muối dược dụng của chúng, dược phẩm chứa hợp chất và muối này. Hợp chất, muối và dược phẩm theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị hoặc cải thiện rối loạn tăng sinh tế bào bất thường, như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thay đổi di truyền ngoại gen đóng một vai trò quan trọng trong việc điều tiết các quá trình của tế bào, bao gồm tăng sinh tế bào, biệt hóa tế bào và sống sót tế bào. Việc làm bất hoạt di truyền ngoại gen của gen ức chế khối u và sự hoạt hóa gen sinh u có thể xảy ra nhờ sự thay đổi dạng metyl hóa đảo CpG, biến đổi histon, và loạn điều tiết protein gắn kết ADN. Gen polycomb là một tập hợp các gen cảm ứng di truyền ngoại gen. EZH2 (chất thúc đẩy của chất tương tự zeste 2) là thành phần xúc tác của phức chất kìm hãm polycomb 2 (PRC2: Polycomb Repressor Complex 2), một phức chất gồm nhiều cấu trúc dưới phân tử được bảo toàn kìm hãm quá trình phiên mã gen bằng cách metyl hóa lysin 27 trên Histon H3 (H3K27). EZH2 đóng một vai trò chủ chốt trong quá trình điều tiết các dạng biểu hiện gen điều tiết các quyết định số phận của tế bào, như biệt hóa và tự tái sinh. EZH2 bị quá biểu hiện trong một số tế bào ung thư, tại đó nó có liên quan đến sự tăng sinh tế bào, xâm lấn tế bào, kháng hóa trị và di căn.

Sự biểu hiện EZH2 cao có tương quan với tiên lượng kém, cấp độ mạnh, và giai đoạn cực đoan trong một số loại bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư vú, kết trực tràng, nội mạc tử cung, dạ dày, gan, thận, phổi, hắc sắc tố, buồng trứng, tụy, tuyến tiền liệt, và bàng quang. Xem Crea et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2012, 83:184-193; cũng xem Kleer et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2003, 100:11606-11; Mimori et al., Eur. J. Surg. Oncol. 2005, 31:376-80; Bachmann et al., J. Clin. Oncol. 2006, 24:268-273; Matsukawa et al., Cancer Sci. 2006, 97:484-491; Sasaki et al. Lab. Invest. 2008, 88:873-882; Sudo et al., Br. J. Cancer 2005, 92(9):1754-

1758; Breuer et al., Neoplasia 2004, 6:736-43; Lu et al., Cancer Res. 2007, 67:1757-1768; Ougolkov et al., Clin. Cancer Res. 2008, 14:6790-6796; Varambally et al., Nature 2002, 419:624-629; Wagener et al., Int. J. Cancer 2008, 123:1545-1550; và Weikert et al., Int. J. Mol. Med. 2005, 16:349-353.

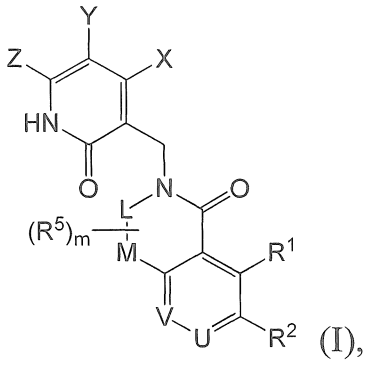
Các đột biến soma định kỳ trong EZH2 đã được xác định trong u lym phô bào tế bào B lớn khuếch tán (DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma) và u lym phô thể nang (FL: follicular lymphomas). Theo báo cáo, sự đột biến làm thay đổi tyrosin 641 của EZH2 (ví dụ, Y641C, Y641F, Y641N, Y641S, và Y641H) được quan sát thấy ở 22% DLBCL tế bào B mầm trung tâm và 7% FL. Morin et al. *Nat. Genetics* 2010 Feb; 42(2):181-185. Sự đột biến của alanin 677 (A677) và alanin 687 (A687) cũng đã được báo cáo. McCAbe et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2012, 109:2989-2994; Majer et al. FEBS Letters 2012, 586:3448-3451. Sự đột biến hoạt hóa EZH2 đã được đề xuất để thay đổi tính đặc hiệu cơ chất tạo ra ở mức cao của H3K27 được trimetyl hóa (H3K27me3).

Do đó, các hợp chất ức chế hoạt tính của kiểu dại và/hoặc dạng đột biến của EZH2 là mối quan tâm trong điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế nhằm đề xuất các hợp chất mới và muối dược dụng của nó có thể điều biến hoạt tính của EZH2, bằng cách đó tác động đến các chức năng sinh học, bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ức chế sự tăng sinh tế bào và xâm lấn tế bào, ức chế di căn, gây ra sự chết tế bào theo chương trình hoặc ức chế sự tạo mạch. Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm và thuốc, chứa hợp chất hoặc muối theo sáng chế, riêng rẽ hoặc phối hợp với các chất điều trị khác hoặc chất làm dịu khác. Một phần, sáng chế cũng đề xuất phương pháp điều chế các hợp chất mới, muối của chúng và dược phẩm chứa chúng, và phương pháp sử dụng các hợp chất, muối và dược phẩm này.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

U là N hoặc CR^3;

V là N hoặc CR^4;

L là cầu nối C_1-C_4 alkylen;

M là liên kết hoặc -O-;

R^1 là C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc $-NR^7R^8$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{21};

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32};

R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc $-NR^7R^8$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{23};

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -(C_1-C_4 alkyl)R^z, $-OR^x$, -CN, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, -

NO_2, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OC(O)R^x$ và $-OC(O)NR^xR^y$;

mỗi nhóm R^x và R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

mỗi nhóm R^z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^4, R^x hoặc R^y và mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong (C_1-C_4 alkyl)R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4, R^x, R^y, R^z, hoặc R^x và R^y cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^6 là $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^7 hoặc R^8 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{27}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến

12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^7, R^8, hoặc R^7 và R^8 cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{37};

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong R^9 hoặc R^{10}, và mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^9 và R^{10} cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl$)_2$;

mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22};

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32};

m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 0 đến 4;

mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, $-C(O)R^e$, $-CO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-NO_2$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)OR^f$ $-NR^eSO_2R^f$, $-NR^eSO_2NR^eR^f$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^e và R^f có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^e, R^f, hoặc R^e và R^f cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{32}, R^{34} và R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, $-C(O)R^c$, $-CO_2R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cSO_2R^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^c và R^d có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{32}, R^{34}, R^{37}, R^c,

R^d, hoặc R^c và R^d cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

X và Z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, halo, CN, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -NO_2, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$ -OR^a, -OC(O)R^a hoặc -OC(O)NR^aR^b;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b,- SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -NO_2, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$ -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

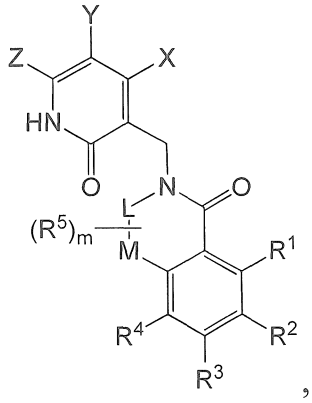
mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4 alkyl, -OR^{14}, -NR^{14}_2, -CO_2R^{14}, -C(O)NR^{14}_2, -SO_2R^{14} và - $SO_2NR^{14}_2$, trong đó mỗi nhóm R^{14} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^a và R^b có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4

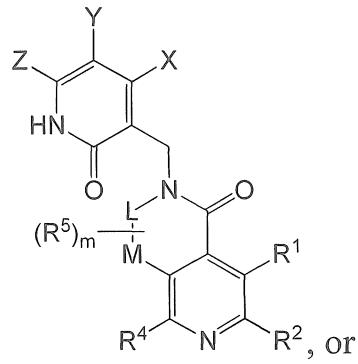
alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$; và

Y là H, halo, -OH hoặc C_1-C_4 alkoxy.

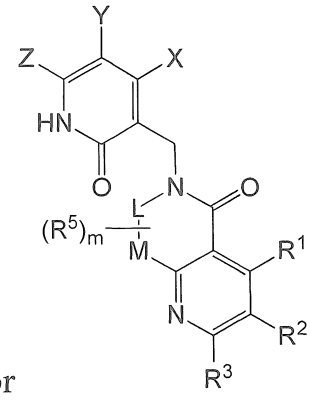
Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-A), (I-B) hoặc (I-C):



,



, or

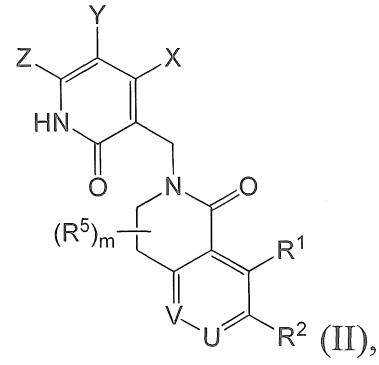


(I-A) (I-B) (I-C)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L, M, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

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

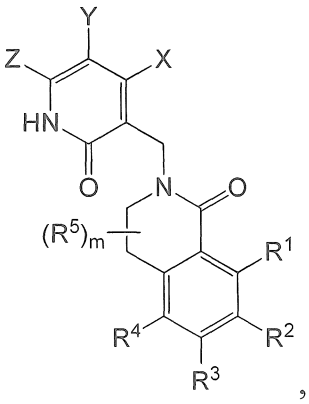


(II),

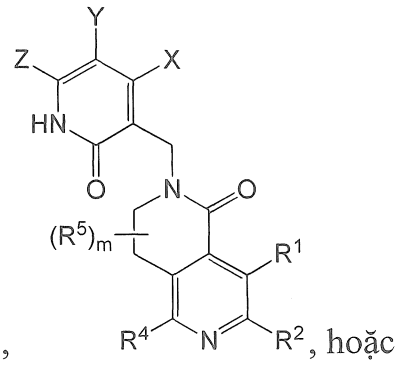
hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, U, V, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

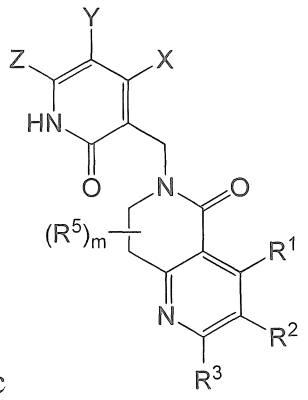
Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (II-A), (II-B) hoặc (II-C):



,



, hoặc

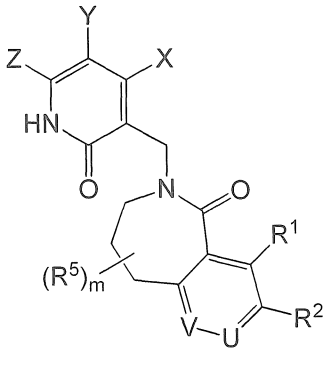


(II-A) (II-B) (II-C)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

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

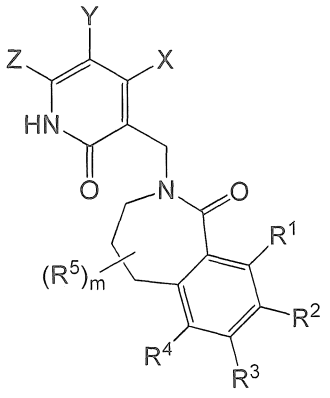


(III),

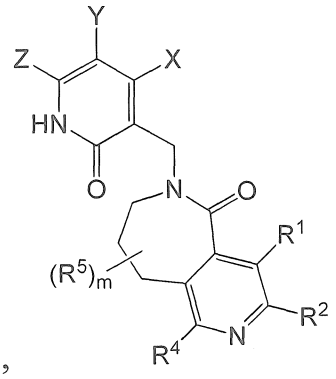
hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, U, V, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

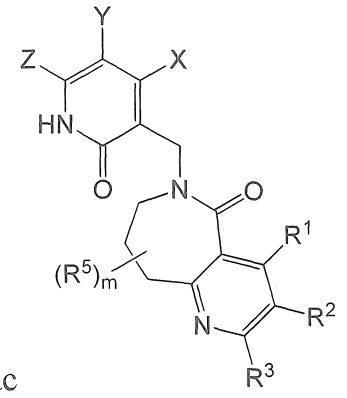
Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (III-A), (III-B) hoặc (III-C):



,



, hoặc

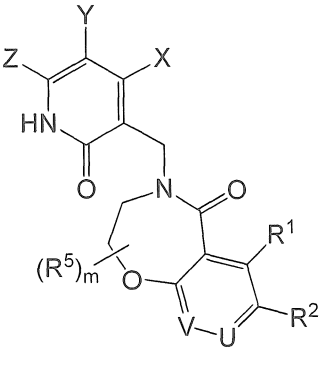


(III-A) (III-B) (III-C)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

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

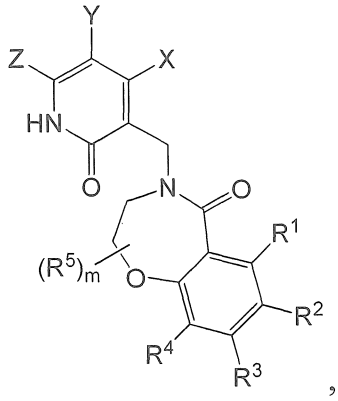


(IV),

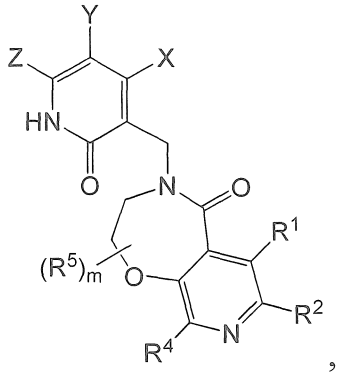
hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, U, V, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

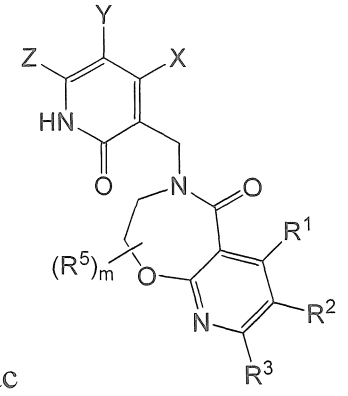
Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (IV) là hợp chất có công thức (IV-A), (IV-B) hoặc (IV-C):



,



, hoặc



(IV-A) (IV-B) (IV-C)

hoặc muối dược dụng của chúng,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm này chứa hai hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp và việc sử dụng bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng, trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, phối hợp với một lượng chất kháng u, trong đó các lượng này cùng có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường nêu trên. Theo một số phương án, chất kháng u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế gián phân, chất alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố phát triển, tia bức xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất biến đổi đáp ứng

sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, chất kháng hormon, và chất kháng androgen.

Theo các phương án thường gặp của phương pháp được mô tả ở đây, tình trạng phát triển tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một số phương án, các phương pháp này mang lại một hoặc nhiều tác dụng sau: (1) ức chế tăng sinh tế bào ung thư; (2) ức chế xâm lấn tế bào ung thư; (3) gây chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư; (4) ức chế di căn của tế bào ung thư; hoặc (5) ức chế tạo mạch.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian EZH2 ở đối tượng trong đó phương pháp này bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng có tác dụng điều trị rối loạn này. Hợp chất và muối theo sáng chế ức chế dạng kiểu dại và một số dạng đột biến của histon metyltransferaza EZH2 người.

Sáng chế còn mô tả ở đây hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để sử dụng trong quá trình điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng.

Sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng.

Sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, để bào chế thuốc để điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường.

Theo các phương án thường gặp, tình trạng phát triển tế bào bất thường là bệnh ung thư và đối tượng là người.

Phương pháp được mô tả ở đây còn bao gồm bước cho đối tượng sử dụng một lượng chất điều trị chống ung thư hoặc chất làm giảm nhẹ, trong đó các lượng này cùng có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường nêu trên. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị chống ung thư được chọn từ chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế tải nạp tín hiệu và chất chống tăng sinh,

trong đó các lượng này cùng có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường nêu trên.

Việc sử dụng được mô tả ở đây bao gồm sử dụng hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây hoặc muối dược dụng của nó, phối hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế tải nạp tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Theo một số phương án, thuốc được mô tả ở đây được làm cho thích ứng để sử dụng phối hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế tải nạp tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Mỗi phương án trong số các phương án về các hợp chất theo sáng chế được mô tả dưới đây có thể được phối hợp với một hoặc nhiều phương án khác của hợp chất theo sáng chế đã mô tả ở đây mà không mâu thuẫn với (các) phương án mà nó phối hợp. Ngoài ra, mỗi phương án trong số các phương án dưới đây mô tả sáng chế thể hiện trong phạm vi của nó muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế. Do đó, thuật ngữ "hoặc muối dược dụng của nó" là ẩn trong phần mô tả của tất cả các hợp chất đã mô tả ở đây.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu một cách dễ dàng hơn bằng cách tham khảo phần mô tả chi tiết dưới đây về các phương án được ưu tiên theo sáng chế và các ví dụ nêu ở đây. Hiểu được rằng các thuật ngữ được sử dụng ở đây là cho mục đích chỉ mô tả các phương án cụ thể và không dự định làm giới hạn sáng chế. Hơn nữa, hiểu rằng trừ khi có định nghĩa cụ thể, thuật ngữ được sử dụng ở đây thể hiện ý nghĩa thông thường của nó như đã biết trong lĩnh vực có liên quan.

Như được sử dụng ở đây, các mạo từ số ít bao gồm cả các dạng số nhiều trừ khi được chỉ định khác. Chẳng hạn, nhóm thế bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế.

Thuật ngữ "alkyl" được dùng để chỉ gốc hydrocacbon no, béo, hóa trị một bao gồm các nhóm mạch thẳng và mạch nhánh có số lượng nguyên tử cacbon xác định. Nhóm thế alkyl thường chứa 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_1-C_{20} alkyl"), tốt hơn là 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_1-C_{12} alkyl"), tốt hơn nữa là 1 đến 8 nguyên

tử cacbon ("C_1-C_8 alkyl"), hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6 alkyl"), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4 alkyl"). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, iso-butyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl và các nhóm tương tự. Nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Cụ thể là, trừ khi có quy định khác, nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, cho đến số nhóm halo bằng tổng số nguyên tử hydro có mặt trong gốc alkyl. Do đó, C_1-C_4 alkyl bao gồm nhóm alkyl được halogen hóa, ví dụ, triflometyl hoặc difloetyl (nghĩa là, CF_3 và $-CH_2CHF_2$).

Nhóm alkyl đã mô tả ở đây là tùy ý được thế bằng cách có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, độc lập được chọn trừ khi có quy định khác. Tổng số nhóm thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trên gốc alkyl, sao cho việc thế này có nghĩa về mặt hóa học. Nhóm alkyl tùy ý được thế thường chứa từ 1 đến 6 nhóm thế tùy ý, đôi khi từ 1 đến 5 nhóm thế tùy ý, tốt hơn là từ 1 đến 4 nhóm thế tùy ý, hoặc tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nhóm thế tùy ý.

Nhóm thế tùy ý thích hợp đối với alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, halo, =O (oxo), =S (thiono), =N-CN, $=N\text{-}OR^X$, $=NR^X$, -CN, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$ và $-OC(O)NR^xR^y$; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; mỗi nhóm R^x và R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, $-C(O)R'$, $-CO_2R'$, $-C(O)NR'_2$, -SR', -SOR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'_2$, $-NO_2$, $-NR'_2$, $-NR'C(O)R'$, $-NR'C(O)NR'_2$, $-NR'C(O)OR'$, $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2NR'_2$, -OR', $-OC(O)R'$ và $-OC(O)NR'_2$, trong đó mỗi nhóm R' độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-

C_{12} aryl, hoặc C_5-C_{12} heteroaryl; và trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế như đã xác định thêm ở đây.

Nhóm thế thông thường trên alkyl bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -O-C_6-C_{12} aryl, -CN, =O, -$COOR^x$, -$OC(O)R^x$, -$C(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)R^y$, -NR^xR^y, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và dị vòng có 3 đến 12 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alkyl), và -$N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$.

Theo một số phương án, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -O-C_6-C_{12} aryl, -CN, =O, -$COOR^x$, -$OC(O)R^x$, -$C(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)R^y$, -NR^xR^y, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và dị vòng có 3 đến 12 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh và dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -$NH(C_1$-C_4 alkyl) và -$N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$.

Theo các phương án khác, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, -NR^xR^y, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc

lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; và trong đó mỗi nhóm xycloalkyl, dị vòng, aryl hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Trong một số trường hợp, nhóm alkyl được thế có thể được đặt tên cụ thể liên quan đến nhóm thế. Ví dụ, "haloalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon xác định được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế halo, và thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halogen (nghĩa là, "C_1-C_6 haloalkyl"). Do đó, nhóm C_1-C_6 haloalkyl bao gồm triflometyl ($-CF_3$) và diflometyl ($-CF_2H$).

Tương tự, "hydroxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon xác định được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxy, và thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nhóm hydroxy (nghĩa là, "C_1-C_6 hydroxyalkyl"). Do đó, C_1-C_6 hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl ($-CH_2OH$) và 2-hydroxyetyl ($-CH_2CH_2OH$).

"Alkoxyalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon xác định được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkoxy. Nhóm alkoxyalkyl thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế C_1-C_4 alkyoxy. Các nhóm như vậy đôi khi được mô tả ở đây là C_1-C_4 alkyoxy-C_1-C_6 alkyl.

"Aminoalkyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl có số lượng nguyên tử cacbon xác định được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amin được thế hoặc không được thế, như các nhóm được xác định thêm ở đây. Nhóm aminoalkyl thường chứa 1 đến 6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế amin. Do đó, nhóm C_1-C_6 aminoalkyl bao gồm, ví dụ, aminometyl ($-CH_2NH_2$), *N*,N-dimetylamino-etyl ($-CH_2CH_2N(CH_3)_2$), 3-(N-xyclopropylamino)propyl ($-CH_2CH_2CH_2NH$-^{c}Pr) và N-pyrolidinyletyl ($-CH_2CH_2$-N-pyrolidinyl).

"Alkenyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như đã xác định ở đây, chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thông thường, nhóm alkenyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{20} alkenyl"), tốt hơn là 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{12} alkenyl"), tốt hơn nữa là 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_2-C_8 alkenyl"), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkenyl"), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4 alkenyl"). Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-, 2-, hoặc 3-butenyl, và các nhóm tương tự. Nhóm alkenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với alkyl.

"Alkynyl" được dùng để chỉ nhóm alkyl, như đã xác định ở đây, chứa ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Nhóm alkynyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{20} alkynyl"), tốt hơn là 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_2-C_{12} alkynyl"), tốt hơn nữa là 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_2-C_8 alkynyl"), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_2-C_6 alkynyl"), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_2-C_4 alkynyl"). Ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, và các nhóm tương tự. Nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với alkyl.

"Alkylen" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ nhóm hydrocarbyl hóa trị 2 có số lượng nguyên tử cacbon xác định mà có thể liên kết hai nhóm khác với nhau. Đôi khi nó được dùng để chỉ -$(CH_2)_n$-, trong đó n bằng 1 đến 8, và tốt hơn là n bằng 1 đến 4. Khi được định rõ, alkylen cũng có thể được thế bằng các nhóm khác và có thể bao gồm một hoặc nhiều nhóm không no (nghĩa là, gốc alkenylen hoặc alkynlen) hoặc vòng. Các hóa trị mở của alkylen không cần ở đầu đối diện của mạch. Do đó, -CH(Me) - và -$C(Me)_2$- còn được bao hàm trong phạm vi của thuật ngữ "alkylen", dưới dạng nhóm mạch vòng như xyclopropan-1,1-diyl và nhóm không no như etylen (-CH=CH-) hoặc propylen (-CH_2-CH=CH-). Trong đó nhóm alkylen được mô tả là tùy ý được thế, nhóm thế bao gồm nhóm thường có mặt trên nhóm alkyl như đã mô tả ở đây.

"Heteroalkylen" được dùng để chỉ nhóm alkylen như đã mô tả trên đây, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không liền kề của mạch alkylen được thay thế bằng -N(R)-, -O- hoặc -S(O)$_q$-, trong đó R là H hoặc C_1-C_4 alkyl và q bằng 0 đến 2. Ví dụ, nhóm -O-$(CH_2)_{1-4}$- là nhóm "C_2-C_5"-heteroalkylen, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon của nhóm alkylen tương ứng được thay thế bằng O.

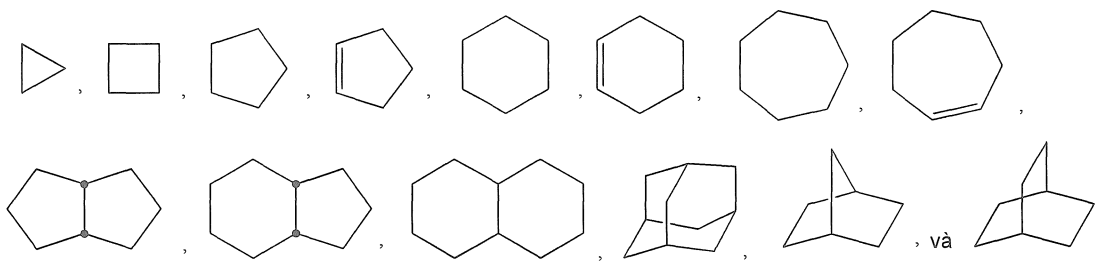
"Alkoxy" được dùng để chỉ nhóm -O-alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon xác định. Nhóm alkoxy thường chứa 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_1-C_8 alkoxy"), hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C_1-C_6 alkoxy"), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C_1-C_4 alkoxy"). Ví dụ, C_1-C_4 alkoxy bao gồm -OCH_3, -OCH_2CH_3, -$OCH(CH_3)_2$, -$OC(CH_3)_3$, và các nhóm tương tự. Các nhóm này cũng có thể được dùng ở đây để chỉ nhóm metoxy, etoxy, isopropoxy, tert-butyloxy, v.v.. Nhóm alkoxy có thể không được thế hoặc được thế trên phần alkyl bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với alkyl. Cụ thể là, nhóm alkoxy có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, cho đến số nhóm thế bằng tổng số nguyên tử hydro có mặt trên phần alkyl. Do đó, C_1-C_4 alkoxy bao gồm nhóm alkoxy được halogen hóa, ví dụ, triflometoxy và 2,2-difloetoxy (nghĩa là, -OCF_3 và -OCH_2CHF_2).

Tương tự, "thioalkoxy" được dùng để chỉ nhóm -S-alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon xác định, và có thể tùy ý được thế trên phần alkyl bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với alkyl. Ví dụ, C_1-C_4 thioalkoxy bao gồm -SCH_3 và -SCH_2CH_3.

"Xycloalkyl" được dùng để chỉ hệ vòng cacbon không thơm, no hoặc không no một phần chứa số lượng nguyên tử cacbon xác định, mà có thể là hệ vòng một vòng, có cầu hoặc hai vòng hoặc đa vòng ngưng tụ được nối với phân tử gốc qua nguyên tử cacbon của vòng xycloalkyl. Thông thường, nhóm xycloalkyl theo sáng chế chứa 3 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_3-C_{12} xycloalkyl"), tốt hơn là 3 đến 8 nguyên tử cacbon ("C_3-C_8 xycloalkyl"). Ví dụ đại diện bao gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, xyclohexadien, xycloheptan, xycloheptatrien, adamantan, và các nhóm tương tự.

nhóm xycloalkyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với alkyl.

Ví dụ minh họa về vòng xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các vòng sau:

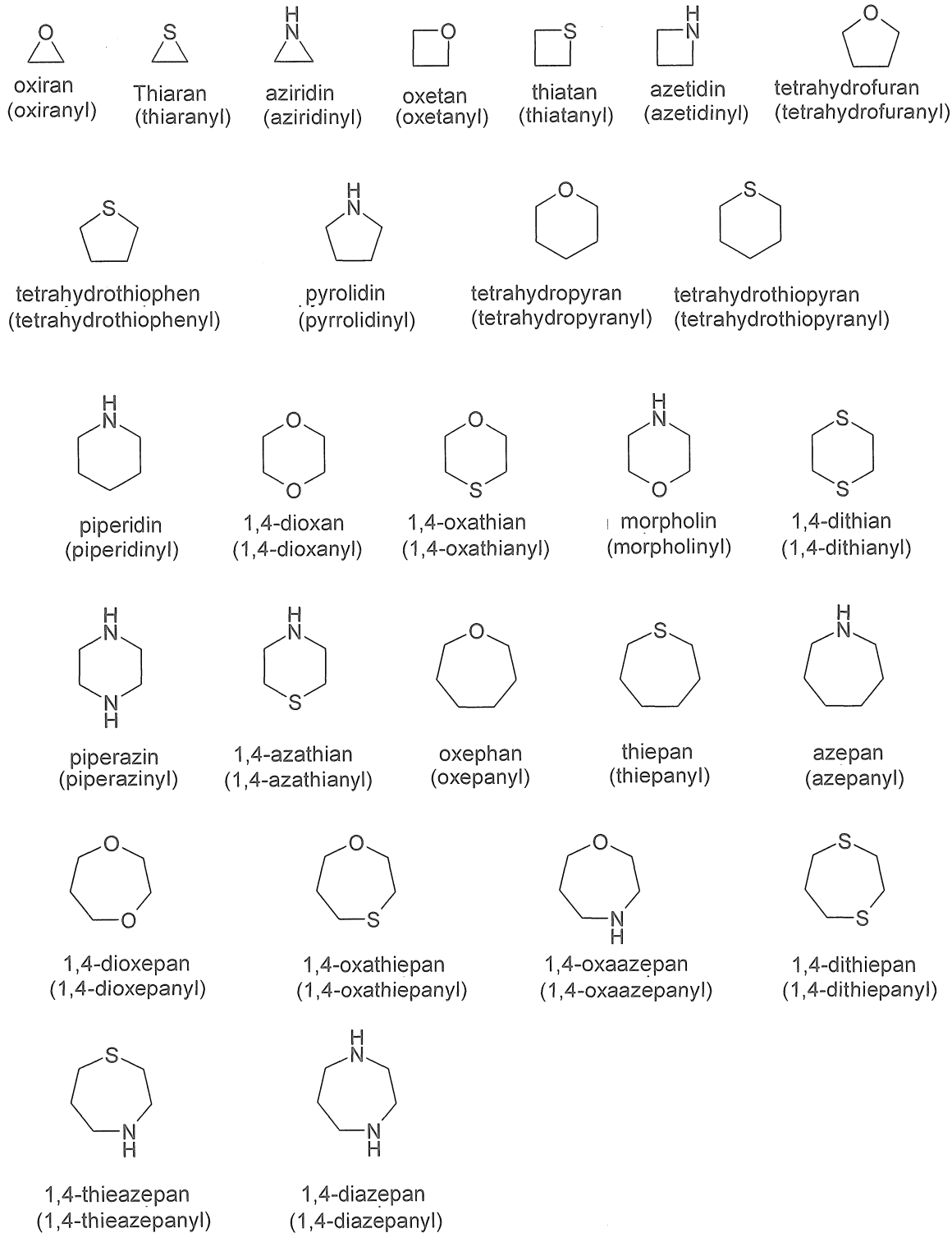


"Xycloalkylalkyl" có thể được sử dụng để mô tả vòng xycloalkyl, thường là C_3-C_8 xycloalkyl, được nối với phân tử gốc qua cầu nối alkylen, thường là C_1-C_4 alkylen. Nhóm xycloalkylalkyl được mô tả bởi tổng số nguyên tử cacbon trong vòng cacbon và cầu nối, và thường chứa từ 4-12 nguyên tử cacbon ("C_4-C_{12} xycloalkylalkyl"). Do đó, nhóm xyclopropylmetyl nhóm là nhóm C_4-xycloalkylalkyl và nhóm xyclohexyletyl là nhóm C_8-xycloalkylalkyl. Nhóm xycloalkylalkyl có thể không được thế hoặc được thế trên phần xycloalkyl và/hoặc alkylen bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với nhóm alkyl.

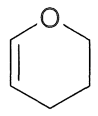
Thuật ngữ "dị vòng" được sử dụng ở đây để chỉ hệ vòng không thơm, no hoặc không no một phần chứa số lượng nguyên tử trong vòng xác định, chứa ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S là nguyên tử trong vòng, trong đó vòng dị vòng được nối với phân tử gốc qua nguyên tử trong vòng, mà có thể là C hoặc N. Vòng dị vòng này có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều vòng dị vòng hoặc vòng cacbon khác, trong đó vòng đã ngưng tụ có thể no, không no một phần hoặc thơm. Tốt hơn là, vòng dị vòng chứa 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ N, O, và S làm nguyên tử trong vòng, và tốt hơn nữa là 1 đến 2 dị nguyên tử trong vòng, với điều kiện vòng dị vòng này không chứa hai nguyên tử oxy liền kề. Nhóm dị vòng có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm tương tự mà đã mô tả ở đây như thích hợp đối với alkyl, aryl hoặc heteroaryl. Ngoài ra, nguyên tử N trong vòng có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với amin, ví dụ, nhóm thế alkyl,

axyl, carbamoyl, sulfonyl, v.v., và nguyên tử S trong vòng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc hai nhóm oxo (nghĩa là, $S(O)_q$, trong đó q bằng 0, 1 hoặc 2). Vòng dị vòng được ưu tiên bao gồm nhóm dị vòng có 3 đến 12 cạnh theo phần xác định ở đây.

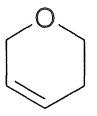
Ví dụ minh họa về nhóm dị vòng no bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



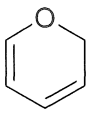
Ví dụ minh họa về nhóm dị vòng không no một phần bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



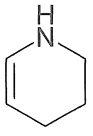
3,4-dihydro-2H-pyran
(3,4-dihydro-2H-pyranyl)



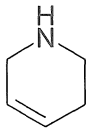
5,6-dihydro-2H-pyran
(5,6-dihydro-2H-pyranyl)



2H-pyran
(2H-pyranyl)

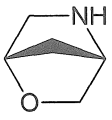


1,2,3,4-tetrahydropyridin
(1,2,3,4-tetrahydropyridinyl)

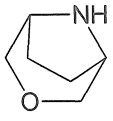


1,2,5,6-tetrahydropyridin
(1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)

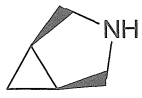
Ví dụ minh họa về nhóm dị vòng có cầu và ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



2-oxa-5-azabixyclo-
[2.2.1]heptan



3-oxa-8-azabixyclo-
[3.2.1]octan



3-azabixyclo-
[3.1.0]hexan



2-azabixyclo-
[3.1.0]hexan

Theo các phương án thường gặp, nhóm dị vòng chứa 3 đến 12 nguyên tử trong vòng, kể cả nguyên tử cacbon và dị nguyên tử không phải cacbon, và tốt hơn là 4 đến 6 nguyên tử trong vòng. Theo một số phương án được ưu tiên, nhóm thế chứa dị vòng 3 đến 12 cạnh được chọn từ vòng azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl và thiomorpholinyl, mỗi vòng trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng nhóm thế cụ thể, trong phạm vi việc thay thế này có nghĩa hóa học.

Cần hiểu rằng, thông thường, không nhiều hơn hai nguyên tử N, O hoặc S được kết nối liên tiếp, ngoại trừ khi nhóm oxo được gắn vào N hoặc S tạo ra nhóm nitro hoặc sulfonyl, hoặc trong trường hợp của một số vòng dị vòng thơm, như triazin, triazol, tetrazol, oxadiazol, thiadiazol, và các nhóm tương tự.

Thuật ngữ "heteroxyclylalkyl" có thể được sử dụng để mô tả nhóm dị vòng có kích thước xác định được nối với phân tử gốc qua cầu nối alkylen có độ dài xác định. Thông thường, các nhóm này chứa dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế

gắn vào phân tử gốc qua cầu nối C_1-C_4 alkylen. Trong đó như đã chỉ ra, các nhóm này có thể tùy ý được thế trên phần alkylen bằng các nhóm tương tự đã mô tả ở đây như thích hợp đối với nhóm alkyl và trên phần dị vòng bằng nhóm được mô tả là thích hợp đối với vòng dị vòng.

"Aryl" hoặc "thơm" được dùng để chỉ hệ một vòng hoặc hệ hai vòng hoặc đa vòng ngưng tụ tùy ý được thế có các đặc tính đã biết rõ của tính thơm, trong đó ít nhất một vòng chứa hệ điện tử pi liên hợp hoàn toàn. Thông thường, nhóm aryl chứa 6 đến 20 nguyên tử cacbon ("C_6-C_{20} aryl") là nguyên tử trong vòng, tốt hơn là 6 đến 14 nguyên tử cacbon ("C_6-C_{14} aryl") hoặc tốt hơn nữa là, 6 đến 12 nguyên tử cacbon ("C_6-C_{12} aryl"). Nhóm aryl ngưng tụ có thể bao gồm vòng aryl (ví dụ, vòng phenyl) ngưng tụ với vòng aryl khác, hoặc ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng no hoặc không no một phần. Điểm gắn vào phân tử gốc trên hệ vòng aryl ngưng tụ này có thể là nguyên tử C của phần thơm hoặc nguyên tử C hoặc N của phần không thơm trong hệ vòng. Ví dụ về nhóm aryl bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, nhóm aryl bao gồm phenyl, biphenyl, naphtyl, antraxenyl, phenantrenyl, indanyl, indenyl, và tetrahydronaphtyl. Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế như đã mô tả thêm ở đây.

Tương tự, "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm" được dùng để chỉ hệ một vòng hoặc hệ hai vòng hoặc đa vòng ngưng tụ có có các đặc tính đã biết rõ của tính thơm là chứa số lượng xác định nguyên tử trong vòng và chứa ít nhất một dị nguyên tử được chọn từ N, O và S là nguyên tử trong vòng trong nhân thơm. Nhờ có mặt dị nguyên tử nên vòng 5 cạnh cũng như vòng 6 cạnh đều có đặc tính thơm. Thông thường, nhóm heteroaryl chứa 5 đến 20 nguyên tử trong vòng ("heteroaryl có 5 đến 20 cạnh"), tốt hơn là 5 đến 14 nguyên tử trong vòng ("heteroaryl có 5 đến 14 cạnh"), và tốt hơn nữa là 5 đến 12 nguyên tử trong vòng ("heteroaryl có 5 đến 12 cạnh"). Vòng heteroaryl được gắn vào phân tử gốc qua nguyên tử trong vòng của dị vòng thơm, sao cho tính thơm được duy trì. Do đó, vòng heteroaryl 6 cạnh có thể được gắn vào phân tử gốc qua nguyên tử cacbon trong vòng, trong lúc vòng heteroaryl 5 cạnh có thể được gắn vào phân tử gốc qua nguyên tử C hoặc N trong vòng. Ví dụ về nhóm heteroaryl không được thế thường bao gồm, nhưng không chỉ

giới hạn ở, pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, triazol, oxadiazol, thiadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, benzofuran, benzothiophen, indol, benzimidazol, indazol, quinolin, isoquinolin, purin, triazin, naphtryidin và carbazol. Theo phương án thường được ưu tiên, nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm vòng pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl. Nhóm heteroaryl có thể không được thế hoặc được thế như đã mô tả thêm ở đây.

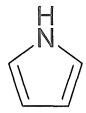
Gốc aryl, heteroaryl và heteroxyclyl đã mô tả ở đây là tùy ý được thế bằng có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, độc lập được chọn, trừ khi có quy định khác. Tổng số nhóm thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trên gốc aryl, heteroaryl hoặc dị vòng, trong phạm vi việc thay thế có nghĩa hóa học và tính thơm được duy trì trong trường hợp của vòng aryl và heteroaryl. Nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thế thường chứa từ 1 đến 5 nhóm thế tùy ý, đôi khi 1 đến 4 nhóm thế tùy ý, tốt hơn là 1 đến 3 nhóm thế tùy ý, hoặc tốt hơn nữa là 1-2 nhóm thế tùy ý.

Nhóm thế tùy ý thích hợp đối với vòng aryl, heteroaryl và dị vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và halo, =O, -CN, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, - SR^x, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, $-NO_2$, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^x$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OR^x$, $-OC(O)R^x$ và $-OC(O)NR^xR^y$; trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; mỗi nhóm R^x và R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', $-CO_2R'$, $-C(O)NR'_2$, -SR', -SOR', $-SO_2R'$, $-SO_2NR'_2$, $-NO_2$, $-NR'_2$, -NR'C(O)R', $-NR'C(O)NR'_2$, -NR'C(O)OR', $-NR'SO_2R'$, $-NR'SO_2NR'_2$, -OR', -OC(O)R' và $-OC(O)NR'_2$, trong đó mỗi nhóm

R' độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 axyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế như đã xác định thêm ở đây.

Theo phương án thông thường, thế tùy ý trên vòng aryl, heteroaryl và dị vòng bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -OH, C_1-C_8 alkoxy, -CN, =O, -$C(O)R^x$, -$COOR^x$, -$OC(O)R^x$, -$C(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)R^y$, -SR^x, -SOR^x, -SO_2R^x, -$SO_2NR^xR^y$, -NO_2, -NR^xR^y, -$NR^xC(O)R^y$, -$NR^xC(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)OR^y$ -$NR^xSO_2R^y$, -$NR^xSO_2NR^xR^y$, -$OC(O)R^x$, -$OC(O)NR^xR^y$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -O-(C_3-C_8 xycloalkyl),-O-(dị vòng có 3 đến 12 cạnh), -O-(C_6-C_{12} aryl) và -O-(heteroaryl có 5 đến 12 cạnh); trong đó mỗi nhóm R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; và trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -O-(C_3-C_8 xycloalkyl), -O-(dị vòng có 3 đến 12 cạnh), -O-(C_6-C_{12} aryl) và -O-(heteroaryl có 5 đến 12 cạnh) được mô tả là nhóm thế tùy ý hoặc là một phần của R^x hoặc R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl), -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$ và N-pyrolidinyl.

Ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl một vòng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



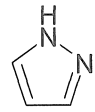
pyrol
(pyrolyl)



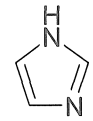
furan
(furanyl)



thiophen
(thiophenyl)



pyrazol
(pyrazolyl)



imidazol
(imidazolyl)



isoxazol
(isoxazolyl)



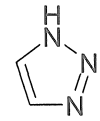
oxazol
(oxazolyl)



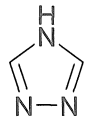
isothiazol
(isothiazolyl)



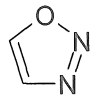
thiazolyl
(thiazolyl)



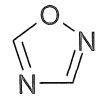
1,2,3-triazol
(1,2,3-triazolyl)



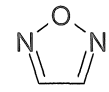
1,3,4-triazol
(1,3,4-triazolyl)



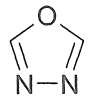
1-oxa-2,3-diazol
(1-oxa-2,3-diazolyl)



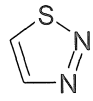
1-oxa-2,4-diazol
(1-oxa-2,4-diazolyl)



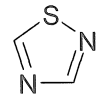
1-oxa-2,5-diazol
(1-oxa-2,5-diazolyl)



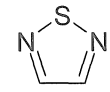
1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazolyl)



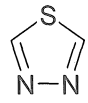
1-thia-2,3-diazol
(1-thia-2,3-diazolyl)



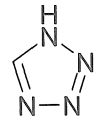
1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazolyl)



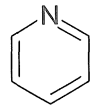
1-thia-2,5-diazol
(1-thia-2,5-diazolyl)



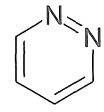
1-thia-3,4-diazol
(1-thia-3,4-diazolyl)



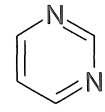
tetrazol
(tetrazolyl)



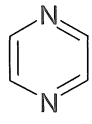
pyridin
(pyridinyl)



pyridazin
(pyridazinyl)

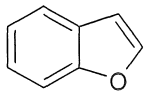


pyrimidin
(pyrimidinyl)

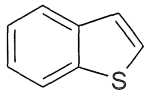


pyrazin
(pyrazinyl)

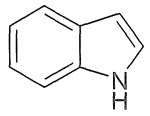
Ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



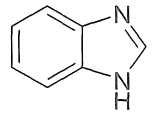
benzofuran
(benzofuranyl)



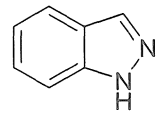
benzothiophen
(benzothiophenyl)



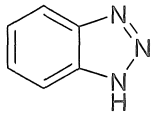
indol
(indolyl)



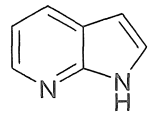
benzimidazol
(benzimidazolyl)



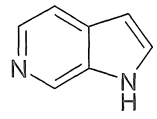
indazol
(indazolyl)



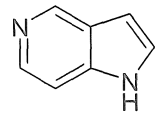
benzotriazol
(benzotriazolyl)



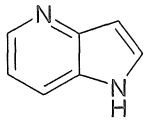
pyrolo[2,3-b]pyridin
(pyrolo[2,3-b]pyridinyl)



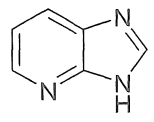
pyrolo[2,3-c]pyridin
(pyrolo[2,3-c]pyridinyl)



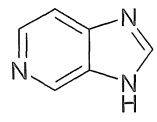
pyrolo[3,2-c]pyridin
(pyrolo[3,2-c]pyridinyl)



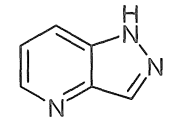
pyrolo[3,2-b]pyridin
(pyrolo[3,2-b]pyridinyl)



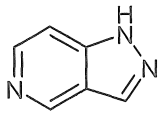
imidazo[4,5-b]pyridin
(imidazo[4,5-b]pyridinyl)



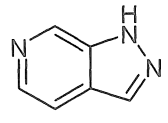
imidazo[4,5-c]pyridin
(imidazo[4,5-c]pyridinyl)



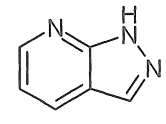
pyrazolo[4,3-d]pyridin
(pyrazolo[4,3-d]pyidinyl)



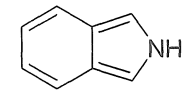
pyrazolo[4,3-c]pyridin
(pyrazolo[4,3-c]pyidinyl)



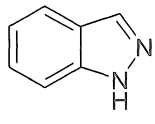
pyrazolo[3,4-c]pyridin
(pyrazolo[3,4-c]pyidinyl)



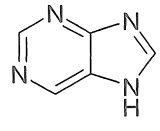
pyrazolo[3,4-b]pyridin
(pyrazolo[3,4-b]pyidinyl)



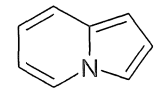
isoindol
(isoindolyl)



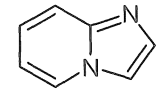
indazol
(indazolyl)



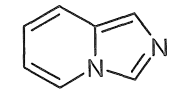
purin
(purinyl)



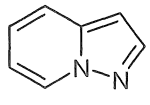
indolizin
(indolininyl)



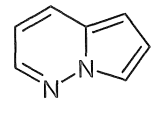
imidazo[1,2-a]pyridin
(imidazo[1,2-a]pyridinyl)



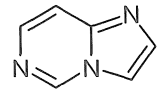
imidazo[1,5-a]pyridin
(imidazo[1,5-a]pyridinyl)



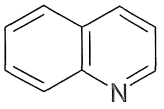
pyrazolo[1,5-a]pyridin
(pyrazolo[1,5-a]pyridinyl)



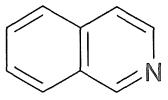
pyrrolo[1,2-b]pyridazin
(pyrrolo[1-2,b]pyridazinyl)



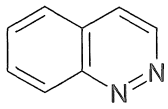
imidazo[1,2-c]pyrimidin
(imidazo[1,2-c]pyrimidinyl)



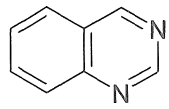
quinolin
(quinolinyl)



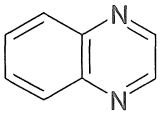
isoquinolin
(isoquinolinyl)



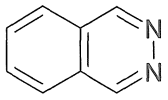
xinolin
(xinolinyl)



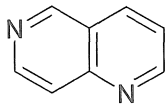
quinazolin
azaquinazolin



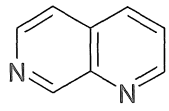
quinoxalin
(quinoxalinyl)



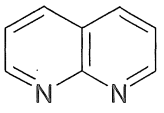
phtalazin
(phtalazinyl)



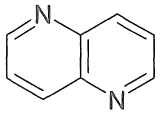
1,6-naphtyridin
(1,6-naphtyridinyl)



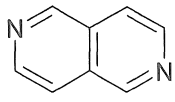
1,7-naphtyridin
(1,7-naphtyridinyl)



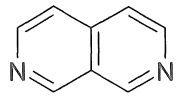
1,8-naphtyridin
(1,8-naphtyridinyl)



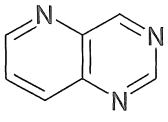
1,5-naphtyridin
(1,5-naphtyridinyl)



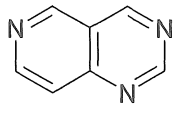
2,6-naphtyridin
(2,6-naphtyridinyl)



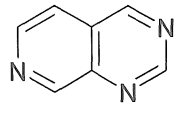
2,7-naphtyridin
(2,7-naphtyridinyl)



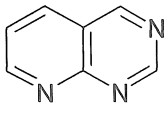
pyrido[3,2-d]pyrimidin
(pyrido[3,2-d]pyrimidinyl)



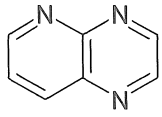
pyrido[4,3-d]pyrimidin
(pyrido[4,3-d]pyrimidinyl)



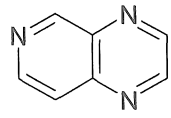
pyrido[3,4-d]pyrimidin
(pyrido[3,4-d]pyrimidinyl)



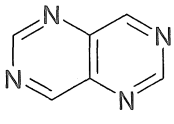
pyrido[2,3-d]pyrimidin
(pyrido[2,3-d]pyrimidinyl)



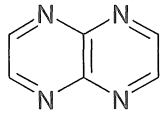
pyrido[2,3-b]pyrazin
(pyrido[2,3-b]pyrazinyl)



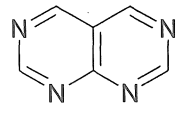
pyrido[3,4-b]pyrazin
(pyrido[3,4-b]pyrazinyl)



pyrimido[5,4-d]pyrimidin
(pyrimido[5,4-d]pyrimidinyl)



pyrazino[2,3-b]pyrazin
(pyrazino[2,3-b]pyrazinyl)



pyrimido[4,5-d]pyrimidin
(pyrimido[4,5-d]pyrimidinyl)

Nhóm "arylalkyl" được dùng để chỉ nhóm aryl, như được mô tả ở đây, liên kết với phân tử gốc qua cầu nối alkylen hoặc cầu nối tương tự. Nhóm arylalkyl được mô tả bởi tổng số nguyên tử cacbon trong vòng và cầu nối. Như vậy, nhóm benzyl là nhóm C_7-arylalkyl và nhóm phenyletyl là C_8-arylalkyl. Thông thường, nhóm arylalkyl chứa 7 đến 16 nguyên tử cacbon ("C_7-C_{16} arylalkyl"), trong đó phần aryl chứa 6-12 nguyên tử cacbon và phần alkylen chứa 1 đến 4 nguyên tử cabon. Các nhóm này cũng có thể được biểu diễn là -C_1-C_4 alkylen-C_6-C_{12} aryl.

"Heteroarylalkyl" được dùng để chỉ nhóm heteroaryl, như đã mô tả trên đây, được gắn vào phân tử gốc qua cầu nối alkylen, và khác với "arylalkyl" ở chỗ ít nhất

một nguyên tử trong vòng của gốc thơm là dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Đôi khi, nhóm heteroarylalkyl, đã mô tả ở đây, theo tổng số nguyên tử không phải là nguyên tử hydro (nghĩa là, nguyên tử C, N, S và O) trong vòng và cấu nối kết hợp, ngoại trừ nhóm thế. Do đó, ví dụ, pyridinylmetyl có thể được gọi là "C_7"-heteroarylalkyl. Thông thường, nhóm heteroarylalkyl không được thế chứa 6 đến 20 nguyên tử không phải là hydro (bao gồm nguyên tử C, N, S và O), trong đó phần heteroaryl thường chứa 5 đến 12 nguyên tử và phần alkylen thường chứa 1 đến 4 nguyên tử cabon. Các nhóm này cũng có thể được biểu diễn là -C_1-C_4 alkylen-heteroaryl có 5 đến 12 cạnh.

Tương tự, "arylalkoxy" và "heteroarylalkoxy" được dùng để chỉ nhóm aryl và heteroaryl, gắn vào phân tử gốc qua cầu nối heteroalkylen (nghĩa là, -O-alkylen-), trong đó nhóm này được mô tả theo tổng số nguyên tử không phải là hydro (nghĩa là, nguyên tử C, N, S và O) trong vòng và cầu nối kết hợp. Do đó, nhóm -O-CH_2-phenyl và -O-CH_2-pyridinyl sẽ tương ứng được gọi là nhóm C_8-arylalkoxy và C_8-heteroaryl alkoxy.

Trong đó, nhóm arylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkyl hoặc heteroarylalkoxy được mô tả là tùy ý được thế, nhóm thế này có thể trên phần cầu nối hóa trị hai hoặc trên phần aryl hoặc heteroaryl của nhóm. Nói chung, nhóm thế tùy ý có mặt trên phần alkylen hoặc heteroalkylen là tương tự như nhóm thế được mô tả trên đây đối với alkyl hoặc nhóm alkoxy, trong lúc nhóm thế tùy ý có mặt trên phần aryl hoặc heteroaryl nói chung là tương tự như nhóm thế được mô tả trên đây đối với nhóm aryl hoặc heteroaryl.

"Hydroxy" được dùng để chỉ nhóm -OH.

"Axyloxy" được dùng để chỉ nhóm -OC(O)alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon xác định (thường là C_1-C_8, tốt hơn là C_1-C_6 hoặc C_1-C_4) và có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với alkyl. Do đó, C_1-C_4 axyloxy bao gồm nhóm thế -OC(O)C_1-C_4 alkyl, ví dụ, -OC(O)CH_3.

"Axylamino" được dùng để chỉ nhóm -NHC(O)alkyl hoặc -NRC(O)alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon xác định (thường là C_1-C_8,

tốt hơn là C_1-C_6 hoặc C_1-C_4) và có thể tùy ý được thế bằng nhóm thích hợp đối với alkyl. Do đó, C_1-C_4 axylamino bao gồm nhóm thế -NHC(O)C_1-C_4 alkyl, ví dụ, -$NHC(O)CH_3$.

"Aryloxy" hoặc "heteroaryloxy" được dùng để chỉ -O-aryl hoặc -O-heteroaryl tùy ý được thế, trong mỗi trường hợp trong đó aryl và heteroaryl là như được xác định thêm ở đây.

"Arylamino" hoặc "heteroarylamino" được dùng để chỉ -NH-aryl, -NR-aryl, -NH-heteroaryl hoặc -NR-heteroaryl tùy ý được thế, trong mỗi trường hợp trong đó aryl và heteroaryl là như được xác định thêm ở đây và R là nhóm thế thích hợp đối với amin, ví dụ, nhóm alkyl, axyl, carbamoyl hoặc sulfonyl, hoặc các nhóm tương tự.

"Xyano" được dùng để chỉ nhóm -C≡N.

"Amino không được thế" được dùng để chỉ nhóm -NH_2. Trong đó amino được mô tả là được thế hoặc tùy ý được thế, thuật ngữ này bao gồm nhóm có dạng -NR^xR^y, trong đó mỗi nhóm hoặc R^x và R^y độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, dị vòng, axyl, thioaxyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, arylalkyl hoặc heteroarylalkyl, trong mỗi trường hợp có số lượng nguyên tử xác định và tùy ý được thế như được mô tả ở đây. Ví dụ, "alkylamino" được dùng để chỉ nhóm -NR^xR^y, trong đó một nhóm trong số các nhóm R^x và R^y là gốc alkyl và nhóm còn lại là H, và "dialkylamino" được dùng để chỉ -NR^xR^y trong đó cả hai nhóm R^x và R^y đều là gốc alkyl, trong đó gốc alkyl có số lượng nguyên tử cacbon xác định (ví dụ, -NH-C_1-C_4 alkyl hoặc -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$). Thông thường, nhóm thế alkyl trên amin chứa 1 đến 8 nguyên tử cabon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cabon, hoặc tốt hơn nữa là 1 đến 4 nguyên tử cabon. Thuật ngữ này còn bao gồm các nhóm trong đó R^x và R^y cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, bản thân mỗi vòng trong số chúng có thể tùy ý được thế như được mô tả ở đây đối với vòng dị vòng hoặc heteroaryl, và có thể chứa 1 đến 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ N, O và S là nguyên tử trong vòng, với điều kiện các vòng này không chứa hai nguyên tử oxy liền kề.

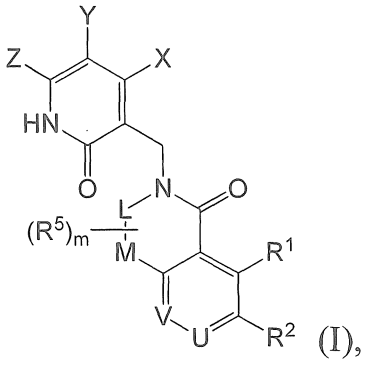
"Halogen" hoặc "halo" được dùng để chỉ flo, clo, brom và iot (F, Cl, Br, I). Tốt hơn là, halo được dùng để chỉ flo hoặc clo (F hoặc Cl).

Đôi khi "dạng hetero" được sử dụng ở đây để chỉ dẫn xuất của nhóm, ví dụ, như alkyl, aryl, hoặc axyl, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon của nhóm vòng cacbon đã định được thay thế bằng dị nguyên tử được chọn từ N, O và S. Như vậy dạng hetero của alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, aryl, và arylalkyl tương ứng là heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, heteroaxyl, heteroaryl, và heteroarylalkyl. Hiểu được rằng không nhiều hơn hai nguyên tử N, O hoặc S thường được liên kết liên tiếp, ngoại trừ trong đó nhóm oxo được gắn vào N hoặc S để tạo ra nhóm nitro hoặc sulfonyl.

"Tùy ý" nghĩa là sự kiện hoặc trường hợp được mô tả sau đó có thể không cần xảy ra, và việc mô tả bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc trường hợp xảy ra và các trường hợp trong đó sự kiện hoặc trường hợp không xảy ra.

Thuật ngữ "tùy ý được thế" và "được thế hoặc không được thế" có thể được sử dụng thay cho nhau để chỉ ra rằng nhóm cụ thể đang được mô tả có thể có nhóm thế không phải là hydro (nghĩa là, không được thế), hoặc nhóm này có thể có một hoặc nhiều nhóm thế không phải là hydro (nghĩa là, được thế). Nếu không được chỉ ra theo cách khác, tổng số nhóm thế có thể có mặt bằng với tổng số nguyên tử H có mặt trên dạng không được thế của nhóm đang được mô tả, trong phạm vi việc thay thế này có nghĩa hóa học. Trong đó nhóm thế tùy ý được gắn qua liên kết đôi, như nhóm thế oxo (=O), nhóm chiếm giữ hai hóa trị có sẵn, nên tổng số nhóm thế khác có thể được tính đến được giảm đi 2. Trong trường hợp nhóm thế tùy ý độc lập được chọn từ một danh sách các nhóm thế thì nhóm được chọn có thể là giống hoặc khác nhau.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I):



(I),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

U là N hoặc CR^3;

V là N hoặc CR^4;

L là cầu nối C_1-C_4 alkylen;

M là liên kết hoặc -O-;

R^1 là C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc $-NR^7R^8$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{21};

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32};

R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc $-NR^7R^8$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{23};

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -(C_1-C_4 alkyl)R^z, $-OR^x$, -CN, $-C(O)R^x$, $-CO_2R^x$, $-C(O)NR^xR^y$, $-SR^x$, $-SOR^x$, $-SO_2R^x$, $-SO_2NR^xR^y$, -

NO_2, $-NR^xR^y$, $-NR^xC(O)R^y$, $-NR^xC(O)NR^xR^y$, $-NR^xC(O)OR^y$, $-NR^xSO_2R^y$, $-NR^xSO_2NR^xR^y$, $-OC(O)R^x$ và $-OC(O)NR^xR^y$;

mỗi nhóm R^x và R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

mỗi nhóm R^z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^4, R^x hoặc R^y và mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong (C_1-C_4 alkyl)R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4, R^x, R^y, R^z, hoặc R^x và R^y cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^6 là $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^7 hoặc R^8 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{27}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến

12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^7, R^8, hoặc R^7 và R^8 cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{37};

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong R^9 hoặc R^{10}, và mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^9 và R^{10} cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1\text{-}C_4 \text{ alkyl})$ và $-N(C_1\text{-}C_4 \text{ alkyl})_2$;

mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22};

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32};

m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 0 đến 4;

mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, $-C(O)R^e$, $-CO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-NO_2$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eSO_2R^f$, $-NR^eSO_2NR^eR^f$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^e và R^f có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^e, R^f, hoặc R^e và R^f cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{32}, R^{34} và R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, $-C(O)R^c$, $-CO_2R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cSO_2R^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^c và R^d có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{32}, R^{34}, R^{37}, R^c,

R^d, hoặc R^c và R^d cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

X và Z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, halo, CN, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -NO_2, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$ -OR^a, -OC(O)R^a hoặc -OC(O)NR^aR^b;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b,- SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -NO_2, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$ -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -OC(O)R^a, -OC(O)NR^aR^b, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4 alkyl, -OR^{14}, -NR^{14}_2, -CO_2R^{14}, -C(O)NR^{14}_2, -SO_2R^{14} và - $SO_2NR^{14}_2$, trong đó mỗi nhóm R^{14} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^a và R^b có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-

C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$; và

Y là H, halo, -OH hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Trong hợp chất có công thức (I), mỗi nhóm U và V độc lập được chọn từ N và nguyên tử cacbon được thế (CR^3 và CR^4, tương ứng), sao cho vòng trung tâm chứa U và V có thể khác nhau là vòng phenyl, pyridinyl hoặc pyridazinyl. Theo một số phương án của công thức (I), không nhiều hơn một trong hai nhóm U và V là N. Theo các phương án khác của công thức (I), cả U và V đều là N. Theo các phương án khác của công thức (I), một trong hai nhóm U và V là N. Theo các phương án khác nữa, hoặc U hoặc V không phải là N.

Theo một phương án của công thức (I), U là CR^3 và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng phenyl. Theo một số phương án, R^3 là H hoặc F, tốt hơn là H.

Theo một phương án khác của công thức (I), U là N và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng [4,3-c]-pyridin ngưng tụ.

Theo một phương án khác của công thức (I), U là CR^3 và V là N, sao cho vòng chứa U và V là vòng [3,2-c]-pyridin ngưng tụ. Theo một số phương án, R^3 là H hoặc F, tốt hơn là H.

Trong hợp chất có công thức (I), L là cầu nối C_1-C_4 alkylen. Theo phương án được ưu tiên, L là cầu nối C_2-C_3 alkylen. Theo một số phương án cụ thể, L là cầu nối metylen, etylen hoặc propylen. Theo một số phương án được ưu tiên, L là cầu nối etylen. Theo các phương án được ưu tiên khác, L là cầu nối propylen.

Theo một số phương án của công thức (I), L là cầu nối C_1-C_4 alkylen và m bằng 0, sao cho cầu nối alkylen L không được thế. Theo các phương án khác, m là số nguyên từ 1 đến 4, sao cho cầu nối alkylen L được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^5. Theo một phương án được ưu tiên, L là cầu nối etylen và m bằng 0. Theo phương án được ưu tiên khác, L là cầu nối propylen và m bằng 0.

Trong hợp chất có công thức (I), M là liên kết hoặc -O-. Theo một số phương án được ưu tiên, M là liên kết. Theo các phương án được ưu tiên khác, M là -O-.

Theo một số phương án của công thức (I), L là cầu nối C_1-C_4 alkylen và M là liên kết. Theo một số phương án, L là cầu nối C_2-C_3 alkylen và M là liên kết. Theo các phương án khác, L là cầu nối metylen, etylen, hoặc propylen, và M là liên kết. Theo một số phương án, L là cầu nối etylen và M là liên kết. Theo các phương án khác, L là cầu nối propylen và M là liên kết.

Theo các phương án khác nữa, L là cầu nối C_1-C_4 alkylen, M là liên kết và m bằng 0, sao cho cầu nối alkylen L không được thế. Theo các phương án khác, L là cầu nối C_1-C_4 alkylen, M là liên kết và m là số nguyên từ 1 đến 4, sao cho cầu nối alkylen L được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^5. Theo một số phương án, L là cầu nối C_2-C_3 alkylen. Theo các phương án khác, L là cầu nối metylen, etylen, hoặc propylen.

Theo một số phương án của công thức (I), L là cầu nối C_1-C_4 alkylen và M là -O-. Theo một số phương án, L là cầu nối C_2-C_3 alkylen và M là -O-. Theo các phương án khác, L là cầu nối metylen, etylen, hoặc propylen, và M là -O-. Theo một số phương án, L là cầu nối etylen và M là -O-. Theo các phương án khác, L là cầu nối propylen và M là -O-.

Theo các phương án khác nữa, L là cầu nối C_1-C_4 alkylen, M là -O- và m bằng 0, sao cho cầu nối alkylen L không được thế. Theo các phương án khác, L là cầu nối C_1-C_4 alkylen, M là -O- và m là số nguyên từ 1 đến 4, sao cho cầu nối alkylen L được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^5. Theo một số phương án, L là cầu nối C_2-C_3 alkylen. Theo các phương án khác, L là cầu nối metylen, etylen, hoặc propylen.

Trong hợp chất có công thức (I), mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$.

Khi R^5 chứa $-NR^9R^{10}$ hoặc $-C(O)NR^9R^{10}$, mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S. Mỗi

nhóm C_1-C_4 alkyl trong R^9 hoặc R^{10}, và mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^9 và R^{10} cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl$)_2$.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^5 là halo, tốt hơn là flo. Theo một phương án, m bằng 1 và R^5 là F. Theo phương án khác, m bằng 2 và mỗi nhóm R^5 là F. Theo một số phương án, m bằng 2, mỗi nhóm R^5 là F, và nhóm R^5 được thế hai lần trên một nguyên tử cacbon của L. Theo các phương án khác, m bằng 1 hoặc 2 và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, và C_1-C_4 alkoxy, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế halo, -OH, hoặc nhóm C_1-C_4 alkoxy. Theo một số phương án, m bằng 1 hoặc 2 và R^5 là -OH, metyl hoặc metoxy.

Trong hợp chất có công thức (I), R^1 là C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc $-NR^7R^8$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{21}. Theo một số phương án, C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo một số phương án, R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo, trong đó C_1-C_4 alkyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo các phương án khác, R^1 là C_1-C_4 alkyl không được thế hoặc halo.

Theo một số phương án của công thức (I), R^1 là halo, tốt hơn là clo (Cl) hoặc flo (F). Theo các phương án khác của công thức (I), R^1 là C_1-C_8 alkyl, trong đó C_1-C_8 alkyl này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo một số phương án, R^1 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế. Theo các phương án cụ thể, R^1 là C_1-C_4 alkyl không được thế, tốt hơn là metyl hoặc etyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là metyl, etyl, clo hoặc flo. Theo phương án được ưu tiên, R^1 là metyl. Theo các phương án được ưu tiên khác, R^1 là Cl.

Trong hợp chất có công thức (I), R^2 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, $-OR^6$, $-NR^7R^8$, $-C(O)NR^7R^8$, $-SO_2NR^7R^8$, $-NR^7SO_2R^8$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một

hoặc nhiều nhóm R^{22}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo một số phương án, C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{22}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}.

Theo một phương án, R^2 là C_1-C_8 alkyl, trong đó C_1-C_8 alkyl này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo các phương án cụ thể, R^2 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$ và $-NR^eSO_2R^f$ trong đó R^e và R^f được xác định như trong công thức (I) nêu trên. Theo một số phương án, R^e và R^f độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo các phương án khác, R^e và R^f cùng với nhau tạo ra nhân dị vòng có 4 đến 6 cạnh được chọn từ azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc thiomorpholinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy- C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl$)_2$.

Theo một số phương án của công thức (I), R^2 là C_1-C_8 alkoxy, trong đó C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo các phương án khác, R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 4 nhóm R^{22}. Theo các phương án khác, R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}.

Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH, tốt hơn là flo hoặc -OH. Theo các phương án cụ thể, C_1-C_8 alkoxy là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy, mỗi nhóm trong số chúng có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm flo hoặc OH, đến số lượng nhóm thế bằng tổng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, C_1-C_8 alkoxy là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy. Theo một phương án, R^2 là

isopropoxy. Theo phương án khác, R^2 là etoxy. Theo phương án khác nữa, R^2 là sec-butoxy.

Theo các phương án khác nữa, R^2 là C_1-C_8 alkoxy độc lập được thế bằng 1 đến 5 nhóm flo hoặc -OH. Các phương án trong đó C_1-C_8 alkoxy được thế bằng ít nhất một nguyên tử F có thể còn được gọi là nhóm C_1-C_8 floalkoxy. Ví dụ về nhóm C_1-C_8 floalkoxy bao gồm, mà không giới hạn ở, nhóm 1,1-diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 1-(triflometyl)etoxy, 1,1,1-(triflopropan-2-yl)oxy, 3,3,4,4-tetraflobutoxy, 3,3,3-triflo-2-hydroxypropoxy, 1,1-diflopropan-2-yl)oxy và 2,2-difloetoxy.

Theo phương án khác, R^2 là C_1-C_8 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, -C(O)NR^eR^f và -OR^e, trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo phương án khác nữa, R^2 là -OR^6, trong đó R^6 là -$(CR^{11}R^{12})_n$-R^{13}, trong đó n bằng từ 0 đến 4. Trong các hợp chất này, mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}. Tốt hơn là, mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl không được thế. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc metyl. Theo các phương án nêu trên, R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo một số phương án, n bằng 0 và R^{13} là C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, sao cho -OR^6 chứa nhóm C_3-C_8 xycloalkyoxy, dị vòng oxy có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryloxy hoặc heteroaryloxy có 5 đến 12 cạnh, tương ứng, mỗi nhóm trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo các phương án thường gặp, n bằng 1 hoặc 2 và R^{13} là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}.

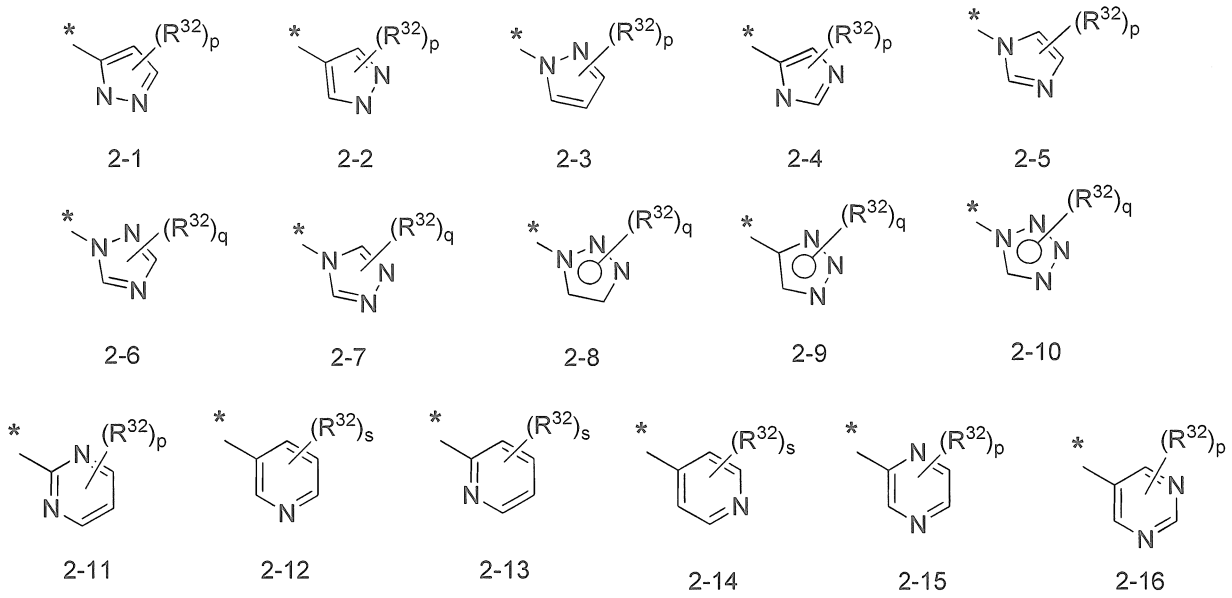
Theo phương án khác, R^2 được chọn từ nhóm bao gồm -NR^7R^8, -C(O)NR^7R^8, -$SO_2NR^7R^8$, và -$NR^7SO_2R^8$, trong đó mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12

cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^7 hoặc R^8 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{27}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^7, R^8, hoặc R^7 và R^8 cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{37}. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$. Theo một số phương án, khi R^2 chứa -NR^7R^8, -C(O)NR^7R^8, hoặc -$SO_2NR^7R^8$, mỗi nhóm trong số R^7 và R^8 độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo một phương án khác của công thức (I), R^2 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}.

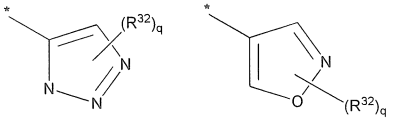
Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, oxazoyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo các phương án khác, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, oxazoyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, hoặc thiadiazolyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một phương án được ưu tiên, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo phương án được ưu tiên khác, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là pyrazolyl hoặc triazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo phương án được ưu tiên khác, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là pyrazolyl, isoxazoyl hoặc triazolyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}.

Theo các phương án cụ thể, R^2 có thể được chọn từ nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh sau, trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn vào phân tử gốc và nhóm thế tùy ý R^{32} có thể có mặt trên nguyên tử bất kỳ của vòng heteroaryl (N hoặc C) mang nguyên tử H ở dạng không được thế của nó:



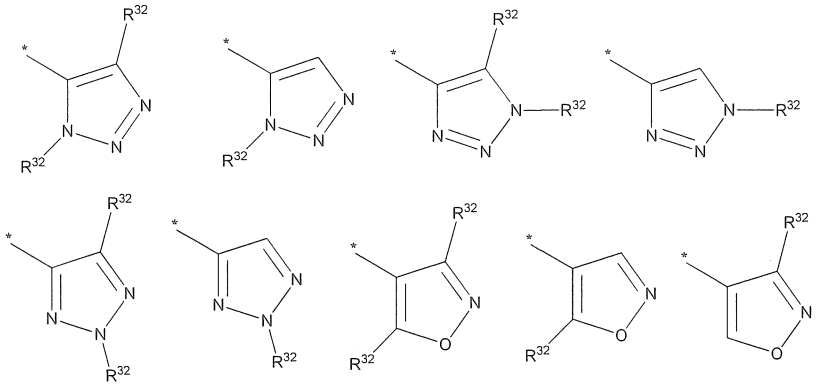
trong đó p bằng 0, 1, 2 hoặc 3; q bằng 0, 1 hoặc 2; r bằng 0 hoặc 1; và s bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo các phương án khác nữa, R^2 có thể được chọn từ nhóm heteroaryl 5 cạnh, trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn vào phân tử gốc và nhóm thế tùy ý R^{32} có thể có mặt trên nguyên tử bất kỳ của vòng heteroaryl (N hoặc C) mang nguyên tử H ở dạng không được thế, kể cả tautome:



trong đó p bằng 0, 1, 2 hoặc 3; q bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo các phương án cụ thể, R^2 có thể được chọn từ nhóm heteroaryl 5 cạnh, trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn vào phân tử gốc:



Theo phương án khác, R^2 là dị vòng có 3 đến 12 cạnh, trong đó dị vòng này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo một số phương án, dị vòng này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, dị vòng có 3 đến 12 cạnh này được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, 2-oxa-5-azabixyclo[2.2.1]heptanyl, 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, dihydropyranyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}.

Theo phương án khác nữa, R^2 là C_6-C_{12} aryl, trong đó aryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo một số phương án, aryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo các phương án cụ thể, aryl được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, biphenyl, naphtyl, indanyl, indenyl và tetrahydronaphtyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}.

Theo phương án khác, R^2 là C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}. Theo một số phương án, C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo các phương án cụ thể, xycloalkyl được chọn từ nhóm bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl hoặc xycloheptyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}.

Trong hợp chất có công thức (I), R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc $-NR^7R^8$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{23}. Theo một số phương án, C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{23}. Theo một số phương án, R^3 là C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{23}. Theo một số phương án, mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy

tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{23} được chọn từ halo, -OH hoặc C_1-C_4 alkoxy. Theo các phương án cụ thể, R^3 là -OMe. Theo phương án khác nữa, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là H. Theo các phương án khác, R^3 là F. Theo các phương án khác nữa, R^3 là -CN.

Trong hợp chất có công thức (I), R^4 được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -(C_1-C_4 alkyl)R^z, -OR^x, -CN, -$C(O)R^x$, -CO_2R^x, -$C(O)NR^xR^y$, -SR^x, -SOR^x, -SO_2R^x, -$SO_2NR^xR^y$, -NO_2, -NR^xR^y, -$NR^xC(O)R^y$, -$NR^xC(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)OR^y$, -$NR^xSO_2R^y$, -$NR^xSO_2NR^xR^y$, -$OC(O)R^x$ và -$OC(O)NR^xR^y$, như được xác định trong công thức (I) nêu trên.

Mỗi nhóm R^x và R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S.

Mỗi nhóm R^z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh.

Theo mỗi phương án trong số các phương án nêu trên, mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^4, R^x hoặc R^y và mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong (C_1-C_4 alkyl)R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4, R^x, R^y, R^z, hoặc R^x và R^y cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Theo một phương án, R^4 là H, halo hoặc -CN. Theo một số phương án, R^4 là H. Theo các phương án khác, R^4 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^4 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^4 là Cl hoặc Br. Theo các phương án khác nữa, R^4 là -CN.

Theo phương án khác, R^4 là -$C(O)NR^xR^y$, trong đó R^x và R^y được xác định như trong công thức (I) nêu trên. Theo một số phương án, R^x và R^y độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo phương án khác nữa, R^4 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo các phương án khác, R^4 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -OR^e, -NR^eR^f, -$NR^eC(O)R^f$, -$NR^eC(O)OR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng được xác định thêm và tùy ý được thế như được mô tả trong công thức (I).

Theo phương án khác, R^4 là -(C_1-C_4 alkyl)-R^z, trong đó R^z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Theo một phương án như vậy, R^4 là -(C_1-C_4 alkyl)R^z, trong đó R^z là dị vòng có 3 đến 12 cạnh, và trong đó dị vòng có 3 đến 12 cạnh trong R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án, dị vòng có 3 đến 12 cạnh trong R^z tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo phương án khác, R^4 là -(C_1-C_4 alkyl)R^z, trong đó R^z là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, và trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^z tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^z là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo một số phương án, khi R^4 là -(C_1-C_4 alkyl)-R^z, nhóm cầu nối -(C_1-C_4 alkyl) tạo thành một phần của -(C_1-C_4 alkyl)-R^z là nhóm C_1-C_4 alkylen không được thế, được chọn từ nhóm metylen, etylen, propylen hoặc butylen gắn vào R^z. Theo một số phương án, nhóm -(C_1-C_4 alkyl) tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}. Theo các phương án khác, nhóm -(C_1-C_4 alkyl) là metylen, etylen, propylen hoặc butylen tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}.

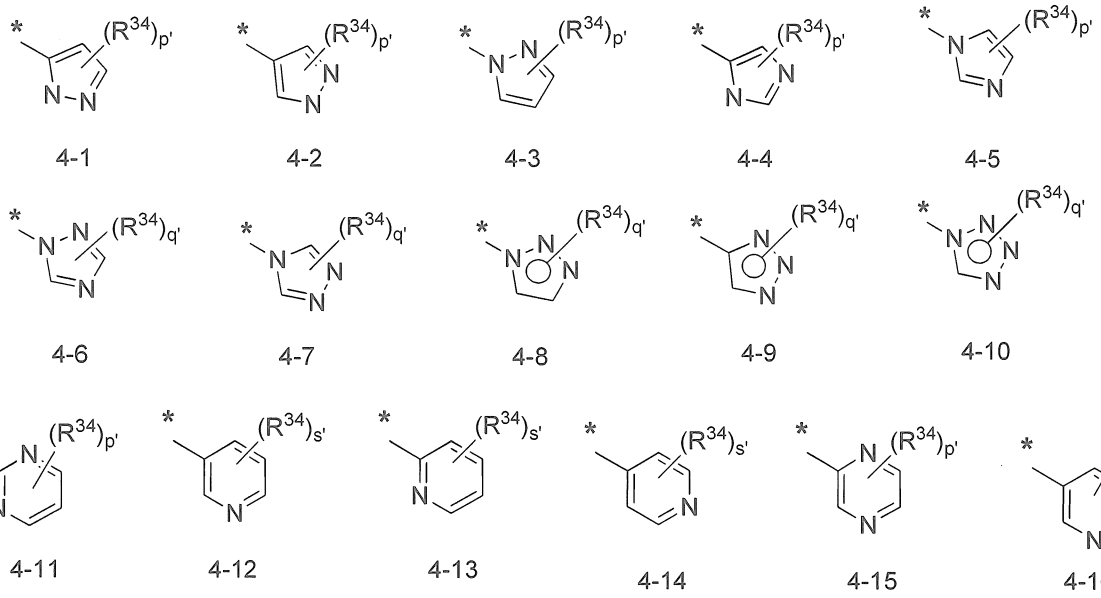
Theo phương án khác nữa của công thức (I), R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Theo một phương án như vậy, R^4 là dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án, dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, dị vòng có 3 đến 12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, morpholinyl, piperazinyl, và thiomorpholinly, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo phương án khác, R^4 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh trong R^4 hoặc R^z được chọn từ nhóm bao gồm vòng pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, oxazoyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo các phương án cụ thể của mỗi công thức ở đây, R^4 có thể được chọn từ nhóm heteroaryl 5 đến 6 cạnh, trong đó dấu hoa thị (*) là điểm gắn vào phân tử gốc và nhóm thế tùy ý R^{34} có thể có mặt trên nguyên tử bất kỳ của vòng heteroaryl (N hoặc C) mang nguyên tử H ở dạng không được thế của nó:



trong đó p' bằng 0, 1, 2 hoặc 3;

q' bằng 0, 1 hoặc 2;

r' bằng 0 hoặc 1; và

s' bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4.

Theo phương án khác, R^4 là $-OR^x$, trong đó R^x được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^x tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^x tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Trong hợp chất có công thức (I), mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh. Theo các phương án này, mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^7 hoặc R^8 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{27}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^7 hoặc R^8 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{37}. Theo một số phương án của công thức (I), mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập là H hoặc C_1-C_8 alkyl,

trong đó C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{27}. Theo một số phương án, C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{27}.

Theo các phương án khác của công thức (I), R^7 và R^8 cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S. Theo các phương án này, mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^7 và R^8 cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{37}.

Trong hợp chất có công thức (I), mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, -C(O)R^e, -CO_2R^e, -C(O)NR^eR^f, -OR^e, -SR^e, -SOR^e, -SO_2R^e, -$SO_2NR^eR^f$, -NO_2, -NR^eR^f, -$NR^eC(O)R^f$, -$NR^eC(O)NR^eR^f$, -$NR^eC(O)OR^f$, -$NR^eSO_2R^f$, -$NR^eSO_2NR^eR^f$, -OC(O)R^e, -OC(O)NR^eR^f, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, như đã xác định thêm trong công thức (I).

Theo một số phương án của công thức (I), mỗi nhóm R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh.

Theo các phương án khác của công thức (I), R^e và R^f cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S.

Mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh nêu trên trong R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^e, R^f, hoặc R^e và R^f cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OR^e, -CN, -NR^eR^f, -C(O)NR^eR^f, -$NR^eC(O)R^f$, -

$SO_2NR^eR^f$ và $-NR^eSO_2R^f$, trong đó R^e và R^f được xác định như trong công thức (I) nêu trên. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H và C_1-C_4 alkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$.

Theo các phương án khác, nếu R^{21}, R^{22}, R^{23} hoặc R^{24} chứa $-NR^eR^f$ hoặc $-C(O)NR^eR^f$, mỗi nhóm R^e và R^f độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc R^e và R^f có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S, trong đó mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$.

Theo các phương án khác của công thức (I), mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^2 là dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$.

Theo một số các phương án, mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm Cl, F, -OH, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $NHSO_2CH_3$ và $-N(CH_3)SO_2CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh tùy ý được thế, phenyl tùy ý được thế, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế. Theo một số phương án, dị vòng 4 đến 6 cạnh là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc thiomorpholinyl, mỗi nhóm trong số chúng có thể tùy ý được thế như được xác định trong công thức (I). Theo các phương án khác, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl

tùy ý được thế. Theo một số phương án, dị vòng 4 đến 6 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Trong hợp chất có công thức (I), R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, -NR^9R^{10}, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$. Nếu R^{27} là -NR^9R^{10}, mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong R^9 hoặc R^{10}, và mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^9 và R^{10} cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Trong hợp chất có công thức (I), mỗi nhóm R^{32}, R^{34} và R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, -C(O)R^c, -CO_2R^c, -C(O)NR^cR^d, -OR^c, -SR^c, -SOR^c, -SO_2R^c, -$SO_2NR^cR^d$, -NO_2, -NR^cR^d, -$NR^cC(O)R^d$, -$NR^cC(O)NR^cR^d$, -$NR^cC(O)OR^d$, -$NR^cSO_2R^d$, -$NR^cSO_2NR^cR^d$, -OC(O)R^c, -OC(O)NR^cR^d, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; mỗi nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc R^c và R^d có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S; trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{32}, R^{34}, R^{37}, R^c, R^d, hoặc R^c và R^d

cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Cheo một số phương án, mỗi nhóm R^{32}, R^{34} và R^{37} độc lập là halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng -OH, -C_1-C_4 alkoxy hoặc halo, mỗi nhóm R^c và R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{32}, R^{34} và R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl, và heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế như được xác định trong công thức (I). Theo các phương án cụ thể, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy. Theo phưng án cụ thể khác, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ halo, -OH, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$.

Theo một số phương án, dị vòng 4 đến 6 cạnh là azetidinyl, pyrolidinyl, piperidinyl, piperazinyl, morpholinyl hoặc thiomorpholinyl, mỗi nhóm trong số chúng có thể tùy ý được thế như được xác định trong công thức (I). Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế. Theo các phương án khác, heteroaryl có

5 đến 6 cạnh là pyridyl hoặc pyrimidinyl tùy ý được thế. Theo các phương án khác nữa, heteroaryl có 5 đến 6 cạnh là pyrazolyl hoặc triazolyl tùy ý được thế.

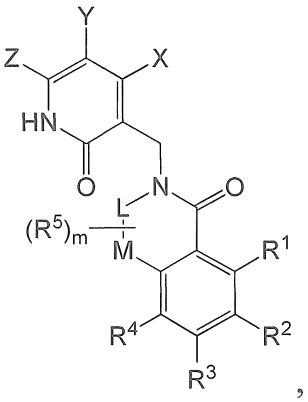
Trong hợp chất có công thức (I), X và Z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, halo, -CN, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b, -SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -NO_2, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$, -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$ -OR^a, -$OC(O)R^a$ và -$OC(O)NR^aR^b$; trong đó nhóm alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, dị vòng, aryl, và heteroaryl có thể tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, -C(O)R^a, -CO_2R^a, -C(O)NR^aR^b,- SR^a, -SOR^a, -SO_2R^a, -$SO_2NR^aR^b$, -NO_2, -NR^aR^b, -$NR^aC(O)R^b$, -$NR^aC(O)NR^aR^b$, -$NR^aC(O)OR^a$ -$NR^aSO_2R^b$, -$NR^aSO_2NR^aR^b$, -OR^a, -$OC(O)R^a$, -$OC(O)NR^aR^b$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; trong đó R^a và R^b được xác định như trong công thức (I) nêu trên.

Theo một số phương án, X và Z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng có thể tùy ý được thế như được mô tả trong công thức (I) nêu trên. Theo các phương án khác, X và Z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm -NR^aR^b và -OR^a, trong đó R^a và R^b được xác định như trong công thức (I) nêu trên. Theo các phương án cụ thể của công thức (I), mỗi nhóm X và Z độc lập là C_1-C_8 alkyl, tốt hơn là C_1-C_4 alkyl, trong đó alkyl tùy ý được thế bằng halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, -NH_2, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$. Theo phương án được ưu tiên, mỗi nhóm X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl.

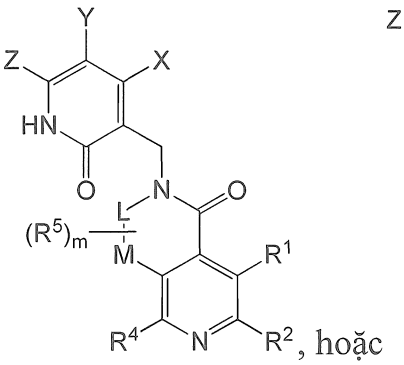
Trong hợp chất có công thức (I), Y là H, halo, -OH hoặc C_1-C_4 alkoxy. Theo các phương án cụ thể, Y là H hoặc F. Theo một số phương án, Y là H. Theo các phương án khác, Y là F. Theo các phương án khác, Y là OH. Theo các phương án khác nữa, Y là C_1-C_4 alkoxy.

Theo phương án được ưu tiên của công thức (I), mỗi nhóm X và Z độc lập được chọn từ C_1-C_8 alkyl, và Y là H hoặc F. Theo các phương án được ưu tiên hơn của công thức (I), mỗi nhóm X và Z độc lập được chọn từ C_1-C_4 alkyl và Y là H.

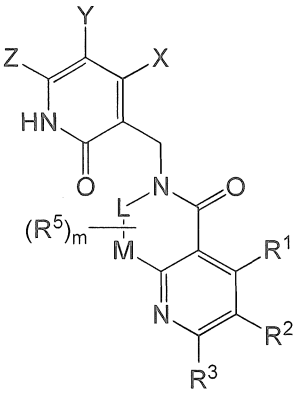
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) là hợp chất có công thức (I-A), (I-B) hoặc (I-C):



,



, hoặc

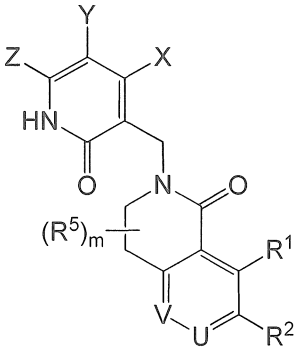


(I-A) (I-B) (I-C)

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, L, M, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Các phương án đã mô tả ở đây về công thức (I) và tổ hợp của chúng cũng có thể được áp dụng với các nhóm tương ứng trong các công thức (I-A), (I-B) và (I-C).

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



(II),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

U là N hoặc CR^3;

V là N hoặc CR^4;

R^1 là C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc -NR^7R^8, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{21};

R^2 được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, -OR^6, -NR^7R^8, -$C(O)NR^7R^8$, -$SO_2NR^7R^8$, -$NR^7SO_2R^8$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32};

R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy, halo, -OH, -CN hoặc -NR^7R^8, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl hoặc C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{23};

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm H, halo, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, -(C_1-C_4 alkyl)R^z, -OR^x, -CN, -$C(O)R^x$, -CO_2R^x, -$C(O)NR^xR^y$, -SR^x, -SOR^x, -SO_2R^x, -$SO_2NR^xR^y$, -NO_2, -NR^xR^y, -$NR^xC(O)R^y$, -$NR^xC(O)NR^xR^y$, -$NR^xC(O)OR^y$, -$NR^xSO_2R^y$, -$NR^xSO_2NR^xR^y$, -$OC(O)R^x$ và -$OC(O)NR^xR^y$;

mỗi nhóm R^x và R^y độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc R^x và R^y có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

mỗi nhóm R^z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; và

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^4, R^x hoặc R^y và mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong (C_1-C_4 alkyl)R^z tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{24}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl,

hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4, R^x, R^y, R^z, hoặc R^x và R^y cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$ và $-C(O)NR^9R^{10}$;

R^6 là $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$;

mỗi nhóm R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^7 và R^8 có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl trong R^7 hoặc R^8 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{27}, và mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^7, R^8, hoặc R^7 và R^8 cùng với nhau tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{37};

mỗi nhóm R^9 và R^{10} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^9 và R^{10} có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl trong R^9 hoặc R^{10}, và mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^9 và R^{10} cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22};

R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32};

m bằng từ 0 đến 4;

n bằng từ 0 đến 4;

mỗi nhóm R^{21}, R^{22}, R^{23} và R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, $-C(O)R^e$, $-CO_2R^e$, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-SR^e$, $-SOR^e$, $-SO_2R^e$, $-SO_2NR^eR^f$, $-NO_2$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)NR^eR^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, $-NR^eSO_2R^f$, $-NR^eSO_2NR^eR^f$, $-OC(O)R^e$, $-OC(O)NR^eR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^e và R^f độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^e và R^f có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{21}, R^{22}, R^{23}, R^{24}, R^e, R^f, hoặc R^e và R^f cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{27} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C_1-C_4 alkoxy, -CN, $-NR^9R^{10}$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkoxy, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4

alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$;

mỗi nhóm R^{32}, R^{34} và R^{37} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, =O, $-C(O)R^c$, $-CO_2R^c$, $-C(O)NR^cR^d$, $-OR^c$, $-SR^c$, $-SOR^c$, $-SO_2R^c$, $-SO_2NR^cR^d$, $-NO_2$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, $-NR^cC(O)NR^cR^d$, $-NR^cC(O)OR^d$, $-NR^cSO_2R^d$, $-NR^cSO_2NR^cR^d$, $-OC(O)R^c$, $-OC(O)NR^cR^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^c và R^d độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh; hoặc

R^c và R^d có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^{32}, R^{34}, R^{37}, R^c, R^d, hoặc R^c và R^d cùng với nhau tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$;

X và Z độc lập được chọn từ nhóm bao gồm H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, halo, CN, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$, $-SR^a$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, $-NR^aC(O)OR^a$, $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$ $-OR^a$, $-OC(O)R^a$ hoặc $-OC(O)NR^aR^b$;

trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -CN, $-C(O)R^a$, $-CO_2R^a$, $-C(O)NR^aR^b$,- SR^a, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2NR^aR^b$, $-NO_2$, $-NR^aR^b$, $-NR^aC(O)R^b$, $-NR^aC(O)NR^aR^b$, -

$NR^aC(O)OR^a$ $-NR^aSO_2R^b$, $-NR^aSO_2NR^aR^b$, $-OR^a$, $-OC(O)R^a$, $-OC(O)NR^aR^b$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh;

mỗi nhóm R^a và R^b độc lập là H, C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl, C_2-C_8 alkenyl, C_2-C_8 alkynyl, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_4 alkyl, $-OR^{14}$, $-NR^{14}{}_2$, $-CO_2R^{14}$, $-C(O)NR^{14}{}_2$, $-SO_2R^{14}$ và $-SO_2NR^{14}{}_2$, trong đó mỗi nhóm R^{14} độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl; hoặc

R^a và R^b có thể cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi vòng tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 dị nguyên tử bổ sung được chọn từ O, N và S, trong đó dị vòng hoặc heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$; và

Y là H, halo, -OH hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Các phương án đã mô tả ở đây với công thức (I), và tổ hợp của chúng, cũng có thể áp dụng được cho các nhóm tương ứng trong công thức (II).

Trong hợp chất có công thức (II), U là N hoặc CR^3 và V là N hoặc CR^4, và U và V được chọn một cách độc lập.

Theo các phương án thường gặp của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng phenyl. Các hợp chất 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (II-A). Theo một số phương án, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F, và tốt hơn nữa là H.

Theo một phương án khác của công thức (II), U là N và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng [4,3-c]-pyridin ngưng tụ. Hợp chất 3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (II-B).

Theo một phương án khác của công thức (II), U là CR^3 và V là N, sao cho vòng chứa U và V là vòng [3,2-c]-pyridin ngưng tụ. Hợp chất 7,8-dihydro-1,6-naphtyridin-5(*6H*)-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (II-C). Theo một số phương án, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F, và tốt hơn nữa là H.

Theo các phương án thường gặp của công thức (II), m bằng 0 và R^5 là không có mặt. Theo một số phương án của công thức (II), m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, m bằng 1 hoặc 2 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, -OH, và metyl.

Theo một số phương án của công thức (II), R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo một số phương án, R^1 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^1 là C_1-C_4 alkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo các phương án cụ thể, R^1 là C_1-C_4 alkyl không được thế, tốt hơn là metyl hoặc etyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là metyl, etyl, clo hoặc flo. Theo phương án được ưu tiên, R^1 là Cl. Theo các phương án được ưu tiên khác, R^1 là metyl.

Theo một số phương án của công thức (II), R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo các phương án khác, R^2 là C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo các phương án khác, R^2 là C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo hoặc -OH, tốt hơn là F hoặc -OH. Theo các phương án khác, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, $-C(O)NR^eR^f$ và $-OR^e$, trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo các phương án cụ thể của công thức (II), R^2 là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy, mỗi nhóm trong số chúng có thể được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử flo hoặc nhóm OH, trong đó số nhóm thế tối

đa bằng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, R^2 là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy. Theo một phương án, R^2 là isopropoxy. Theo phương án khác, R^2 là etoxy. Theo phương án khác nữa, R^2 là sec-butoxy.

Theo các phương án khác nữa của công thức (II), R^2 là C_1-C_8 floalkoxy, nghĩa là, nhóm C_1-C_8 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử F, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 floalkoxy, nghĩa là, nhóm C_1-C_4 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử F, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo các phương án cụ thể, R^2 là 1,1-diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 1-(triflometyl)etoxy, 1,1,1-(triflopropan-2-yl)oxy, 3,3,4,4-tetraflo-butoxy, 3,3,3-triflo-2-hydroxypropoxy, 1,1-diflopropan-2-yl)oxy hoặc 2,2-difloetoxy. Theo phương án được ưu tiên của công thức (II), R^2 là C_1-C_4 alkoxy hoặc C_1-C_4 floalkoxy.

Theo một phương án khác của công thức (II), R^2 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một phương án được ưu tiên, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, R^2 là pyrazolyl hoặc triazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án của mỗi phương án nêu trên, mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập.

Theo các phương án khác của công thức (II), R^2 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{22} độc

lập được chọn từ halo, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$ và $-NR^eSO_2R^f$ trong đó R^e và R^f được xác định như trong công thức (I) nêu trên.

Theo các phương án khác nữa của công thức (II), R^2 là OR^6, trong đó R^6 là $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$ và n bằng từ 0 đến 4. Trong các hợp chất này, mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{22}. Tốt hơn là, mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H, halo hoặc C_1-C_4 alkyl không được thế. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{11} và R^{12} độc lập là H hoặc metyl. Theo các phương án nêu trên, R^{13} được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}, tốt hơn là 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, n bằng 0 và R^{13} là C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, sao cho $-OR^6$ chứa nhóm C_3-C_8 xycloalkyoxy, dị vòng oxy có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryloxy hoặc heteroaryloxy có 5 đến 12 cạnh, tương ứng, mỗi nhóm trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}, và tốt hơn là 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo các phương án khác, n bằng 1 hoặc 2 và R^{13} là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{32}, tốt hơn là 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án nếu R^2 là $-OR^6$, mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C_1-C_8 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$.

Theo một số phương án của công thức (II), R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy hoặc halo. Theo các phương án cụ thể, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là H. Theo các phương án khác, R^3 là F.

Theo một phương án của công thức (II), R^4 là H, halo hoặc -CN. Theo một số phương án, R^4 là H. Theo các phương án khác, R^4 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^4 là Cl hoặc Br. Theo các phương án khác nữa, R^4 là -CN.

Theo một phương án khác của công thức (II), R^4 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng được xác định tiếp và tùy ý được thế như được mô tả trong công thức (I).

Theo phương án khác nữa của công thức (II), R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Theo phương án được ưu tiên của công thức (II), R^4 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm vòng pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, oxazoyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo một số phương án, nếu R^4 là C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm R^{34} độc lập là halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, $-C(O)NR^cR^d$, $-NR^cR^d$, $-NR^cC(O)R^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng -OH, -C_1-C_4 alkoxy hoặc halo, và mỗi nhóm R^c và R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế

bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập.

Theo phương án được ưu tiên thứ nhất của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có sự phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^3 là H hoặc F;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, độc lập được chọn;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ hai của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4 và các hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H hoặc F;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{32} và R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ ba của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H;

R^4 là H hoặc halo;

mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, $-OR^c$, $-SR^c$, $-SO_2R^c$ và $-NR^cR^d$, và mỗi nhóm R^c và R^d độc lập là H hoặc C_1-C_8 alkyl; hoặc

mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C_1-C_8 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, $-NH(C_1$-C_4 alkyl) và $-N(C_1$-C_4 alkyl)$_2$;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H.

Theo phương án được ưu tiên thứ tư của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là OR^6;

R^6 là $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$;

n bằng 0 hoặc 1;

R^{13} là dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi vòng dị vòng có 3 đến 12 cạnh hoặc vòng heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}; hoặc

R^{13} là dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}; hoặc

R^{13} là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}; hoặc

R^{13} là C_3-C_8 xycloalkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}; hoặc

R^{13} là C_6-C_{12} aryl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H;

R^4 là H hoặc halo;

mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C_1-C_8 alkyl, $-OR^c$, $-SR^c$, $-SO_2R^c$ và $-NR^cR^d$, và mỗi nhóm R^c và R^d độc lập là H hoặc C_1-C_8 alkyl; hoặc

mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C_1-C_8 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6

haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H.

Theo phương án được ưu tiên thứ năm của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là OR^6;

R^6 là $-(CR^{11}R^{12})_n-R^{13}$;

n bằng 0 hoặc 1;

R^{13} là dị vòng có 3 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H;

R^4 là H hoặc halo;

mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo và C_1-C_8 alkyl, trong đó mỗi nhóm C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_6 haloalkyl, C_1-C_6 hydroxyalkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_6 alkyl, -CN, $-NH_2$, -NH(C_1-C_4 alkyl) và -N(C_1-C_4 alkyl)$_2$;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H.

Theo phương án được ưu tiên thứ sáu của công thức (II), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_4 alkoxy;

R^3 là H;

R^4 là H hoặc halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H.

Theo một phương án khác của công thức (II), U là N và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo một phương án khác của công thức (II), U là N và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{32} và R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo một phương án khác của công thức (II), U là CR^3 và V là N và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^3 là H hoặc F;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án khác của công thức (II), U là CR^3 và V là N và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

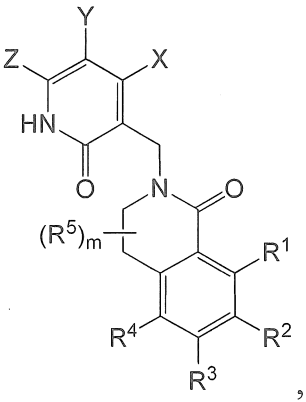
m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

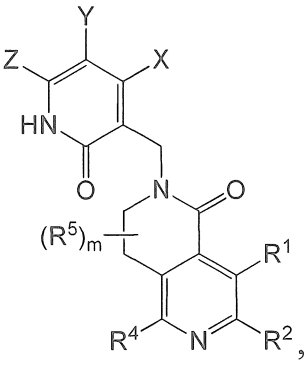
Y là H hoặc F.

Theo một số phương án được ưu tiên cụ thể của công thức (II), hợp chất có phối hợp của ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười dấu hiệu được ưu tiên trong mỗi nhóm phương án được ưu tiên đã mô tả trên đây.

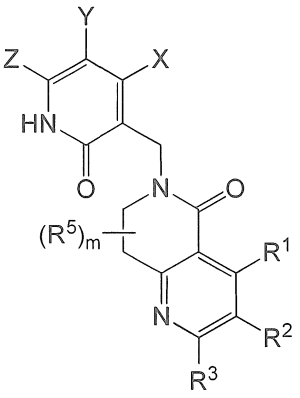
Theo một số phương án, hợp chất có công thức (II) là hợp chất có công thức (II-A), (II-B) hoặc (II-C):



,



, hoặc



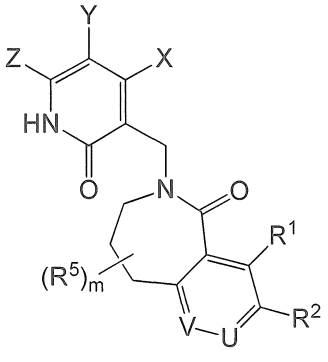
(II-A) (II-B) (II-C)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Các phương án đã mô tả ở đây về công thức (II), và tổ hợp của chúng, cũng có thể được áp dụng với các nhóm tương ứng trong các công thức (II-A), (II-B) và (II-C).

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



(III),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, U, V, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Các phương án đã mô tả ở đây về công thức (I), và tổ hợp của chúng, cũng có thể được áp dụng với các nhóm tương ứng trong công thức (III).

Trong hợp chất có công thức (III), U là N hoặc CR^3 và V là N hoặc CR^4, và U và V được chọn một cách độc lập.

Theo các phương án thường gặp của công thức (III), U là CR^3 và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng phenyl. Các hợp chất 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[c]azepin-1-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (III-A). Theo một số phương án, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F, và tốt hơn nữa là H.

Theo một phương án khác của công thức (III), U là N và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng [4,3-c]-pyridin ngưng tụ. Các hợp chất 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[4,3-c]azepin-5-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (III-B).

Theo một phương án khác của công thức (III), U là CR^3 và V là N, sao cho vòng chứa U và V là vòng [3,2-c]-pyridin ngưng tụ. Các hợp chất 6,7,8,9-tetrahydro-5H-pyrido[3,2-c]azepin-5-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (III-C). Theo một số phương án, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F, và tốt hơn nữa là H.

Theo các phương án thường gặp của công thức (III), m bằng 0 và R^5 là không có mặt. Theo một số phương án của công thức (III), m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, m bằng 1 hoặc 2 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, -OH, và metyl.

Theo một số phương án của công thức (III), R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo một số phương án, R^1 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^1 là C_1-C_4 alkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo các phương án cụ thể, R^1 là C_1-C_4 alkyl không được thế, tốt hơn là metyl hoặc etyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là metyl, etyl, clo hoặc flo. Theo phương án được ưu tiên, R^1 là Cl. Theo các phương án được ưu tiên khác, R^1 là metyl.

Theo một số phương án của công thức (III), R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo các phương án khác, R^2 là C_1-C_4 alkoxy tùy ý

được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo hoặc -OH, tốt hơn là F hoặc -OH. Theo các phương án khác, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, $-C(O)NR^eR^f$ và $-OR^e$, trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo các phương án cụ thể của công thức (III), R^2 là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy, mỗi nhóm trong số chúng có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm flo hoặc OH, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, R^2 là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy. Theo một phương án, R^2 là isopropoxy. Theo phương án khác, R^2 là etoxy. Theo phương án khác nữa, R^2 là sec-butoxy

Theo các phương án khác nữa của công thức (III), R^2 là C_1-C_8 floalkoxy, nghĩa là, nhóm C_1-C_8 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử F, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 floalkoxy, nghĩa là, nhóm C_1-C_4 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử F, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo các phương án cụ thể, R^2 là 1,1-diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 1-(triflometyl)etoxy, 1,1,1-(triflopropan-2-yl)oxy, 3,3,4,4-tetraflo-butoxy, 3,3,3-triflo-2-hydroxypropoxy, 1,1-diflopropan-2-yl)oxy hoặc 2,2-difloetoxy. Theo phương án được ưu tiên của công thức (III), R^2 là C_1-C_4 alkoxy hoặc C_1-C_4 floalkoxy.

Theo một phương án khác của công thức (III), R^2 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một phương án được ưu tiên, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, R^2 là pyrazolyl hoặc triazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án của mỗi phương án nêu trên, mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, -

$N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Theo các phương án khác của công thức (III), R^2 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, $-C(O)NR^eR^f$, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$ và $-NR^eSO_2R^f$ trong đó R^e và R^f được xác định như trong công thức (I) nêu trên.

Theo một số phương án của công thức (III), R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy hoặc halo. Theo các phương án cụ thể, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là H. Theo các phương án khác, R^3 là F.

Theo một phương án của công thức (III), R^4 là H, halo hoặc -CN. Theo một số phương án, R^4 là H. Theo các phương án khác, R^4 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^4 là Cl hoặc Br. Theo các phương án khác nữa, R^4 là -CN.

Theo một phương án khác của công thức (III), R^4 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, $-OR^e$, $-NR^eR^f$, $-NR^eC(O)R^f$, $-NR^eC(O)OR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng được xác định thêm và tùy ý được thế như được mô tả trong công thức (I).

Theo phương án khác nữa của công thức (III), R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Theo phương án được ưu tiên của công thức (III), R^4 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án,

heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm vòng pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, oxazoyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo một số phương án, nếu R^4 là C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm R^{34} độc lập là halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, -C(O)NR^cR^d, -NR^cR^d, -$NR^cC(O)R^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng -OH, -C_1-C_4 alkoxy hoặc halo, và mỗi nhóm R^c và R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OC_2H_5, -OCF_3, -CN, -C(O)NH_2, -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Theo một phương án được ưu tiên của công thức (III), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^3 là H hoặc F;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OC_2H_5, -OCF_3, -CN, -C(O)NH_2, -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh,

phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ hai của công thức (III), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H hoặc F;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{32} và R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ ba của công thức (III), U là N và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ tư của công thức (III), U là N và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{32} và R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, -

$C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ năm của công thức (III), U là CR^3 và V là N và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^3 là H hoặc F;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ sáu của công thức (III), U là CR^3 và V là N và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

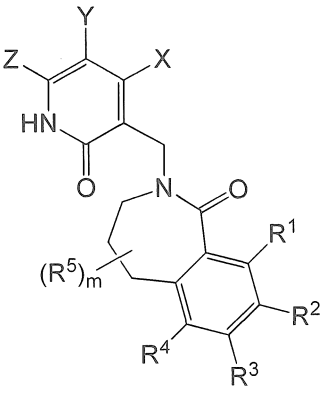
m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

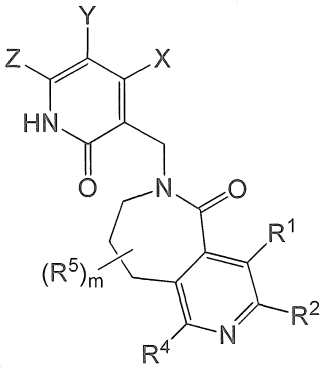
Y là H hoặc F.

Theo các phương án được đặc biệt ưu tiên của công thức (III), hợp chất có phối hợp của ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười dấu hiệu được ưu tiên trong mỗi nhóm được mô tả trên đây.

Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (III) là hợp chất có công thức (III-A), (III-B) hoặc (III-C):

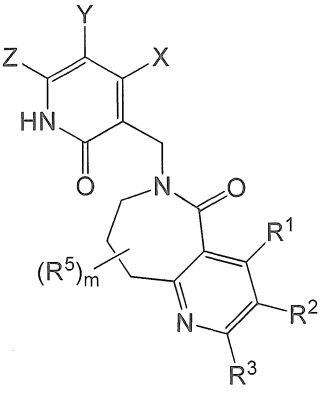


(III-A)



(III-B)

, hoặc



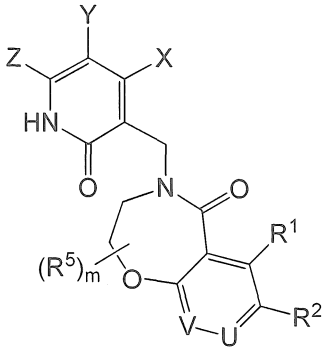
(III-C)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Các phương án đã mô tả ở đây về công thức (III), và tổ hợp của chúng, cũng có thể được áp dụng với các nhóm tương ứng trong các công thức (III-A), (III-B) và (III-C).

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



(IV),

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, U, V, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Các phương án đã mô tả ở đây về công thức (I), và tổ hợp của chúng, cũng có thể được áp dụng với các nhóm tương ứng trong công thức (IV).

Trong hợp chất có công thức (IV), U là N hoặc CR^3 và V là N hoặc CR^4, và U và V được chọn một cách độc lập.

Theo các phương án thường gặp của công thức (IV), U là CR^3 và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng phenyl. Các hợp chất 3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (IV-A). Theo một số phương án, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F, và tốt hơn nữa là H.

Theo một phương án khác của công thức (IV), U là N và V là CR^4, sao cho vòng chứa U và V là vòng [4,3-c]-pyridin ngưng tụ. Các hợp chất 3,4-dihydropyrido[4,3-*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (IV-B).

Theo một phương án khác của công thức (IV), U là CR^3 và V là N, sao cho vòng chứa U và V là vòng [3,2-c]-pyridin ngưng tụ. Các hợp chất 3,4-

dihydropyrido[3,2-*f*][1,4]oxazepin-5(2H)-on này đôi khi được biểu diễn bằng công thức (IV-C). Theo một số phương án, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F, và tốt hơn nữa là H.

Theo các phương án thường gặp của công thức (IV), m bằng 0 và R^5 là không có mặt. Theo một số phương án của công thức (IV), m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl. Theo một số phương án, m bằng 1 hoặc 2 và R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm F, -OH, và metyl.

Theo một số phương án của công thức (IV), R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo một số phương án, R^1 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^1 là C_1-C_4 alkyl, trong đó C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{21}. Theo các phương án cụ thể, R^1 là C_1-C_4 alkyl không được thế, tốt hơn là metyl hoặc etyl. Theo các phương án cụ thể, R^1 là metyl, etyl, clo hoặc flo. Theo phương án được ưu tiên, R^1 là C_1. Theo các phương án được ưu tiên khác, R^1 là metyl.

Theo một số phương án của công thức (IV), R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo các phương án khác, R^2 là C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo hoặc -OH, tốt hơn là F hoặc -OH. Theo các phương án khác, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, $-C(O)NR^eR^f$ và $-OR^e$, trong đó R^e và R^f độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl.

Theo các phương án cụ thể của công thức (IV), R^2 là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy, mỗi nhóm trong số chúng có thể được thế bằng 1 đến 5 nhóm flo hoặc OH, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, R^2 là metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy hoặc tert-butoxy. Theo một phương án, R^2 là isopropoxy. Theo phương án khác, R^2 là etoxy. Theo phương án khác nữa, R^2 là sec-butoxy

Theo các phương án khác nữa của công thức (IV), R^2 là C_1-C_8 floalkoxy, nghĩa là, nhóm C_1-C_8 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử F, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 floalkoxy, nghĩa là, nhóm C_1-C_4 alkoxy được thế bằng 1 đến 5 nguyên tử F, trong đó số nhóm thế tối đa bằng số nguyên tử hydro. Theo các phương án cụ thể, R^2 là 1,1-diflometoxy, triflometoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 1-(triflometyl)etoxy, 1,1,1-(triflopropan-2-yl)oxy, 3,3,4,4-tetraflo-butoxy, 3,3,3-triflo-2-hydroxypropoxy, 1,1-diflopropan-2-yl)oxy hoặc 2,2-difloetoxy. Theo phương án được ưu tiên của công thức (IV), R^2 là C_1-C_4 alkoxy hoặc C_1-C_4 floalkoxy.

Theo một phương án khác của công thức (IV), R^2 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một phương án được ưu tiên, R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, pyridinyl và pyrimidinyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án, R^2 là pyrazolyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}. Theo một số phương án của mỗi phương án nêu trên, mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OC_2H_5, -OCF_3, -CN, -$C(O)NH_2$, -$C(O)NHCH_3$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Theo các phương án khác của công thức (IV), R^2 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo một số phương án, R^2 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{22}. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{22} độc lập được chọn từ halo, -$C(O)NR^eR^f$, -OR^e, - NR^eR^f, -$NR^eC(O)R^f$ và -$NR^eSO_2R^f$ trong đó R^e và R^f được xác định như trong công thức (I) nêu trên.

Theo một số phương án của công thức (IV), R^3 là H, C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoxy hoặc halo. Theo các phương án cụ thể, R^3 là H hoặc halo, tốt hơn là H hoặc F. Theo phương án được ưu tiên, R^3 là H. Theo các phương án khác, R^3 là F.

Theo một phương án của công thức (IV), R^4 là H, halo hoặc -CN. Theo một số phương án, R^4 là H. Theo các phương án khác, R^4 là halo, tốt hơn là Cl hoặc F. Theo các phương án khác, R^4 là Cl hoặc Br. Theo các phương án khác nữa, R^4 là -CN.

Theo một phương án khác của công thức (IV), R^4 là C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo một số phương án, R^4 là C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{24}. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{24} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OR^e, -NR^eR^f, -$NR^eC(O)R^f$, -$NR^eC(O)OR^f$, C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm trong số chúng được xác định thêm và tùy ý được thế như được mô tả trong công thức (I).

Theo phương án khác nữa của công thức (IV), R^4 được chọn từ nhóm bao gồm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó mỗi nhóm C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl, hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh trong R^4 tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}.

Theo phương án được ưu tiên của công thức (IV), R^4 là heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm R^{34}. Theo một số phương án, heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{34}. Theo một số phương án, R^4 được chọn từ nhóm bao gồm vòng pyrazolyl, imidazolyl, pyrolyl, triazolyl, tetrazolyl, thienyl, thiazolyl, isothiazolyl, furanyl, oxazoyl, isoxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl hoặc pyridazinyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34}.

Theo một số phương án, nếu R^4 là C_3-C_8 xycloalkyl, dị vòng có 3 đến 12 cạnh, C_6-C_{12} aryl hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, mỗi nhóm R^{34} độc lập là halo, C_1-C_8 alkyl, -CN, -$C(O)NR^cR^d$, -NR^cR^d, -$NR^cC(O)R^d$, C_3-C_8 xycloalkyl, C_6-C_{12} aryl và heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó C_1-C_8 alkyl tùy ý được thế bằng -OH, -C_1-C_4 alkoxy hoặc halo, và mỗi nhóm R^c và R^d độc lập là H hoặc C_1-C_4 alkyl. Theo các phương án cụ thể, mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3,

$-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy.

Theo một phương án được ưu tiên của công thức (IV), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^3 là H hoặc F;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ hai của công thức (IV), U là CR^3 và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H hoặc F;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{32} và R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ ba của công thức (IV), U là N và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4

đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ tư của công thức (IV), U là N và V là CR^4 và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^4 là H, halo hoặc heteroaryl có 5 đến 12 cạnh, trong đó heteroaryl có 5 đến 12 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm R^{34};

mỗi nhóm R^{32} và R^{34} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ năm của công thức (IV), U là CR^3 và V là N và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là C_1-C_8 alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 5 nhóm R^{22};

mỗi nhóm R^{22} độc lập là halo hoặc -OH;

R^3 là H hoặc F;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

Y là H hoặc F.

Theo phương án được ưu tiên thứ sáu của công thức (IV), U là CR^3 và V là N và hợp chất có phối hợp của hai hoặc nhiều dấu hiệu được ưu tiên sau đây:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H hoặc F;

mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-OCH_3$, $-OC_2H_5$, $-OCF_3$, -CN, $-C(O)NH_2$, $-C(O)NHCH_3$, $-C(O)N(CH_3)_2$, $-NHC(O)CH_3$, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 đến 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm halo, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy, trong đó các nhóm thế này được chọn một cách độc lập;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt; hoặc

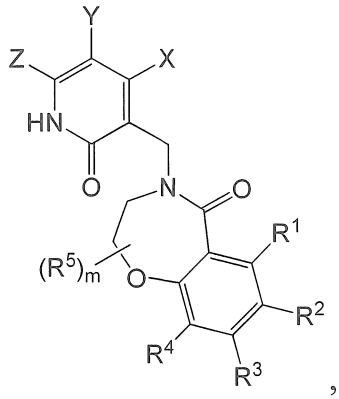
m bằng 1 hoặc 2, và mỗi nhóm R^5 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, và C_1-C_4 alkyl;

X và Z độc lập là C_1-C_4 alkyl; và

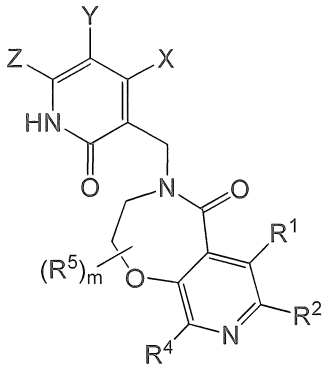
Y là H hoặc F.

Theo một số phương án được ưu tiên cụ thể của công thức (IV), hợp chất có phối hợp của ba, bốn, năm, sáu, bảy, tám, chín hoặc mười dấu hiệu được ưu tiên trong mỗi nhóm được mô tả trên đây.

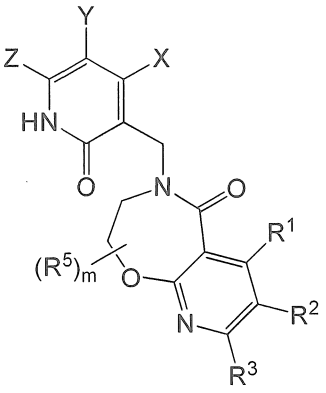
Theo một số khía cạnh, hợp chất có công thức (IV) là hợp chất có công thức (IV-A), (IV-B) hoặc (IV-C):



(IV-A)



(IV-B)



(IV-C)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, X, Y và Z được xác định như trong công thức (I).

Các phương án đã mô tả ở đây về công thức (IV), và tổ hợp của chúng, cũng có thể được áp dụng với các nhóm tương ứng trong các công thức (IV-A), (IV-B) và (IV-C).

Thuật ngữ "dược phẩm" được dùng để chỉ hỗn hợp bao gồm một hoặc nhiều hợp chất đã mô tả ở đây, hoặc muối, solvat, hydrat hoặc tiền dược chất dược dụng của nó là thành phần hoạt chất, và ít nhất một chất mang hoặc tá dược dược dụng. Mục đích của dược phẩm là tạo điều kiện cho đối tượng sử dụng thuận lợi hợp chất.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng. Theo một số phương án, dược phẩm chứa hai hoặc nhiều chất mang và/hoặc tá dược dược dụng.

Theo một số phương án, dược phẩm còn chứa ít nhất một chất điều trị chống ung thư hoặc chất làm giảm nhẹ bổ sung. Theo một số phương án, ít nhất một tác nhân y học hoặc dược học là chất chống ung thư như được mô tả dưới đây. Theo một số phương án, tổ hợp này tạo ra tác dụng cộng, tác dụng lớn hơn tác dụng cộng hoặc tác dụng hiệp đồng chống ung thư. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất kháng u, chất chống tạo mạch, chất ức chế tải nạp tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, phối hợp với một lượng chất kháng u, trong đó các lượng này cùng có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường nêu trên. Theo một số phương án, chất kháng u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế gián phân, chất alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố phát triển, bức xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất biến đổi đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, chất kháng hormon, và chất kháng androgen.

Theo các phương án thường gặp của phương pháp được mô tả ở đây, tình trạng phát triển tế bào bất thường là bệnh ung thư. Theo một số phương án, các phương pháp này mang lại một hoặc nhiều tác dụng sau: (1) ức chế tăng sinh tế bào ung thư; (2) ức chế xâm lấn tế bào ung thư; (3) gây ra sự chết tế bào theo chương trình của tế bào ung thư; (4) ức chế sự di căn của tế bào ung thư; hoặc (5) ức chế sự tạo mạch.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian EZH2 ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng có tác dụng điều trị rối loạn này.

Theo phương án được ưu tiên của phương pháp được mô tả ở đây, đối tượng là động vật có vú, cụ thể là người.

Trừ khi có quy định khác, ở đây, khi nhắc đến hợp chất theo sáng chế là nhắc đến muối, solvat, hydrat và phức chất của chúng, và đến solvat, hydrat và phức chất của muối của nó, bao gồm các dạng đa hình, chất đồng phân lập thể, và các biến thể đã đánh dấu đồng vị của nó.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối dược dụng, ví dụ như muối cộng axit và muối cộng bazơ của hợp chất có một trong số các công thức nêu ở đây. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "muối dược dụng" được dùng để chỉ muối giữ nguyên hiệu lực sinh học và các tính chất của hợp chất mẹ. Thuật ngữ "muối dược dụng", như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, bao gồm muối của nhóm axit hoặc bazơ mà có thể có mặt trong hợp chất có các công thức được bộc lộ ở đây.

Ví dụ, hợp chất theo sáng chế có bản chất bazơ có khả năng tạo rất nhiều muối khác nhau với các axit vô cơ và hữu cơ. Mặc dù các muối này phải là dược dụng để sử dụng cho động vật, trong thực tế thường mong muốn ban đầu tách hợp chất theo sáng chế từ hỗn hợp phản ứng dưới dạng muối không dược dụng và sau đó đơn giản chuyển hóa hợp chất nhận được thành hợp chất bazơ tự do bằng cách xử lý bằng hợp chất kiềm và tiếp đó chuyển hóa bazơ tự do nhận được thành muối cộng axit dược dụng. Muối cộng axit của hợp chất bazơ theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất bazơ bằng lượng gần như tương đương của axit vô cơ hoặc hữu cơ đã chọn trong môi trường dung môi trong nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp, như metanol hoặc etanol. Khi làm bay hơi dung môi, thu được chất rắn mong muốn. Muối axit mong muốn còn có thể được kết tủa từ dung dịch chứa bazơ tự do trong dung môi hữu cơ bằng cách bổ sung axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp vào dung dịch.

Axit có thể được sử dụng để điều chế muối cộng axit dược dụng của hợp chất bazơ của hợp chất tạo ra muối cộng axit không độc, nghĩa là, muối chứa anion dược dụng, như muối hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, phosphat axit, isonicotinat, axetat, lactat, salixylat, xitrat, xitrat

axit, tatrat, pantotenat, bitatrat, ascorbat, sucxinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p-toluensulfonat và pamoat [nghĩa là, 1,1''-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphtoat)].

Ví dụ về muối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axetat, acrylat, benzensulfonat, benzoat (như clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat, và metoxybenzoat), bicacbonat, bisulfat, bisulfit, bitatrat, borat, bromua, butyn-1,4-dioat, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, caproat, caprylat, clavulanat, xitrat, decanoat, dihydroclorua, dihydrophosphat, edetat, edislyat, estolat, esylat, etylsucxinat, format, fumarat, gluxeptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsanilat, heptanoat, hexyn-1,6-dioat, hexylresorxinat, hydrabamin, hydrobromua, hydroclorua, γ-hydroxybutyrat, iodua, isobutyrat, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metaphosphat, metan-sulfonat, metylsulfat, monohydrophosphat, mucat, napsylat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, phenylaxetat, phenylbutyrat, phenylpropionat, phtalat, phosphat/diphosphat, polygalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pyrophosphat, pyrosulfat, salixylat, stearat, subaxetat, suberat, sucxinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tannat, tatrat, teoclat, tosylat, triethiodot, và valerat.

Ví dụ minh họa về muối thích hợp bao gồm muối hữu cơ được tạo ra từ axit amin, như glyxin và arginin, amonia, amin bậc một, bậc hai và bậc ba, và amin mạch vòng, như piperidin, morpholin và piperazin, và muối vô cơ được tạo ra từ natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Hợp chất theo sáng chế chứa gốc bazơ, như nhóm amin, có thể tạo ra muối dược dụng với các axit amin khác nhau, ngoài các axit nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế có tính axit có thể tạo muối bazơ với các cation dược dụng khác nhau. Ví dụ về các muối như vậy bao gồm muối của kim loại kiềm hoặc kiềm thổ và cụ thể là muối natri và kali. Các muối này đều được điều chế bằng phương pháp thông thường. Các bazơ hóa học được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế muối bazơ dược dụng theo sáng chế là bazơ tạo muối không độc

với hợp chất axit ở đây. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai hoặc bậc ba), hydroxit kim loại kiềm hoặc hydroxit kim loại kiềm thổ, hoặc các chất tương tự. Các muối này còn có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất axit thích hợp bằng dung dịch nước chứa cation dược dụng mong muốn, và sau đó làm bay hơi dung dịch tạo ra đến khô, tốt hơn là dưới áp suất giảm. Theo cách khác, chúng còn có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch kiềm thấp chứa hợp chất axit và alkoxit kim loại kiềm mong muốn với nhau và sau đó làm bay hơi dung dịch tạo ra đến khô theo cách tương tự như trên. Trong trường hợp khác, các lượng tỷ lượng của các chất phản ứng, tốt hơn là, được sử dụng để đảm bảo sự hoàn thành của phản ứng và đạt hiệu suất sản phẩm mong muốn cuối cùng lớn nhất.

Các bazơ hóa học có thể được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế muối bazơ dược dụng của hợp chất theo sáng chế mà có tính axit là bazơ tạo muối bazơ không độc với các hợp chất này. Các muối bazơ không độc này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, muối bazơ được tạo ra từ các cation dược dụng như cation kim loại kiềm (ví dụ, kali và natri) và cation kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magie), amoni hoặc muối cộng amin tan trong nước như N-metylglucamin-(meglumin), và alkanolamoni thấp và muối bazơ khác của amin hữu cơ dược dụng.

Nửa muối của axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, muối hemisulfat và hemicanxi.

Về muối thích hợp, xem Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Phương pháp điều chế muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này.

Muối theo sáng chế có thể được điều chế theo các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết. Muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế dễ dàng bằng cách trộn dung dịch chứa hợp chất và axit hoặc bazơ mong muốn với nhau, nếu thích hợp. Muối có thể kết tủa ra khỏi dung dịch và được thu hồi bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm

bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa muối có thể thay đổi từ được ion hóa hoàn toàn đến hầu như không được ion hóa.

Người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này hiểu được rằng hợp chất theo sáng chế ở dạng bazơ tự do có nhóm chức bazơ có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit bằng cách xử lý bằng lượng dư tỷ lượng của axit thích hợp. Muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa lại thành bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng lượng tỷ lượng dư của bazơ thích hợp, như kali cacbonat hoặc natri hydroxit, thường với sự có mặt của dung môi trong nước, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Dạng bazơ tự do có thể được tách ra bằng các phương pháp thông thường, như chiết bằng dung môi hữu cơ. Ngoài ra, muối cộng axit của hợp chất theo sáng chế có thể được trao đổi với nhau bằng cách sử dụng lợi thế của độ tan khác nhau của muối, chất dễ bay hơi và độ axit khác nhau của axit hoặc bằng cách xử lý bằng nhựa trao đổi ion đã được nạp thích hợp. Ví dụ, sự trao đổi lẫn nhau này có thể được thực hiện bằng phản ứng của muối của hợp chất theo sáng chế với lượng dư tỷ lượng của axit có độ pK thấp hơn so với thành phần axit của muối ban đầu. Sự chuyển hóa này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi được sử dụng dưới dạng môi trường để thực hiện quá trình. Các trao đổi tương tự là có thể với muối cộng bazơ, thường qua trung gian của dạng bazơ tự do.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở cả hai dạng không được solvat hóa và solvat hóa. Nếu dung môi hoặc nước được liên kết chặt chẽ, phức chất sẽ có phép tính hợp thức được xác định rõ độc lập với độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước liên kết yếu, dưới dạng solvat kênh và hợp chất hút ẩm, thì hàm lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện làm khô. Trong các trường hợp này, phép tính không hợp thức sẽ là chuẩn. Thuật ngữ "solvat" được sử dụng ở đây để mô tả phức chất phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ "hydrat" được sử dụng khi dung môi là nước. Solvat dược dụng theo sáng chế bao gồm hydrat và solvat trong đó dung môi của quá trình kết tinh có thể được thế đồng vị, ví dụ D_2O, d_6-axeton, d_6-DMSO.

Cũng thuộc phạm vi của sáng chế là phức chất như clathrat, phức chất dược chất-chất chủ lồng nhau trong đó, ngược lại với solvat nêu trên, dược chất và chất chủ có mặt với lượng tỷ lượng hoặc không tỷ lượng. Cũng được tính đến là các phức chất của dược chất chứa hai hoặc nhiều thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ mà có thể với lượng tỷ lượng hoặc không tỷ lượng. Các phức chất tạo ra có thể được ion hóa, ion hóa một phần hoặc không được ion hóa. Về phức chất, xem tài liệu J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288, Haleblian (8.1975).

Sáng chế còn đề cập đến tiền dược chất của hợp chất có công thức được nêu ở đây. Do đó, một số dẫn xuất của hợp chất theo sáng chế có thể có hoạt tính dược lý ít hơn hoặc không có hoạt tính dược lý, có thể, khi được sử dụng cho bệnh nhân, được chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế, bằng cách tách thủy phân. Các dẫn xuất này được gọi là "tiền dược chất". Các thông tin thêm về việc sử dụng tiền dược chất có thể được tìm thấy trong tài liệu "Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) và "Bioreversible Carriers in Drug Design", Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association).

Tiền dược chất theo sáng chế, ví dụ, có thể được tạo ra bằng cách thay các nhóm chức thích hợp có mặt trong hợp chất theo sáng chế bằng một số gốc mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết là "tiền gốc" như được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrúg", H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Một số ví dụ không làm giới hạn phạm vi của sáng chế về tiền dược chất theo sáng chế bao gồm:

(i) trong đó hợp chất chứa nhóm chức axit carboxylic (-COOH), este của nó, ví dụ, thay thế hydro bằng (C_1-C_8)alkyl;

(ii) trong đó hợp chất chứa nhóm chức rượu (-OH), ete của nó, ví dụ, thay thế hydro bằng (C_1-C_6)alkanoyloxymetyl; và

(iii) trong đó hợp chất chứa nhóm chức amin bậc một hoặc bậc hai (-NH_2 hoặc -NHR trong đó R ≠ H), amit của nó, ví dụ, thay thế một hoặc cả hai nguyên tử hydro

bằng nhóm dễ chuyển hóa thích hợp, như amit, carbamat, ure, phosphonat, sulfonat, v.v..

Ví dụ khác về nhóm thay thế theo các ví dụ trên đây và ví dụ về các dạng tiền dược chất khác có thể được tìm thấy trong các tài liệu chuyên ngành nêu trên.

Cuối cùng, một số hợp chất theo sáng chế, bản thân chúng, có thể có tác dụng như là tiền dược chất của các hợp chất khác theo sáng chế.

Cũng thuộc phạm vi của sáng chế là các chất chuyển hóa của hợp chất có các công thức đã mô tả ở đây, nghĩa là, hợp chất được tạo ra in vivo khi sử dụng dược chất.

Các hợp chất có công thức được thể hiện ở đây có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng. Liên kết cacbon-cacbon của hợp chất theo sáng chế có thể được minh họa ở đây bằng cách sử dụng đường nét liền (———), hình nêm đặc (), hoặc hình nêm nét đứt (). Việc sử dụng nét liền để minh họa liên kết đến nguyên tử cacbon không đối xứng để chỉ ra rằng tất cả các chất đồng phân lập thể (ví dụ chất đồng phân đối ảnh cụ thể, hỗn hợp raxemic, v.v.) ở nguyên tử cacbon đó được tính đến. Việc sử dụng hình nêm đặc hoặc nét đứt để minh họa liên kết đến nguyên tử cacbon để chỉ ra rằng chỉ có chất đồng phân lập thể được thể hiện là được tính đến. Có thể là hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Ở các hợp chất này, việc sử dụng đường nét liền để minh họa liên kết đến nguyên tử cacbon không đối xứng để chỉ ra rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể được tính đến. Ví dụ, nếu không được chỉ ra theo cách khác, dự định rằng các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng chất đồng phân đối ảnh và chất đồng phân không đối quang hoặc dưới dạng raxemat và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng đường nét liền để minh họa liên kết đến một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất theo sáng chế và việc sử dụng hình nêm đặc hoặc nét đứt để minh họa liên kết đến nguyên tử cacbon không đối xứng khác trong cùng hợp chất để chỉ ra rằng hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang có mặt.

Các hợp chất theo sáng chế có thể có tâm đối xứng dưới dạng chất đồng phân lập thể như như raxemat, chất đồng phân đối ảnh, hoặc chất đồng phân không đối quang.

Chất đồng phân lập thể của các hợp chất có công thức như được mô tả ở đây có thể bao gồm các chất đồng phân cis và trans, chất đồng phân quang học như chất đồng phân đối ảnh (R) và (S), chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân hình học, chất đồng phân quay, chất đồng phân atrop, chất đồng phân cấu dạng, và tautome của hợp chất theo sáng chế, bao gồm các hợp chất thể hiện nhiều hơn một dạng hiện tượng đồng phân; và hỗn hợp của chúng (như raxemat và cặp chất đồng phân không đối quang). Cũng được bao gồm là muối cộng axit hoặc bazơ, trong đó ion lưỡng tính là hoạt quang, ví dụ, d-lactat hoặc l-lysin, hoặc raxemic, ví dụ, dl-tartrat hoặc dl-arginin.

Khi raxemat bất kỳ kết tinh, tinh thể của hai loại khác nhau là có thể. Loại thứ nhất là hợp chất raxemic (raxemat thực) được nhắc tới ở trên trong đó một dạng tinh thể đồng nhất được tạo ra chứa cả hai chất đồng phân đối ảnh với lượng đẳng mol. Loại thứ hai là hỗn hợp raxemic hoặc khối kết tụ trong đó hai dạng tinh thể được tạo ra với lượng đẳng mol, mỗi dạng chứa một chất đồng phân đối ảnh duy nhất.

Các hợp chất theo sáng chế có thể biểu hiện hiện tượng tautome và hiện tượng đồng phân cấu trúc. Ví dụ, các hợp chất có thể tồn tại ở một số dạng tautome, bao gồm dạng enol và imin, và dạng xeto và enamin và chất đồng phân hình học và hỗn hợp của chúng. Tất cả các dạng tautome như vậy được bao hàm trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế. Các tautomer tồn tại dưới dạng hỗn hợp các tautome trong dung dịch. Ở dạng rắn, thông thường một tautome chiếm ưu thế. Mặc dù một tautome có thể được mô tả, sáng chế bao gồm tất cả các tautome của các hợp chất có công thức được mô tả ở đây.

Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra chất đồng phân atrop (ví dụ, biaryl được thế). Chất đồng phân atrop là chất đồng phân lập thể cấu dạng xảy ra khi sự quay quanh liên kết đơn trong phân tử bị ngăn cản, hoặc rất chậm, do kết quả của các tương tác không gian với các phân khác của phân tử và nhóm thế

tại cả hai đầu cuối của liên kết đơn là không đối xứng. Sự nội chuyển hóa của chất đồng phân atrop là chậm đủ để cho phép tách và phân lập trong các điều kiện đã xác định trước. Hàng rào năng lượng đối với sự raxemic nhiệt có thể được xác định bằng sự cản trở không gian đối với sự quay tự do của một hoặc nhiều liên kết tạo trục đối xứng.

Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm alkenyl hoặc alkenylen, chất đồng phân hình học *cis/trans* (hoặc Z/E) là có thể tồn tại. Chất đồng phân cis/trans có thể được tách bằng các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết, ví dụ, sắc ký và kết tinh phân đoạn.

Các phương pháp thông thường để điều chế/phân tách các chất đồng phân đối ảnh riêng rẽ bao gồm tổng hợp không đối xứng từ tiền chất tinh khiết quang thích hợp hoặc tách raxemat của muối hoặc dẫn xuất) có sử dụng, ví dụ, phương pháp sắc ký lỏng áp suất cao (HPLC: high pressure liquid chromatography) không đối xứng.

Theo cách khác, raxemat (hoặc tiền chất raxemic) có thể được cho phản ứng với hợp chất hoạt quang thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp hợp chất chứa gốc axit hoặc bazơ, axit hoặc bazơ như axit tartric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tạo ra có thể được tách bằng phương pháp sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang chuyển hóa thành (các) chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng các phương pháp mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Hợp chất không đối xứng theo sáng chế (và tiền chất không đối xứng của nó) có thể thu được ở dạng được làm giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng phương pháp sắc ký, thường là phương pháp HPLC, trên nhựa không đối xứng với pha động chứa hydrocacbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa từ 0 đến 50% isopropanol, thường là từ 2 đến 20%, và từ 0 đến 5% alkylamin, thường là 0,1% dietylamin. Cô nước giải hấp tạo ra hỗn hợp đã được làm giàu.

Khối kết tụ đồng phân lập thể có thể được tách bằng các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết; ví dụ, xem "Stereochemistry of Organic Compounds", E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

Thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh" như được sử dụng ở đây mô tả hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh đơn và được thể hiện dưới dạng lượng dư đồng phân đối ảnh (e.e.: enantiomeric excess). Tốt hơn là, trong đó hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân đối ảnh có mặt ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 80%, tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 90%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 95%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 98%, tốt nhất là ở lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng khoảng 99%. Tương tự, thuật ngữ "tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang" như được sử dụng ở đây, mô tả hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân không đối quang và được thể hiện dưới dạng lượng dư chất đồng phân không đối quang (d.e.: diasteriomeric excess). Tốt hơn là, trong đó hợp chất có mặt dưới dạng chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân không đối quang có mặt ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng khoảng 80%, tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng khoảng 90%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng khoảng 95%, còn tốt hơn nữa là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng khoảng 98%, tốt nhất là ở lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng khoảng 99%.

Sáng chế còn bao gồm hợp chất được đánh dấu đồng vị, giống với hợp chất được trích dẫn trong một trong số các công thức đã nêu, nhưng sự thật là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể dễ dàng được điều chế bằng các phương pháp thông thường mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực

này đã biết hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình đã mô tả ở đây, sử dụng các chất đánh dấu đồng vị thích hợp thay vì các chất không được đánh dấu đồng vị được sử dụng theo cách khác.

Ví dụ về các chất đồng vị có thể được đưa vào hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không chỉ giới hạn ở, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, và ^{36}Cl. Một số hợp chất được đánh dầu đồng vị theo sáng chế, ví dụ các hợp chất trong đó các chất đồng vị phóng xạ như ^{3}H và ^{14}C được đưa vào, có thể được sử dụng trong các thử nghiệm phân bố dược chất và/hoặc chất nền trong mô. Các chất đồng vị triti hóa, nghĩa là, ^{3}H, và cacbon-14, nghĩa là, ^{14}C, là được ưu tiên đặc biệt vì chúng dễ được điều chế và phát hiện. Hơn nữa, việc thay thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơtơri, nghĩa là, ^{2}H, có thể tạo ra một số ích lợi về mặt điều trị do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn, ví dụ tăng thời gian bán hủy *in vivo* hoặc giảm nhu cầu liều lượng và do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, hợp chất được đánh dầu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các Sơ đồ phản ứng và/hoặc trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế dưới đây, bằng cách sử dụng chất được đánh dấu đồng vị thay cho chất không được đánh dấu đồng vị.

Hợp chất theo sáng chế được dự định để sử dụng trong dược phẩm có thể được sử dụng dưới dạng sản phẩm tinh thể hoặc vô định hình hoặc hỗn hợp của chúng. Chúng có thể thu được, ví dụ, dưới dạng hạt rắn, bột hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, làm đông khô, sấy phun hoặc sấy bay hơi. Làm khô bằng lò vi sóng hoặc tần số vô tuyến có thể được sử dụng cho mục đích này.

Phương pháp điều trị và sử dụng

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị và sử dụng bao gồm bước sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, riêng rẽ hoặc phối hợp với các chất điều trị khác hoặc chất làm dịu.

Theo một khía cạnh, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử

dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng điều trị.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, phối hợp với một lượng chất kháng u, trong đó các lượng này cùng có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường nêu trên. Theo một số phương án, chất kháng u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế gián phân, chất alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, chất kháng sinh xen kẽ, chất ức chế yếu tố phát triển, bức xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất biến đổi đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, chất kháng hormon, và chất kháng androgen.

Hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức đã mô tả ở đây, đó là các hợp chất có các công thức I, II, III, IV, I-A, I-B, I-C, II-A, II-B, II-C, III-A, III-B, III-C, IV-A, IV-B, hoặc IV-C như được thể hiện và xác định ở đây, hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, có tác dụng điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp ức chế tăng sinh tế bào ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng có tác dụng ức chế tăng sinh tế bào.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp ức chế xâm lấn tế bào ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng có tác dụng ức chế xâm lấn tế bào.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp gây ra sự chết tế bào theo chương trình trong tế bào ung thư ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của nó, với lượng có tác dụng gây chết tế bào theo chương trình.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp gây ra sự chết tế bào theo chương trình ở đối tượng, bao gồm bước cho đối tượng này sử dụng lượng có tác dụng điều trị của hợp chất có một trong số các công thức đã mô tả ở đây, hoặc muối dược dụng của nó.

Theo các phương án thường gặp của phương pháp được mô tả ở đây, tình trạng phát triển tế bào bất thường là bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư này được chọn từ nhóm bao gồm ung thư tế bào đáy, ung thư nguyên bào tủy, ung thư gan, sacom cơ vân, ung thư phổi, ung thư xương, ung thư tụy, ung thư da, ung thư đầu hoặc cổ, u hắc sắc tố da hoặc nội nhãn, ung thư tử cung, ung thư buồng trứng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư kết tràng, ung thư vú, ung thư tử cung, caxinom vòi fablop, caxinom nội mạc tử cung, caxinom cổ tử cung, caxinom âm đạo, caxinom âm hộ, bệnh Hodgkin, ung thư thực quản, ung thư ruột non, ung thư hệ nội tiết, ung thư tuyến giáp, ung thư tuyến cận giáp, ung thư tuyến thượng thận, sacom mô mềm, ung thư niệu đạo, ung thư dương vật, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu mạn hoặc cấp tính, u lym phô lym phô bào, ung thư bàng quang, ung thư thận hoặc niệu quản, caxinom tế bào thận, caxinom bể thận, khối u tân sinh của hệ thần kinh trung ương (CNS: central nervous systems), u lym phô CNS nguyên phát, khối u tủy sống, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, hoặc phối hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư trong số các bệnh ung thư nêu trên.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế là chọn lọc đối với dạng đột biến của EZH2, sao cho sự trimetyl hóa H3K27, đi kèm với một số bệnh ung thư, bị ức chế. Phương pháp và sử dụng được mô tả ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bao gồm u lym phô thể nang và u lym phô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL: diffuse large B-cell lymphoma).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư, ví dụ, bao gồm các khối u như caxinom và sacom não, vú, cổ tử cung, kết trực tràng, nội mạc tử cung, thực quản, dạ dày, đầu và cổ, tế bào gan, thanh quản, phổi, miệng, buồng trứng, tuyến tiền liệt, tinh hoàn và tuyến giáp.

Thuật ngữ "lượng có tác dụng điều trị" như được sử dụng ở đây được dùng để chỉ lượng hợp chất được sử dụng mà sẽ làm giảm bớt, ở một mức độ nào đó, một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn được điều trị. Về việc điều trị bệnh ung thư, lượng có tác dụng điều trị được dùng để chỉ lượng có tác dụng (1) làm giảm kích thước của khối u, (2) ức chế (nghĩa là làm chậm lại, ở một mức độ nào đó, tốt hơn là chấm dứt) sự di căn của khối u, (3) ức chế ở một mức độ nào đó (đó là, làm chậm lại, ở một mức độ nào đó, tốt hơn là chấm dứt) sự phát triển của khối u hoặc sự xâm lấn của khối u, và/hoặc (4) làm giảm, ở một mức độ nào đó (hoặc, tốt hơn là, hạn chế) một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc triệu chứng đi kèm với bệnh ung thư.

Như được sử dụng ở đây, "đối tượng" được dùng để chỉ người hoặc động vật. Theo một số phương án được ưu tiên, đối tượng là người.

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, nghĩa là việc làm đảo ngược, làm giảm thiểu, ức chế tiến triển hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng mà thuật ngữ này được áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng này. Thuật ngữ "việc điều trị", như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, được dùng để chỉ hành động điều trị như được xác định ngay trên đây. Thuật ngữ "điều trị" còn bao gồm việc điều trị phụ trợ và điều trị mới cho đối tượng.

Thuật ngữ "tình trạng phát triển tế bào bất thường" và "rối loạn tăng sinh quá mức" được sử dụng thay cho nhau trong đơn này.

"Tình trạng phát triển tế bào bất thường", như được sử dụng ở đây, trừ khi có quy định khác, được dùng để chỉ sự phát triển tế bào độc lập trong cơ chế điều hòa bình thường (ví dụ, mất sự ức chế tiếp xúc). Tình trạng phát triển tế bào bất thường có thể là lành tính (không phải ung thư), hoặc ác tính (ung thư). Tình trạng này bao gồm sự phát triển bất thường của: (1) tế bào khối u (khối u) cho thấy sự biểu hiện EZH2 gia tăng; (2) tế bào lành tính và ác tính của các bệnh tăng sinh khác trong đó EZH2 được biểu hiện quá mức; (3) khối u tăng sinh bằng cách hoạt hóa EZH2 một cách bất thường; và (4) tế bào lành tính và ác tính của các bệnh tăng sinh khác trong đó xảy ra sự hoạt hóa EZH2 bất thường.

Như được sử dụng ở đây "ung thư" được dùng để chỉ sự phát triển hoặc khối u ác tính và/hoặc xâm lấn bất kỳ gây ra bởi tình trạng phát triển tế bào bất thường. Như được sử dụng ở đây "ung thư" được dùng để chỉ các khối u rắn đối với dạng tế bào tạo ra chúng, ung thư máu, tủy xương, hoặc hệ lym phô. Ví dụ về khối u rắn bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, sacom và caxinom. Ví dụ về ung thư máu bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, bệnh bạch cầu, u lym phô và u tủy. Thuật ngữ "ung thư" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư nguyên phát bắt nguồn từ một vị trí cụ thể trong cơ thể, ung thư di căn lan tỏa từ vị trí mà nó bắt đầu lan tới các phần khác của cơ thể, sự tái phát từ ung thư nguyên phát ban đầu sau khi thuyên giảm, và ung thư thứ phát là ung thư nguyên phát mới ở người có tiền sử ung thư trước đó có dạng khác với dạng dung thư sau. Hợp chất theo sáng chế ức chế EZH2, và do đó được làm cho thích ứng để sử dụng trong điều trị làm chất chống tăng sinh (ví dụ, ung thư) hoặc chất kháng u (ví dụ, tác dụng chống lại khối u rắn) ở động vật có vú, cụ thể là ở người. Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng để phòng ngừa và điều trị các rối loạn quá tăng sinh ở người bao gồm cả tình trạng phát triển tế bào bất thường lành tính và ác tính.

Hợp chất, dược phẩm và phương pháp đề xuất ở đây có thể được sử dụng để điều trị bệnh ung thư bao gồm nhưng không chỉ giới hạn ở, ung thư:

hệ tuần hoàn, ví dụ, tim (sacom [sacom mạch, sacom sợi, sacom cơ vân, sacom mỡ], u niêm, u cơ vân, u xơ, u mỡ và u quái), trung thất và màng phổi, và các cơ quan khác trong khoang ngực, khối u mạch và mô mạch có liên quan đến khối u;

hệ hô hấp, ví dụ, khoang mũi và tai giữa, xoang phụ, thanh quản, khí quản, phế quản và phổi như ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC: small cell lung cancer), ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC: non-small cell lung cancer), caxinom có nguồn gốc phế quản (tế bào vảy, tế bào nhỏ không biệt hóa, tế bào lớn không biệt hóa, caxinom tuyến), caxinom phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, sacom, u lym phô, u mô thừa sụn, u trung biểu mô;

hệ dạ dày-ruột, ví dụ, thực quản (caxinom tế bào vảy, caxinom tuyến, sacom cơ trơn, u lym phô), dạ dày (caxinom, u lym phô, sacom cơ trơn), dạ dày, tuyến tụy

(caxinom tuyến ống, u insulin, u tụy glucagon, gastrinoma, khối u carxinoit, vipoma), ruột non (caxinom tuyến, u lym phô, khối u carcinoit, sacom Karposi, u mềm cơ trơn, u mạch máu, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (caxinom tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhú, u mô thừa, u mềm cơ trơn);

hệ niệu-sinh dục, ví dụ, thận (caxinom tuyến, khối u Wilm [thận phôi], u lym phô, bệnh bạch cầu), bàng quang và/hoặc niệu đạo (caxinom tế bào vảy, caxinom tế bào chuyển tiếp, caxinom tuyến), tuyến tiền liệt (caxinom tuyến, sacom), tinh hoàn (u tinh, u quái, caxinom biểu mô phôi, caxinom quái, caxinom màng đệm, sacom, caxinom ruột non, u xơ, u tuyến xơ, khối u dạng u tuyến, u mỡ);

gan, ví dụ, ung thư gan (caxinom tế bào gan), caxinom tiểu quản mật, u nguyên bào gan, sacom mạch, u tuyến tế bào gan, u mạch máu, khối u nội tiết tụy (như u tế bào ưa crom, u insulin, khối u peptit ruột non vận mạch, khối u tế bào đảo tụy và u tụy glucagon);

xương, ví dụ, sacom mô tạo xương (sacom xương), sacom sợi, u mô bào xơ ác tính, sacom sụn, sacom Ewing, u lym phô ác tính (sacom tế bào mô lưới), đa u tủy, u sụn tế bào khổng lồ ác tính, u xương-sụn (bướu xương-sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ niêm sụn, u xương dạng xương và khối u tế bào khổng lồ;

hệ thần kinh, ví dụ, khối u tân sinh của hệ thần kinh trung ương (CNS), u lym phô CNS nguyên phát, ung thư sọ (u xương, u mạch máu, u hạt, u vàng, bệnh viêm xương biến dạng), màng não (u màng não, sacom màng não, chứng tăng sinh thần kinh đệm), ung thư não (u não tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm [u tuyến tùng], u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh đệm ít nhánh, u tế bào Schwan, u nguyên bào võng mạc, khối u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kịnh đệm, sacom);

hệ sinh sản, ví dụ, phụ khoa, tử cung (caxinom nội mạc tử cung), cổ tử cung (caxinom cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (caxinom buồng trứng [caxinom nang tuyến thanh dịch, caxinom nang tuyến nhày, caxinom chưa phân loại], khối u tế bào xương hạt-vỏ, khối u tế bào Sertoli-Leydig, u tế bào mầm chưa biệt hóa, u quái ác tính), âm hộ (caxinom tế bào vảy, caxinom trong biểu mô,

caxinom tuyến, sacom sợi, u melanin), âm đạo (caxinom tế bào trong suốt, caxinom tế bào vảy, sacom hình chùm (sacom cơ vân phôi), vòi Fallope (caxinom) và các vị trí khác liên quan đến cơ quan sinh dục nữ; nhau thai, dương vật, tuyến tiền liệt, tinh hoàn, và các vị trí khác liên quan đến cơ quan sinh dục nam;

hệ huyết học, ví dụ, máu (bệnh bạch cầu dạng tủy [cấp tính và mạn tính], bệnh bạch cầu lym phô bào cấp tính, bệnh bạch cầu lym phô bào mạn tính, bệnh tăng sinh tủy xương, đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy), bệnh Hodgkin, u lym phô không Hodgkin [u lym phô ác tính];

khoang miệng, ví dụ, môi, lưỡi, lợi, sàn miệng, vòm miệng, và các phần khác của miệng, tuyến mang tai, và các phần khác của tuyến nước bọt, amidan, họng miệng, mũi hầu, xoang lê, hạ hầu, và các vị trí khác của lưỡi, khoang miệng và họng;

da, ví dụ, u melanin ác tính, u melanin da, caxinom tế bào đáy, caxinom tế bào vảy, sacom Karposi, bướu trên da bất thường, u mỡ, u mạch, u xơ da xơ, và sẹo lồi;

tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh; và

các mô khác bao gồm mô liên kết và mô mềm, khoang sau màng bụng và màng bụng, mắt, u melanin nội nhãn, và bộ phận phụ, vú, đầu và/hoặc cổ, vùng hậu môn, tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến thượng thận và các tuyến nội tiết khác và các cấu trúc có liên quan, khối u tân sinh ác tính thứ phát và không xác định của hạch bạch huyết, khối u tân sinh ác tính thứ phát của hệ hô hấp và tiêu hóa và khối u tân sinh ác tính thứ phát ở các vị trí khác.

Cụ thể hơn, ví dụ về "ung thư" khi được sử dụng ở đây phối hợp với sáng chế bao gồm ung thư được chọn từ ung thư phổi (NSCLC và SCLC), ung thư đầu hoặc cổ, ung thư buồng trứng, ung thư kết tràng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, ung thư dạ dày, ung thư vú, ung thư thận hoặc niệu quản, caxinom tế bào thận, caxinom bể thận, khối u tân sinh của hệ thần kinh trung ương (CNS), u lym phô CNS nguyên phát, u lym phô không Hodgkins, khối u tủy sống, hoặc phối hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư trong số các bệnh ung thư nêu trên.

Cụ thể hơn nữa, ví dụ về "ung thư" khi được sử dụng ở đây liên quan đến sáng chế bao gồm ung thư được chọn từ ung thư phổi (NSCLC và SCLC), ung thư vú, ung thư buồng trứng, ung thư kết tràng, ung thư trực tràng, ung thư vùng hậu môn, hoặc phối hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư trong số các bệnh ung thư nêu trên.

Theo một phương án của sáng chế, các tình trạng không ung thư bao gồm các tình trạng tăng sản như tăng sản lành tính của da (ví dụ, bệnh vảy nến) và tăng sản lành tính của tuyến tiền liệt (ví dụ, BPH).

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp ức chế tăng sinh tế bào, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế hoặc muối dược dụng của nó với lượng có tác dụng ức chế sự tăng sinh của tế bào.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp gây ra sự chết tế bào theo chương trình, bao gồm bước cho tế bào tiếp xúc với hợp chất đã mô tả ở đây với lượng có tác dụng gây chết tế bào theo chương trình.

"Tiếp xúc" được dùng để chỉ việc mang hợp chất hoặc muối dược dụng theo sáng chế và tế bào biểu hiện EZH2 cùng với nhau theo cách hợp chất có thể có tác động lên hoạt tính của EZH2 một cách trực tiếp hoặc gián tiếp. Việc tiếp xúc có thể đuợc thực hiện *in vitro* (nghĩa là, trong môi trường nhân tạo, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, trong ống nghiệm hoặc môi trường nuôi cấy) hoặc *in vivo* (nghĩa là, trong cơ thể sống, ví dụ, nhưng không giới hạn ở, chuột nhắt, chuột đồng hoặc thỏ).

Theo một số phương án, tế bào có mặt trong dòng tế bào, như dòng tế bào ung thư. Theo các phương án khác, các tế bào có mặt trong mô hoặc khối u, và mô hoặc khối u này có thể ở đối tượng, kể cả người.

Dạng phân liều và chế độ liều lượng

Việc sử dụng hợp chất theo sáng chế có thể được thực hiện bằng phương pháp bất kỳ cho phép phân phối hợp chất đến vị trí tác dụng. Các phương pháp này bao gồm qua đường miệng, trong tá tràng, tiêm truyền ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong cơ, trong mạch hoặc truyền), khu trú và sử dụng ở trực tràng.

Chế độ liều lượng có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn tối ưu. Ví dụ, một liều lớn duy nhất có thể được sử dụng, một vài liều chia nhỏ có thể được sử dụng trong một khoảng thời gian hoặc liều lượng có thể được giảm hoặc tăng theo tỷ lệ trong trường hợp khẩn cấp của quá trình điều trị. Đặc biệt có lợi khi bào chế dược phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa ở dạng đơn vị phân liều để việc sử dụng trở nên dễ dàng và liều lượng đồng nhất. Dạng phân liều đơn vị, như được sử dụng ở đây, được dùng để chỉ các đơn vị vật lý riêng rẽ thích hợp dưới dạng liều dùng đơn vị cho đối tượng là động vật có vú cần được điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng đã định hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn phối hợp với chất mang cần thiết dùng cho dược phẩm. Việc mô tả đối với dạng phân liều đơn vị theo sáng chế được thực hiện và phụ thuộc trực tiếp vào (a) các đặc tính duy nhất của tác nhân hóa trị liệu và tác dụng điều trị cụ thể hoặc phòng ngừa cụ thể cần đạt được, và (b) các hạn chế cố hữu khi phối hợp hoạt chất này để điều trị các đối tượng nhạy cảm.

Do đó, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này sẽ hiểu, dựa trên bản mô tả được cung cấp ở đây, rằng liều lượng và chế độ liều dùng được điều chỉnh theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực điều trị. Đó là, liều dung nạp lớn nhất có thể dễ dàng được thiết lập, lượng hữu hiệu mang lại ích lợi điều trị nhận thấy được cho bệnh nhân còn có thể được xác định, như có thể có nhu cầu theo thời gian để sử dụng mỗi chất để mang lại ích lợi điều trị nhận thấy được cho bệnh nhân. Do đó, trong lúc một số chế độ liều lượng và sử dụng được minh họa ở đây, các ví dụ này không làm hạn chế chế độ liều lượng và sử dụng mà có thể được tạo ra cho bệnh nhân trong khi thực hiện sáng chế.

Cần lưu ý rằng các giá trị liều lượng có thể thay đổi tùy thuộc vào loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng cần được giảm thiểu, và có thể bao gồm các liều đơn hoặc liều đa. Cần hiểu thêm rằng đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, chế độ liều lượng đặc biệt nên được điều chỉnh qua thời gian theo nhu cầu riêng rẽ và phán quyết chuyên môn của người sử dụng hoặc giám sát việc sử dụng dược phẩm, và khoảng liều lượng đưa ra ở đây chỉ để làm ví dụ và không được dự định để hạn chế phạm vi hoặc thực hành các dược phẩm được yêu cầu bảo hộ. Ví dụ, liều lượng có

thể được điều chỉnh dựa trên các thông số dược động học và hoặc dược động lực học, mà có thể bao gồm các tác động lâm sàng và/hoặc các giá trị trong phòng thí nghiệm. Do đó, sáng chế bao gồm việc tăng liều lượng đối với mỗi bệnh nhân như được quyết định bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Việc xác định liều lượng và chế độ dùng liều thích hợp để sử dụng tác nhân hóa trị liệu là đã biết trong lĩnh vực này và được hiểu là được bao hàm bởi bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này khi được cung cấp các kiến thức được mô tả ở đây.

Lượng hợp chất theo sáng chế được sử dụng sẽ phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, mức độ của rối loạn hoặc tình trạng, định mức sử dụng, sự sử dụng hợp chất và sự thận trọng của thầy thuốc kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu nằm nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày, tốt hơn là từ 1 đến 35mg/kg/ngày, theo liều đơn hoặc liều chia. Đối với người 70kg, liều lượng này có thể có giá trị nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7g/ngày, tốt hơn là từ 0,1 đến 2,5g/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều lượng thấp hơn giới hạn dưới trong khoảng nêu trên có thể là thích hợp hơn, trong khi đó đối với một số trường hợp khác các liều lượng lớn hơn nhiều có thể được sử dụng mà không gây tác dụng phụ có hại bất kỳ, với điều kiện các liều lượng lớn như vậy, đầu tiên, được chia thành một số liều lượng nhỏ hơn để sử dụng trong suốt cả ngày.

Bào chế và đường sử dụng

Như được sử dụng ở đây, "chất mang dược dụng" được dùng để chỉ chất mang hoặc tá dược không gây kích thích đáng kể đến cơ thể và không phá hủy hoạt tính sinh học và tính chất của hợp chất được sử dụng.

Chất mang dược dụng có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược thường được sử dụng trong dược phẩm. Việc lựa chọn chất mang và/hoặc tá dược sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố như phương thức sử dụng cụ thể, tác động của tá dược lên độ hòa tan và độ ổn định, và bản chất của dạng phân liều.

Các chất mang dược dụng thích hợp bao gồm chất pha loãng hoặc chất độn, nước và các dung môi hữu cơ khác nhau (như hydrat và solvat). Dược phẩm, nếu cần, có thể còn chứa các thành phần bổ sung như hương liệu, chất kết dính, tá dược

và các chất tương tự. Do đó, để sử dụng qua đường miệng, viên nén chứa các tá dược khác nhau, như axit xitric có thể được sử dụng cùng với các chất làm rã khác nhau như tinh bột, axit alginic và một số phức chất silicat và với chất kết dính như sucroza, gelatin và acaxia. Ví dụ về tá dược, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường khác nhau và các loại tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật và polyetylen glycol. Ngoài ra, chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc thường có thể được sử dụng cho mục đích tạo viên nén. Chế phẩm rắn có dạng tương tự cũng có thể được sử dụng ở dạng viên nang gelatin rắn hoặc mềm được điền đầy. Do đó, ví dụ không giới hạn về các chất, bao gồm, lactoza hoặc đường sữa và polyetylen glycol trọng lượng phân tử cao. Khi cần có hỗn dịch hoặc cồn ngọt trong nước để sử dụng qua đường miệng, hoạt chất ở đây có thể được phối hợp với các chất tạo ngọt hoặc hương liệu khác nhau, chất tạo màu hoặc thuốc nhuộm và, nếu cần, chất nhũ hóa hoặc chất tạo hỗn dịch, cùng với các chất làm loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc tổ hợp của chúng.

Dược phẩm, ví dụ, có thể ở dạng thích hợp để sử dụng qua đường miệng dưới dạng viên nén, viên nang, viên tròn, bột, chế phẩm giải phóng kéo dài, dung dịch, hỗn dịch, để sử dụng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng dung dịch, hỗn dịch hoặc nhũ tương vô khuẩn, để sử dụng khu trú dưới dạng thuốc mỡ đặc hoặc kem hoặc để sử dụng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn.

Dạng sử dụng ngoài đường tiêu hóa làm ví dụ bao gồm dung dịch hoặc hỗn dịch chứa hợp chất hoạt tính trong dung dịch nước vô khuẩn, ví dụ, dung dịch propylen glycol hoặc dextroza trong nước. Các dạng phân liều này có thể được tạo đệm thích hợp, nếu cần.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để sử dụng đơn nhất các liều lượng chính xác.

Dược phẩm thích hợp để phân phối hợp chất theo sáng chế và phương pháp điều chế chúng sẽ là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Các dược phẩm này và phương pháp điều chế chúng có thể được tìm thấy, ví

dụ, trong tài liệu "Remington's Pharmaceutical Sciences", tái bản lần thứ 19 (Mack Publishing Company, 1995).

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng. Việc sử dụng qua đường miệng có thể bao gồm việc nuốt, sao cho hợp chất đi vào vùng dạ dày-ruột, hoặc việc sử dụng trong khoang miệng hoặc dưới lưỡi có thể được áp dụng bằng cách đó hợp chất đi vào dòng máu một cách trực tiếp từ miệng.

Chế phẩm thích hợp để sử dụng qua đường miệng bao gồm chế phẩm rắn như viên nén, viên nang chứa hạt, chất lỏng hoặc bột, viên ngậm (kể cả dạng có nhân lỏng), viên nhai, đa hạt và hạt nano, gel, dung dịch rắn, vi thể mỡ, màng (kể cả dạng bám dính vào niêm mạc), thuốc trứng, thuốc phun xịt và chế phẩm lỏng

Chế phẩm lỏng bao gồm hỗn dịch, dung dịch, xi rô và cồn ngọt. Các chế phẩm này có thể được sử dụng dưới dạng chất điền đầy trong viên nang gelatin mềm hoặc cứng, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, metylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo hỗn dịch. Chế phẩm lỏng còn có thể được điều chế bằng cách tái hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ túi nhỏ.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng phân liều hòa tan nhanh, phân rã nhanh như các dạng được mô tả trong Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986, Liang and Chen (2001).

Đối với dạng phân liều viên nén, phụ thuộc vào liều lượng, dược chất có thể chiếm từ 1% trọng lượng đến 80% trọng lượng của dạng phân liều, thông thường hơn là từ 5% trọng lượng đến 60% trọng lượng của dạng phân liều. Ngoài dược chất, viên nén thường chứa chất làm rã. Ví dụ về chất làm rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmeloza natri, crospovidon, polyvinylpyrolidon, metyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl xenluloza được thế alkyl thấp, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và natri alginat. Nói chung, chất làm rã có mặt với lượng từ 1% trọng lượng đến 25% trọng lượng, tốt hơn là từ 5% trọng lượng đến 20% trọng lượng của dạng phân liều.

Chất kết dính thường được sử dụng để truyền các tính chất bám dính cho chế phẩm viên nén. Các chất kết dính thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và nhân tạo, polyvinylpyrolidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl metylxenluloza. Viên nén còn có thể chứa chất làm loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat sấy phun, khan và các dạng tương tự), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và canxi phosphat di axit dihydrat.

Viên nén còn có thể tùy ý chứa chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbat 80, và chất làm trượt như silicon dioxit và bột talc. Khi có mặt, chất hoạt động bề mặt thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng của viên nén, và chất làm trượt thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 1% trọng lượng của viên nén.

Viên nén thường chứa chất làm trơn như magie stearat, canxi stearat, kẽm stearat, natri stearyl fumarat, và hỗn hợp của magie stearat với natri lauryl sulfat. Chất làm trơn thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% trọng lượng đến 10% trọng lượng, tốt hơn là từ 0,5% trọng lượng đến 3% trọng lượng của viên nén.

Các thành phần thông thường khác bao gồm chất chống oxy hóa, chất màu, chất tạo hương vị, chất bảo quản và chất che dấu mùi vị.

Viên nén làm ví dụ chứa dược chất với lượng đến 80% trọng lượng, chất kết dính với lượng nằm trong khoảng từ 10% trọng lượng đến 90% trọng lượng, chất làm loãng với lượng nằm trong khoảng từ 0% trọng lượng đến 85% trọng lượng, chất làm rã với lượng nằm trong khoảng từ 2% trọng lượng đến 10% trọng lượng, và chất làm trơn với lượng nằm trong khoảng từ 0,25% trọng lượng đến 10% trọng lượng.

Hỗn hợp tạo viên nén có thể được nén trực tiếp hoặc bằng máy cán để tạo ra viên nén. Theo cách khác, hỗn hợp tạo viên nén hoặc các phần của hỗn hợp có thể được tạo hạt ướt, khô hoặc nóng chảy, đông tụ nóng chảy, hoặc ép đùn trước khi

tạo viên nén. Chế phẩm cuối cùng có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bao hoặc không được bao hoặc được đóng nang.

Chế phẩm viên nén được thảo luận chi tiết trong "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Vol. 1", H. Lieberman and L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Chế phẩm rắn để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, có đích và theo chương trình.

Chế phẩm giải phóng biến đổi thích hợp được mô tả trong patent Mỹ số No. 6,106,864. Chi tiết về các phương pháp giải phóng thích hợp như phân tán năng lượng cao và hạt thẩm thấu và được bao có thể được tìm thấy trong tài liệu Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Việc sử dụng gôm nhai để đạt được sự giải phóng có kiểm soát được mô tả trong WO 00/35298.

Sử dụng ngoài đường tiêu hóa

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào các cơ quan bên trong. Các phương pháp thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, nội tủy mạc, trong thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong cơ và dưới da. Các thiết bị thích hợp để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dụng cụ tiêm dùng kim (kể cả vi kim), dụng cụ tiêm không dùng kim và các kỹ thuật truyền.

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường là dung dịch trong nước và có thể chứa tá dược như muối, carbohydrat và chất đệm (tốt hơn là độ pH nằm trong khoảng từ 3 đến 9), nhưng, trong một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế thích hợp dưới dạng dung dịch vô khuẩn không trong nước hoặc dưới dạng dạng khan để được sử dụng phối hợp với chất dẫn thích hợp như nước vô khuẩn không chứa chất gây sốt.

Việc bào chế chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa trong các điều kiện vô khuẩn, ví dụ bằng cách làm khô đông lạnh, có thể dễ dàng được thực hiện bằng các

sử dụng các phương pháp bào chế chuẩn mà người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này đã biết.

Độ tan của hợp chất theo sáng chế được sử dụng trong quá trình bào chế dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được tăng bằng cách sử dụng các kỹ thuật bào chế thích hợp như sử dụng chất tăng cường độ tan.

Chế phẩm để sử dụng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, có đích và theo chương trình. Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng chất rắn, chất bán rắn, hoặc chất lỏng lưu biến để sử dụng thuốc tác dụng chậm được cấy tạo ra sự giải phóng biến đổi của hoạt chất. Ví dụ về các chế phẩm này bao gồm stent được bao hợp chất và trung thể PGLA.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng khu trú ở da hoặc niêm mạc, đó là, ở da hoặc qua da. Chế phẩm thông thường cho mục đích này bao gồm gel, hydrogel, thuốc xức, dung dịch, kem, pomat đặc, bột mịn, đồ băng bó, bọt, màng, miếng dán trên da, thuốc phiến, thuốc cấy, thuốc dạng xốp, sợi, băng gạc và vi nhũ tương. Vi thể mỡ cũng có thể được sử dụng. Các chất mang thông thường bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazơlin vàng lỏng, vazơlin vàng trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Chất tăng cường độ thấm có thể được sử dụng; ví dụ, xem J Pharm Sci, 88 (10), 955-958, Finnin and Morgan (October 1999). Các phương pháp sử dụng khu trú khác bao gồm phân phối bằng phương pháp điện di, điện di ion, siêu âm, siêu âm phono và tiêm vi kim hoặc không dùng kim (ví dụ Powderject™, Bioject™, v.v.).

Chế phẩm để sử dụng khu trú có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Hợp chất theo sáng chế còn có thể được sử dụng trong mũi hoặc bằng cách xông hít, thường ở dạng bột khô (hoặc một mình, dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, trong hỗn hợp khô với lactoza, hoặc dưới dạng hạt thành phần đã được trộn, ví dụ, được

trộn với phospholipit, như phosphatidylcholin) từ máy xông hít bột khô hoặc dưới dạng phun khí dung từ đồ chứa có gia áp, bơm, máy phun, thiết bị phun mù (tốt hơn là thiết bị phun mù có sử dụng điện-thủy-động lực học để tạo ra sương mù mịn), hoặc máy khí dung, có hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan. Để sử dụng trong mũi, bột có thể chứa chất bám dính sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin.

Đồ chứa có gia áp, bơm, máy phun, thiết bị phun mù hoặc máy khí dung chứa dung dịch hoặc hỗn dịch của hợp chất theo sáng chế chứa, ví dụ, etanol, etanol trong nước, hoặc chất khác thích hợp để giải phóng phân tán, hòa tan hoặc khai triển hoạt chất, chất đẩy làm dung môi và chất hoạt động bề mặt tùy ý, như sorbitan trioleat, axit oleic, hoặc axit oligolactic.

Trước khi sử dụng trong chế phẩm bột khô hoặc hỗn dịch, dược chất được nghiền tới kích thước thích hợp để phân phối bằng cách xông hít (thường nhỏ hơn 5 micron). Kích thước này có thể đạt được bằng các phương pháp tán bột thích hợp bất kỳ, như nghiền phản lực xoắn, nghiền phản lực tầng sôi, xử lý chất lỏng siêu tới hạn để tạo ra hạt nano, đồng nhất hóa ở áp suất cao, hoặc sấy phun.

Viên nang (ví dụ, làm từ gelatin hoặc HPMC), vỉ bấm và hộp để sử dụng trong máy xông hít hoặc máy bơm có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột của hợp chất theo sáng chế, chất nền dạng bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất làm biến đổi tính năng như l-leuxin, manitol, hoặc magie stearat. Lactoza có thể khan hoặc ở dạng monohydrat, tốt hơn là monohydrat. Các tá dược thích hợp khác bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

Chế phẩm dung dịch thích hợp để sử dụng trong thiết bị phun mù sử dụng điện-thủy-động lực học để tạo ra sương mù mịn có thể chứa hợp chất theo sáng chế với lượng từ 1µg đến 20mg mỗi lần kích hoạt và thể tích nhấn có thể thay đổi trong khoảng từ 1µl đến 100µl. Chế phẩm thông thường chứa hợp chất theo sáng chế, propylen glycol, nước vô khuẩn, etanol và natri clorua. Các dung môi khác có thể được sử dụng thay cho propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Chất tạo hương vị thích hợp như như mentol và levomentol, hoặc chất tạo ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri, có thể được thêm vào chế phẩm theo sáng chế được dự định để sử dụng bằng cách xông hít/trong mũi.

Chế phẩm để sử dụng bằng cách xông hít hoặc trong mũi có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc biến đổi, ví dụ, bằng cách sử dụng axit poly(DL-lactic-coglycolic (PGLA). Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Trong trường hợp của dụng cụ xông hít và máy khí dung bột khô, đơn vị liều dùng được xác định nhờ van phân phối lượng đã định. Các đơn vị theo sáng chế thường được chuẩn bị để sử dụng liều đã định hoặc "một lần nhấn" chứa lượng mong muốn của hợp chất theo sáng chế. Liều hằng ngày tổng cộng có thể được sử dụng theo liều đơn hoặc, thông thường hơn là dưới dạng nhiều liều chia nhỏ trong suốt cả ngày.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở trực tràng hoặc âm đạo, ví dụ, ở dạng thuốc đạn, thuốc trứng hoặc dung dịch thụt rửa. Bơ cacao là chất nền dùng cho thuốc đạn thông thường, nhưng các chất khác có thể được sử dụng, nếu thích hợp.

Chế phẩm để sử dụng ở trực tràng/âm đạo có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trực tiếp ở mắt hoặc tai, thông thường ở dạng thuốc nhỏ giọt là dung dịch hoặc hỗn dịch micron hóa trong dung dịch nước mối đẳng trương có độ pH được điều chỉnh và vô khuẩn. Các chế phẩm khác thích hợp để sử dụng ở mắt và tai bao gồm pomat đặc, thuốc cấy có thể thoái biến sinh học (ví dụ gel xốp hấp thu được, colagen) và không thoái biến sinh học (ví dụ silicon), thuốc phiến, kính áp tròng và hệ hạt hoặc có nhiều lỗ rỗng, như niosome hoặc vi thể mỡ. Polyme như axit polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinylic, axit hyaluronic, polyme xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc metyl xenluloza, hoặc

polyme heteropolysacarit, ví dụ, gôm gelan, có thể được sử dụng cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các chế phẩm này còn có thể được phân phối bằng cách điện di ion.

Các chế phẩm để sử dụng ở mắt/tai có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc biến đổi. Chế phẩm giải phóng biến đổi bao gồm giải phóng chậm, kéo dài, theo nhịp, có kiểm soát, có đích hoặc theo chương trình.

Các kỹ thuật khác

Hợp chất theo sáng chế có thể được phối hợp với các thực thể đại phân tử tan, như xyclodextrin và dẫn xuất thích hợp của nó hoặc polyme chứa polyetylen glycol, để cải thiện độ tan, tốc độ hòa tan, che giấu vị giác, độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định của nó để sử dụng theo phương thức sử dụng bất kỳ.

Phức chất dược chất-xyclodextrin, ví dụ, được phát hiện, nói chung là hữu ích đối với hầu hết các dạng phân liều và phương thức sử dụng. Cả phức chất thành phần lồng nhau và thành phần không lồng nhau có thể được sử dụng. Dưới dạng một phương pháp khác tạo phức với dược chất, xyclodextrin có thể được sử dụng dưới dạng chất phụ gia phụ trợ, nghĩa là dưới dạng chất mang, chất làm loãng hoặc chất hòa tan. Thường được sử dụng nhất cho mục đích này là alpha-, beta- và gama-xyclodextrin, ví dụ có thể được tìm thấy trong các công bố đơn PCT số WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148.

Liều lượng

Lượng hợp chất hoạt tính được sử dụng sẽ phụ thuộc vào đối tượng được điều trị, mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc tình trạng, định mức sử dụng, sự sắp đặt của hợp chất và sự thận trọng của thày thuốc kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu thường nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100mg/kg thể trọng mỗi ngày, tốt hơn là từ 0,01 đến 35mg/kg/ngày, theo liều đơn hoặc liều chia. Đối với người có trọng lượng 70kg, liều lượng này có thể nằm trong khoảng từ 0,07 đến 7000mg/ngày, tốt hơn là từ 0,7 đến 2500mg/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều lượng dưới giới hạn thấp của khoảng nêu trên có thể là thích hợp hơn, trong khi đó trong các trường hợp khác các liều lượng cao hơn nữa có thể được sử dụng mà không gây ra tác dụng phụ

có hại bất kỳ, với liều lượng lớn hơn như vậy thường được chia thành một số liều lượng nhỏ hơn để sử dụng trong suốt cả ngày.

Bộ kit gồm nhiều phần

Do người sử dụng có thể cần phối hợp hợp chất hoạt tính, ví dụ, cho mục đích điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh cụ thể, thuộc lĩnh vực của sáng chế là hai hoặc nhiều dược phẩm, ít nhất một dược phẩm trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế, có thể được phối hợp thuận tiện ở dạng bộ kit thích hợp để đồng sử dụng các dược phẩm. Do đó, bộ kit theo sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng rẽ, ít nhất một trong số chúng chứa hợp chất theo sáng chế, và phương tiện để giữ riêng rẽ các dược phẩm này, như đồ chứa, chai chia nhỏ hoặc túi thiếc chia nhỏ. Ví dụ về bộ kit như vậy là vỉ bấm được sử dụng để bao gói viên nén, viên nang và các dạng tương tự.

Bộ kit theo sáng chế là đặc biệt thích hợp để sử dụng các dạng phân liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để sử dụng các dược phẩm riêng rẽ ở các khoảng liều lượng khác nhau, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng rẽ với một dược phẩm khác. Để hỗ trợ sự tuân thủ, bộ kit thường chứa bản hướng dẫn sử dụng và có thể được cung cấp bản hỗ trợ trí nhớ.

Liệu pháp phối hợp

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "liệu pháp phối hợp" được dùng để chỉ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với ít nhất một dược phẩm hoặc tác nhân y học bổ sung (ví dụ, chất chống ung thư), hoặc liên tiếp hoặc đồng thời.

Như nêu trên, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng phối hợp với một hoặc nhiều chất chống ung thư khác được mô tả dưới đây. Khi liệu pháp phối hợp được sử dụng, một hoặc nhiều chất chống ung thư khác có thể được sử dụng liên tiếp hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, chất chống ung thư bổ sung được sử dụng cho động vật có vú (ví dụ, người) trước khi sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo phương án khác, chất chống ung thư bổ sung được sử dụng cho động vật có vú sau khi sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo phương án

khác, chất chống ung thư bổ sung được sử dụng cho động vật có vú (ví dụ, người) đồng thời với việc sử dụng hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm để điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường ở động vật có vú, bao gồm người, trong đó dược phẩm này chứa một lượng hợp chất theo sáng chế, như được xác định trên đây (bao gồm hydrat, solvat và các dạng đa hình của hợp chất này hoặc muối dược dụng của nó), phối hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất chống tạo mạch và chất ức chế tải nạp tín hiệu và chất mang dược dụng, trong đó lượng hoạt chất và chất chống ung thư phối hợp khi dùng chung có tác dụng điều trị để điều trị tình trạng phát triển tế bào bất thường nêu trên.

Theo một phương án của sáng chế chất chống ung thư được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm đã mô tả ở đây là chất chống tạo mạch (ví dụ, chất có tác dụng ngăn cản khối u phát triển từ các mạch máu mới). Ví dụ về chất chống tạo mạch bao gồm ví dụ chất ức chế VEGF, chất ức chế VEGFR, chất ức chế TIE-2, chất ức chế PDGFR, chất ức chế angiopoetin, chất ức chế PKCβ, chất ức chế COX-2 (xyclooxygenaza II), integrin (alpha-v/beta-3), chất ức chế MMP-2 (matrix-metaloprotienaza 2), và chất ức chế MMP-9 (matrix-metaloprotienaza 9).

Chất chống tạo mạch được ưu tiên bao gồm sunitinib (Sutent™), bevaxizumab (Avastin™), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer), và AG 13958 (Pfizer).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (Nexavar™), pegaptanib octanatri (Macugen™), vandetanib (Zactima™), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (Lucentis™), Neovastat™ (AE 941), tetrathiomolybdata (Coprexa™), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352), và CP-868,596 (Pfizer).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm enzastaurin (LY 317615), midostaurin (CGP 41251), perifosin (KRX 0401), teprenon (Selbex™) và UCN 01 (Kyowa Hakko).

Ví dụ khác về chất chống tạo mạch mà có thể được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm đã mô tả ở đây bao gồm celecoxib (Celebrex™), parecoxib (Dynastat™), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (Preige™), valdecoxib (Bextra™), rofecoxib (Vioxx™), iguratimod (*Careram*™), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) và etoricoxib (Arcoxia™).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm exisulind (Aptosyn™), salsalat (Amigesic™), diflunisal (Dolobid™), ibuprofen (Motrin™), ketoprofen (Orudis™), nabumeton (Relafen™), piroxicam (Feldene™), naproxen (Aleve™, Naprosyn™), diclofenac (Voltaren™), indomethaxin (Indocin™), sulindac (Clinoril™), tolmetin (Tolectin™), etodolac (Lodine™), ketorolac (Toradol™), và oxaprozin (Daypro™).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm ABT 510 (Abbott), apratastat (TMI 005), AZD 8955 (AstraZeneca), inxyclinit (Metastat™), và PCK 3145 (Procyon).

Chất chống tạo mạch khác bao gồm axitretin (Neotigason™), plitidepsin (aplidine™), xilengtit (EMD 121974), combretastatin A4 (CA4P), fenretinit (*4 HPR)*, halofuginon (Tempostatin™), Panzem™ (2-metoxyestradiol), PF-03446962 (Pfizer), rebimastat *(BMS 275291),* catumaxomab (Removab™), lenalidomit (Revlimid™), squalamin (EVIZON™), thalidomit (Thalomid™), Ukrain™ (NSC 631570), Vitaxin™ (MEDI 522), và axit zoledronic (Zometa™).

Theo phương án khác, chất chống ung thư là chất ức chế tải nạp tín hiệu (ví dụ, ức chế theo cách trong đó các phân tử điều hòa chi phối các quá trình phát triển, biệt hóa và sống sót cơ bản của tế bào diễn ra trong tế bào). Chất ức chế tải nạp tín hiệu bao gồm các phân tử nhỏ, kháng thể, và phân tử đối nghĩa. Chất ức chế tải nạp tín hiệu bao gồm ví dụ chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza hoặc chất ức chế serin/threonin kinaza) và chất ức chế chu trình tế bào. Chất ức chế tải nạp tín hiệu cụ thể hơn bao gồm, ví dụ, chất ức chế farnesyl protein transferaza,

chất ức chế EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, chất ức chế IGF1R, MEK, chất ức chế c-Kit, chất ức chế FLT-3, chất ức chế K-Ras, chất ức chế PI3 kinaza, chất ức chế JAK, chất ức chế STAT, chất ức chế Raf kinaza, chất ức chế Akt, chất ức chế mTOR, chất ức chế P70S6 kinaza, chất ức chế con đường WNT và chất được gọi là chất ức chế kinaza có nhiều đích.

Chất ức chế tải nạp tín hiệu được ưu tiên bao gồm gefitinib (Iressa™), xetuximab (Erbitux™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), và PD325901 (Pfizer).

Ví dụ khác về chất ức chế tải nạp tín hiệu có thể được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế và dược phẩm đã mô tả ở đây bao gồm BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim), và Cervene™ (TP 38).

Ví dụ khác về chất ức chế tải nạp tín hiệu bao gồm PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosin (Miltefosin™), BMS 599626 (Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvenge™), NeuVax™ (vaxin ung thư E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569), và pertuzumab (Omnitarg™).

Ví dụ khác về chất ức chế tải nạp tín hiệu bao gồm ARRY 142886 (Array Biopharm), everolimus (Certican™), zotarolimus (Endeavor™), temsirolimus (Torisel™), AP 23573 (ARIAD), và VX 680 (Vertex).

Ngoài ra, chất ức chế tải nạp tín hiệu khác bao gồm XL 647 (Exelixis), sorafenib (Nexavar™), LE-AON (Georgetown University), và GI-4000 (Globelmmune).

Chất ức chế tải nạp tín hiệu khác bao gồm ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E

7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer), và AG 024322 (Pfizer).

Sáng chế còn mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với chất chống ung thư cổ điển. Chất chống ung thư cổ điển bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều biến hormon như chất chủ vận hormon, kháng hormon, androgen, chất đối kháng androgen và chất điều trị kháng estrogen, chất ức chế histon deaxetylaza (HDAC), chất làm câm gen hoặc chất hoạt hóa gen, ribonucleaza, proteosomic, chất ức chế topoisomeraza I, dẫn xuất camptotexin, chất ức chế topoisomeraza II, chất alkyl hóa, chất kháng chuyển hóa, chất ức chế poly(ADP-riboza) polymeraza-1 (PARP-1), chất ức chế vi quản, chất kháng sinh, chất ức chế thể thoi có nguồn gốc thực vật, hợp chất phối trí platin, chất trị liệu gen, oligonucleotit đối nghĩa, chất hướng đích mạch (VTA: vascular targeting agent), và statin.

Ví dụ về chất chống ung thư cổ điển được sử dụng trong liệu pháp phối hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucocorticoit, như dexametason, prednison, prednisolon, metylprednisolon, hydrocortison, và progestin như medroxyprogesteon, megestrol axetat (Megace), mifepriston (RU-486), chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (SERM: Selective Estrogen Receptor Modulator; như tamoxifen, raloxifen, lasofoxifen, afimoxifen, arzoxifen, bazedoxifen, fispemifen, ormeloxifen, ospemifen, tesmilifen, toremifen, trilostan và CHF 4227 (Cheisi)), chất điều hòa giảm thụ thể estrogen chọn lọc (SERD: Selective Estrogen-Receptor Downregulator; như fulvestrant), exemestan (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestan, fadrozol, letrozol (Femara), hormon giải phóng gonadotropin (GnRH: gonadotropin-releasing hormone; còn thường gọi là chất chủ vận hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể [LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone]) như buserelin (Suprefact), goserelin (Zoladex), leuprorelin (Lupron), và triptorelin (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamit (Casodex), xyproteron, flutamit (Eulexin), megestrol, nilutamit (Nilandron), và osateron, dutasterit, epristerit, finasterit, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelin,

leuprorelin, triptorelin, bicalutamidte, tamoxifen, exemestan, anastrozol, fadrozol, formestan, letrozol, và tổ hợp của chúng.

Ví dụ khác về chất chống ung thư cổ điển được sử dụng phối hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit suberolanilit hydroxamic (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipeptit (FR901228 hoặc FK228), G2M-777, MS-275, pivaloyloxymetyl butyrat và PXD-101; Onconaza (ranpirnaza), PS-341 (MLN-341), Velcat (bortezomib), 9-aminocamptotexin, belotecan, BN-80915 (Roche), camptotexin, diflomotecan, edotecarin, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hydroxycamptotexin, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptotexin, 10-hydroxycamptotexin, 9-aminocamptotexin, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubixin, adriamyxin, amonafit, amrubixin, annamyxin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitruxin, epirubixin, etoposit, idarubixin, galarubixin, hydroxycarbamit, nemorubixin, novantron (mitoxantron), pirarubixin, pixantron, procarbazin, rebeccamyxin, sobuzoxan, tafluposit, valrubixin, Zinecard (dexrazoxan), mù tạc nitơ N-oxit, xyclophosphamit, AMD-473, altretamin, AP-5280, apaziquon, brostallixin, bendamustin, busulfan, carboquon, carmustin, chlorambuxil, dacarbazin, estramustin, fotemustin, glufosfamit, ifosfamit, KW-2170, lomustin, mafosfamit, mechloretamin, melphalan, mitobronitol, mitolactol, mitomyxin C, mitoxatron, nimustin, ranimustin, temozolomit, thiotepa, và hợp chất alkyl hóa phối trí platin như xisplatin, paraplatin (carboplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Eloxatin (oxaliplatin, Sanofi), streptozoxin, satrplatin, và tổ hợp của chúng.

Sáng chế mô tả ở đây việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với chất ức chế dihydrofolat reductaza (như metotrexat và NeuTrexin (trimetresat glucuronat)), chất đối kháng purin (như 6-mercaptopurin ribosit, mercaptopurin, 6-thioguanin, cladribin, clofarabin (Clolar), fludarabin, nelarabin, và raltitrexed), chất đối kháng pyrimidin (như 5-flouraxil (5-FU), Alimta (premetrexed dinatri, LY231514, MTA), capexitabin (Xeloda™), xytosin arabinosit, Gemzar™ (gemxitabin, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel hoặc Uforal và bao gồm tổ hợp TS-1 của tegafur, gimestat và

otostat), doxifluridin, carmofur, xytarabin (bao gồm ocfosfat, phosphat stearat, dạng giải phóng kéo dài và vi thể mỡ), enoxitabin, 5-azaxitidin (Vidaza), dexitabin, và etynylxytidin) và chất kháng chuyển hóa khác như eflornithin, hydroxyure, leuxovorin, nolatrexed (Thymitaq), triapin, trimetrexat, axit N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-metyl-4-oxoquinazolin-6-ylmetyl)-N-metylamino]-2-thenoyl)-L-glutamic, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) và GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) và tổ hợp của chúng.

Ví dụ khác về chất gây độc tế bào chống ung thư cổ điển được sử dụng trong liệu pháp phối hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Abraxan (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunin (Bristol- Myers Squibb Company), actinomyxin D, bleomyxin, mitomyxin C, neocarzinostatin (Zinostatin), vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin (Navelbine), doxetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (bao gồm Taxoprexin, một chất liên hợp DHA/paciltaxel), xisplatin, carboplatin, Nedaplatin, oxaliplatin (Eloxatin), Satraplatin, Camptosar, capexitabin (Xeloda), oxaliplatin (Eloxatin), Taxotere alitretinoin, Canfosfamit (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), axit ibandronic, L-asparaginaza, pegaspargaza (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™ - liệu pháp bức xạ)), bexaroten (Targretin™), Tesmilifen (DPPE – tăng cường hiệu lực của chất gây độc tế bào)), Theratope™ (Biomira), Tretinoin (Vesanoid™), tirapazamin (Trizaone™), motexafin gadolini (Xcytrin™) Cotara™ (mAb), và NBI-3001 (Liệu pháp Protox), polyglutamat-paclitaxel (Xyotax™) và tổ hợp của chúng.

Ví dụ về chất chống ung thư cổ điển được sử dụng trong liệu pháp phối hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý cùng với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, hợp chất biểu hiện TNFalpha đáp ứng với liệu pháp tia xạ), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatin (Lipitor, Pfizer Inc.), Provastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc.),

Simvastatin (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niaxin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib, và tổ hợp của chúng.

Sáng chế còn đề cập đến ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư vú ở người cần điều trị, bao gồm bước cho người cần điều trị sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, phối hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm trastuzumab, tamoxifen, docetaxel, paclitaxel, capexitabin, gemxitabin, vinorelbin, exemestan, letrozol và anastrozol.

Sáng chế còn mô tả ở đây phương pháp điều trị bệnh ung thư kết trực tràng ở động vật có vú, như người, cần điều trị, bằng cách sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, phối hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất chống ung thư. Ví dụ về chất chống ung thư cụ thể bao gồm các chất thường được sử dụng trong liệu pháp hóa học phụ trợ, như FOLFOX, hỗn hợp của 5-flouraxil (5-FU) hoặc capexitabin (Xeloda), leucovorin và oxaliplatin (Eloxatin). Ví dụ khác về chất chống ung thư cụ thể bao gồm các chất thường được sử dụng trong liệu pháp hóa học đối với bệnh di căn, như FOLFOX hoặc FOLFOX phối hợp với bevaxizumab (Avastin); và FOLFIRI, hỗn hợp của 5-FU hoặc capexitabin, leucovorin và irinotecan (Camptosar). Các ví dụ khác bao gồm 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), aplidin (plitidepsin, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacillus Calmette-Guerin (BCG), bevaxizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansin, capexitabin (Xeloda), cetuximab (Erbitux), clofarabin (Clofarex), CMD-193, combretastatin, Cotara, CT-2106, CV-247, dexitabin (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarin, EMD-273066, enzastaurin (LY-317615) epothilon B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopyridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilon, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR[1]), MBT-0206, MEDI-522 (Abregrin), Mitomyxin, MK-0457 (VX-680), MLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-

1042), oxaliplatin (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1), selixiclib, SN-38 liposom, Natri stibogluconat (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetrathiomolybdat, thalomit, TLK-286 (Telcyta), topotecan (Hycamtin), trabectedin (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1, và ZYC300, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất chống ung thư phối hợp là có tác dụng điều trị bệnh ung thư kết trực tràng.

Sáng chế còn đề cập đến ở đây phương pháp điều trị caxinom tế bào thận ở người cần điều trị, bao gồm bước cho người cần điều trị sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, phối hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm axitinib (AG 13736), capexitabin (Xeloda), interferon alpha, interleukin-2, bevaxizumab (Avastin), gemcitabine (Gemzar), thalidomit, xetuximab (Erbitux), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib và Gleevec, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất chống ung thư phối hợp là có tác dụng điều trị caxinom tế bào thận.

Sáng chế còn đề cập đến ở đây phương pháp điều trị u melanin ở người cần điều trị, bao gồm bước cho người cần điều trị sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, phối hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất chống ung thư được chọn từ nhóm bao gồm interferon alpha, interleukin-2, temozolomit (Temodar), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazin (DTIC), carmustin (còn được gọi là BCNU), Xisplatin, vinblastin, tamoxifen, PD-325,901, axitinib (AG 13736), bevaxizumab (Avastin), thalidomit, sorafanib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib và Gleevec, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất chống ung thư phối hợp là có tác dụng điều trị u melanin.

Sáng chế còn đề cập đến ở đây phương pháp điều trị ung thư phổi ở người cần điều trị, bao gồm bước cho người cần điều trị sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, phối hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất chống ung thư

được chọn từ nhóm bao gồm capexitabin (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevaxizumab (Avastin), gemxitabin (Gemzar), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, premetrexed dinatri (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbin, Irinotecan, Etoposit, Vinblastin, sunitinib (Sutent™), và Paraplatin (carboplatin), trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng hất chống ung thư phối hợp là có tác dụng điều trị bệnh ung thư phổi.

Phương pháp tổng hợp

Hợp chất theo sáng chế được điều chế theo các quy trình lấy ví dụ được đề xuất ở đây và các biến thể của chúng là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này. Nhiều cách đã được chứng minh để tạo ra các hợp chất lactam ngưng tụ khác nhau. Một cách chung để điều chế hợp chất theo sáng chế liên quan đến việc mở rộng vòng oxim 5 cạnh để tạo ra vòng lactam 6 cạnh nhờ sự sắp xếp lại Beckman (Phương pháp A). Tương tự, vòng oxim 6 cạnh có thể được mở rộng để tạo ra vòng lactam 7 cạnh. Nhóm chức bổ sung vào tiền chất lactam có thể được biến đổi theo các phương pháp tạo nhóm chức thông thường, như bước kết hợp. Theo cách khác, nhóm thế cần thiết có thể được đưa lên vòng thơm ngưng tụ với lactam trước khi mở rộng vòng (ví dụ, Phương pháp C). Không tính đến thứ tự các bước, gốc pyridinon có thể được đưa vào bằng cách alkyl hóa nguyên tử nitơ trong lactam trong các điều kiện chuẩn. Theo một số phương án, có thể cần thiết biến đổi nhóm thế trên vòng thơm ngưng tụ sau khi đưa vào nhóm pyridinon (ví dụ, Phương pháp B và D).

Các phương pháp khác để điều chế chất ban đầu lactam ngưng tụ liên quan đến sự sắp xếp lại quinolin hoặc isoquinolin N-oxit vào vòng lactam không no tương ứng (ví dụ, Phương pháp E và I). Việc khử, ví dụ, bằng cách hydro hóa, tạo ra lactam được thế, mà có thể được biến đổi để đưa vào gốc pyridinon và nhóm chức cần thiết lên vòng thơm ngưng tụ như trước đó. Trong một số trường hợp, có thể muốn đưa nhóm chức phản ứng, như aryl halogenua hoặc triflat lên vòng thơm ngưng tụ. Các nhóm này có thể được sử dụng dưới dạng nhóm chức điều khiển nhiều phản ứng kết hợp khác nhau để đưa nhóm thế bổ sung vào.

Ví dụ, theo Phương pháp F, sự sắp xếp lại Curtius của hợp chất trung gian axyl azit đưa vào nhóm chức amin được bảo vệ Boc. Nhóm này có thể được sử dụng trong các phản ứng kết hợp, ví dụ, với hợp chất cacbonyl hoạt hóa thành sản phẩm được axyl hóa. Nhóm aryl amino đã được loại nhóm bảo vệ còn có thể được chuyển hóa thành nhiều nhóm chức khác qua trung gian ion aryl diazoni. Ví dụ, tạo ra ion diazoni bằng cách sử dụng $NaNO_2$ với sự có mặt của CuBr tạo ra hợp chất trung gian aryl bromua (Phương pháp F). Phản ứng của ion diazoni với muối đồng khác, ví dụ, CuCl hoặc CuCN, được cho là tương ứng tạo ra nhóm thế clo hoặc xyano. Ion diazoni còn có thể được chuyển hóa thành iodua hoặc florua bằng phản ứng với KI hoặc HBF_4, hoặc thành phenol bằng phản ứng với H_2O và axit mạnh, như H_2SO_4 ở nhiệt độ gia tăng. Theo phương pháp khác, aryl halogenua có thể được đưa vào bằng cách sử dụng các điều kiện halogen hóa đã biết. Theo Phương pháp L, aryl bromua được đưa vào bằng phản ứng của hợp chất trung gian phenol với NBS. Phụ thuộc vào nhóm chức khác có mặt, việc halogen hóa nhân thơm có thể được thực hiện bằng cách sử dụng các nguồn halogen ái điện tử khác nhau (ví dụ, Br_2, I_2, Cl_2, NBS, NIS, NCS), hoặc nhờ quá trình halogen hóa Friedel-Crafts, v.v..

Hợp chất trung gian aryl halogenua có thể được sử dụng để liên kết ngang bằng cách sử dụng các phản ứng qua trung gian kim loại khác nhau. Như được thể hiện trong Phương pháp F và P, phương pháp kết hợp Suzuki với axit aryl boronic hoặc aryl boronic este có thể được sử dụng để tạo ra liên kết aryl-aryl. Tương tự, aryl bromua có thể được sử dụng trong nhiều phản ứng liên kết ngang khác nhau, như phản ứng Stille hoặc Sonigashara. Trong một số trường hợp, aryl halogenua có thể được đưa vào trong chất ban đầu gốc (ví dụ, Phương pháp I), và có thể được sử dụng trong các phản ứng tương tự.

Các nhóm chức phản ứng khác trên vòng aryl ngưng tụ có thể được biến đổi bằng cách chuyển đổi nhóm chức chuẩn. Ví dụ, nhóm thế este có thể được hydro hóa và kết hợp với amin, như được thể hiện trong Phương pháp G. Theo cách khác, este hoặc axit có thể được khử thành rượu, hoặc chuyển hóa thành xeton hoặc aldehyt. Các nhóm này, bản thân chúng, có thể trải qua các biến đổi khác nữa. Ví

dụ, hợp chất trung gian rượu có thể được alkyl hóa để tạo ra nhóm alkyoxy hoặc benzyloxy. Rượu còn có thể được chuyển hóa thành nhóm rời chuyển (ví dụ, mesylat, tosylat, halogenua) mà có thể thay thế bằng các chất ái nhân như amin, thiol, alkoxit, phenoxit và các chất tương tự, hoặc tham gia phản ứng Mitsunobu hoặc các phản ứng khác, làm tăng đáng kể tính đa dạng của các nhóm có thể được đưa vào. Tương tự, xeton hoặc aldehyt có thể được tham gia phản ứng cộng ái nhân, alkyl hóa khử và các phản ứng tương tự.

Các cách khác để tạo ra lactam ngưng tụ được đề xuất trong Phương pháp H và J. Trong mỗi trường hợp, nhóm alkylamino đã được che chắn có chiều dài thích hợp được thiết lập trên nguyên tử cacbon ortho ở carboxylat este trên vòng aryl. Việc loại nhóm bảo vệ của nhóm amin và este cho phép đóng vòng nội phân tử để tạo ra lactam ngưng tụ. Tương tự, theo Phương pháp U, vòng lactam 5 cạnh được tạo ra bằng cách N-alkyl hóa 2-(bromometyl)-benzoat este bằng pyridin-2(1H)-on được thế aminometyl thích hợp bằng cách lactam hóa. Theo Phương pháp V, vòng lactam được tạo ra bằng cách khử 2-xyanometyl-benzoat este để tạo ra 2-aminometyl-benzoat este, giống như trải qua quá trình lactam hóa.

Nhiều cách tổng hợp khác được đề xuất để điều chế hợp chất benzoxazepin, bao gồm, ví dụ, tạo ra liên kết cacbon-oxy hoặc cacbon-nitơ. Theo Phương pháp K, sự đóng vòng Mitsunobu nội phân tử được sử dụng để tạo ra vòng oxazepin bằng cách thiết lập liên kết giữa nguyên tử oxy trong phenol và rượu được hoạt hóa nhóm rời chuyển. Theo Phương pháp L và M, liên kết amit trong lactam được tạo ra bằng phản ứng của amin được tạo dẫn xuất với axit benzoic hoạt hóa. Theo Phương pháp N và Q, vòng oxazepin được tạo ra bằng cách đóng vòng có xúc tác bazơ của hợp chất trung gian N-hydroxyetyl flobenzamit. Phương pháp O tạo ra một cách khác nữa liên quan đến sự lactam hóa được xúc tác bởi axit Lewis của amin bậc hai lên benzoat. Theo Phương pháp R, vòng oxazepin được tạo ra bằng cách lactam hóa được xúc tác bằng bazơ của vòng thơm mang carboxylat ortho được thế bởi 2-aminoetoxy. Hợp chất này có thể được chức hóa, ví dụ, bằng phương pháp kết hợp Suzuki (Phương pháp P), hoặc tương tự theo các phương pháp tạo nhóm chức đã được mô tả ở đây.

Theo một số phương pháp, hợp chất trung gian lactam thích hợp có thể dễ dàng được điều chế, và có thể được biến đổi để đưa vào nhóm thế thích hợp (ví dụ, Phương pháp S, T và W). Cụ thể là, nguyên tử nitơ của lactam có thể được biến đổi bằng cách N-alkyl hóa bằng pyridin-2(1H)-on được bảo vệ thích hợp, như 2-benzyloxy-3-clometyl-4,6-dimetyl-pyridin, mà có thể được loại nhóm bảo vệ để tạo ra pyridin-2(1H)-on được thế.

Các phương pháp này và khác được minh họa trong quá trình điều chế nêu trong các ví dụ ở đây. Sẽ được hiểu bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực này là việc lựa chọn hợp chất ban đầu và thứ tự cụ thể của các bước, ví dụ, bao gồm, tạo ra vòng lactam, đưa các nhóm thế khác nhau lên lactam ngưng tụ hoặc tiền chất của chúng và đưa vào gốc pyridinon, có thể thay đổi bằng cách chọn lọc các phương pháp tổng hợp thích hợp.

Các ví dụ tổng hợp được đưa ra trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế và trong các Bảng 1 và 2 dưới đây. Giá trị EZH2 IC_{50} (μM) đối với WT EZH2 và Y641N EZH2 đột biến được thể hiện trong Bảng 3 đối với hợp chất làm ví dụ theo sáng chế.

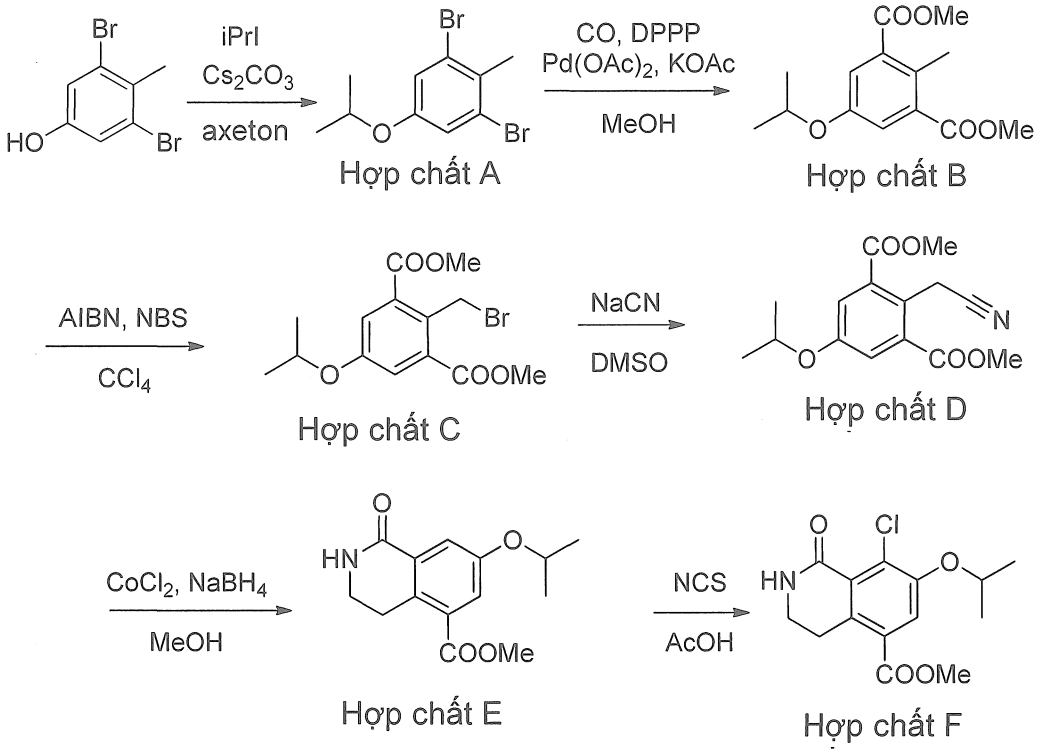
Các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế: "Ac" nghĩa là axetyl, "AcO" hoặc "OAc" nghĩa là axetoxy, "Ac_2O" nghĩa là anhydrit axetic, "ACN" hoặc "MeCN" nghĩa là axetonitril, "AIBN" nghĩa là azobisisobutyronitril, "BOC", "Boc" hoặc "boc" nghĩa là N-tert-butoxycacbonyl, "Bn" nghĩa là benzyl, "BPO" nghĩa là dibenzoyl peroxit, "Bu" nghĩa là butyl, "iBu" nghĩa là isobutyl, "sBu" nghĩa là sec-butyl, "tBu" nghĩa là tert-butyl, "tBuOK" hoặc "KOtBu" nghĩa là kali tert-butoxit, "CDI" nghĩa là cacbonyldiimidazol, "DCM" (CH_2Cl_2) nghĩa là metylen clorua, "DEAD" nghĩa là dietyl azodicarboxylat, "DIAD" nghĩa là diisopropyl azodicarboxylat, "DIPEA" hoặc "DIEA" nghĩa là diisopropyl etyl amin, "DBU" nghĩa là 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en, "DIBAL-H" nghĩa là diisobutyl nhôm hydrua, "DMA" nghĩa là N,N-dimetylaxetamit, "DMAP" nghĩa là 4-dimetylaminopyridin, "DME" nghĩa là dimetoxyetan, "DMF" nghĩa là N-N-dimetyl formamit, "DMS" nghĩa là dimetylsulfit, "DMSO" nghĩa là dimetylsulfoxit, "dppf" nghĩa là

(diphenylphosphino)feroxen, "DPPP" nghĩa là 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, "Et" nghĩa là etyl, "EtOAc" nghĩa là etyl axetat, "EtOH" nghĩa là etanol, "HATU" nghĩa là 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat, "HOAc" of "AcOH" nghĩa là axit axetic, "i-Pr" hoặc "^{i}Pr" nghĩa là isopropyl, "IPA" nghĩa là rượu isopropylic, "KHMDS" nghĩa là kali hexametyldisilazit (kali bis(trimetylsilyl)amit), "LiHMDS" nghĩa là lithi hexametyldisilazit (lithi bis(trimetylsilyl)amit), "mCPBA" nghĩa là axit meta-cloperoxy-benzoic, "Me" nghĩa là metyl, "MeOH" nghĩa là metanol, "Ms" nghĩa là metansulfonat (thường được gọi là "mesylat"), "MTBE" nghĩa là metyl t-butyl ete, "NBS" nghĩa là N-bromosucxinimit, "NCS" nghĩa là N-closucxinimit, "NIS" nghĩa là N-iodosucxinimit, "NMM" nghĩa là N-metylmorpholin, "NMP" nghĩa là 1-metyl 2-pyrolidinon, "Ph" nghĩa là phenyl, "RuPhos" nghĩa là 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-diisopropoxybiphenyl, "Selectfluor" nghĩa là clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetraflo-borat), "TEA" nghĩa là trietyl amin, "TFA" nghĩa là axit trifloaxetic, "Tf" nghĩa là triflometansulfonat (thường được gọi là "triflat"), "THF" nghĩa là tetrahydrofuran, "TMS" nghĩa là trimetylsilyl, "TMSA" nghĩa là trimetylsilylazit, "TsCl" nghĩa là toluensulfonyl clorua (thường được gọi là "tosylat"), "SFC" nghĩa là sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography), "TLC" nghĩa là sắc ký lớp mỏng (thin layer chromatography), "Rf" nghĩa là hệ số lưu, "~" nghĩa là xấp xỉ, "rt" nghĩa là nhiệt độ trong phòng, "h" là giờ, "min" là phút, "eq." là đương lượng.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Điều chế và tổng hợp hợp chất trung gian

Hợp chất F: Metyl 8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat



Hỗn hợp bao gồm 3,5-dibrom-4-metyl-phenol (11,2g, 42,1mmol), 2-iodopropan (8,50ml, 85,0mmol), kali cacbonat (17,5g, 126mmol), và DMF khan (100ml) được khấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa ete (300ml) và nước (300ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 x 300ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 1,3-dibrom-5-isopropoxy-2-metyl-benzen (hợp chất A, 12,8g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu.

Dung dịch chứa 1,3-dibrom-5-isopropoxy-2-metyl-benzen (hợp chất A, 12,8g, 41,6mmol) trong MeOH (250ml) trong bình cao áp Parr dung tích 500ml được bổ sung KOAc (20,0g, 204mmol), DPPP (1,25g, 3,03mmol), và $Pd(OAc)_2$ (532mg, 2,38mmol). Bình cao áp được đậy kín, làm sạch bằng nitơ (3x) và CO (4x), điền đầy bằng CO (160psi (1103kPa)), và gia nhiệt ở 100°C. Áp suất bên trong tăng đến 190-200psi (1310-1378kPa) khi gia nhiệt. Sau khi gia nhiệt ở 100°C qua đêm, hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Bình phản ứng được thông hơi, và làm sạch bằng nitơ (2x). Chất kết tủa được lọc qua đệm CELITE® và rửa bằng MeOH. Sau khi cô trong chân không, cặn tạo ra được phân bố giữa etyl axetat (300ml) và nước (300ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (1 x 300ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra

dimetyl este của axit 5-isopropoxy-2-metyl-isophthalic (hợp chất B, 10,9g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu.

Dung dịch chứa dimetyl este của axit 5-isopropoxy-2-metyl-isophthalic (hợp chất B, 14,5g, 54,5mmol) trong CCl_4 (250ml) được bổ sung NBS (11,2g, 60,0mmol). Sau khi khuấy hỗn hợp ở 85°C trong 5 phút, AIBN (2,69g, 16,4mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khấy ở 85°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh trong chậu nước đá và chất kết tủa được lọc và bỏ đi. Phần lọc tạo ra được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-40%, EtOAc/heptan) để tạo ra dimetyl este của axit 2-bromometyl-5-isopropoxy-isophthalic (hợp chất C, 17,5g, hiệu suất 93%) dưới dạng dầu trong suốt, dầu này hóa rắn khi để yên.

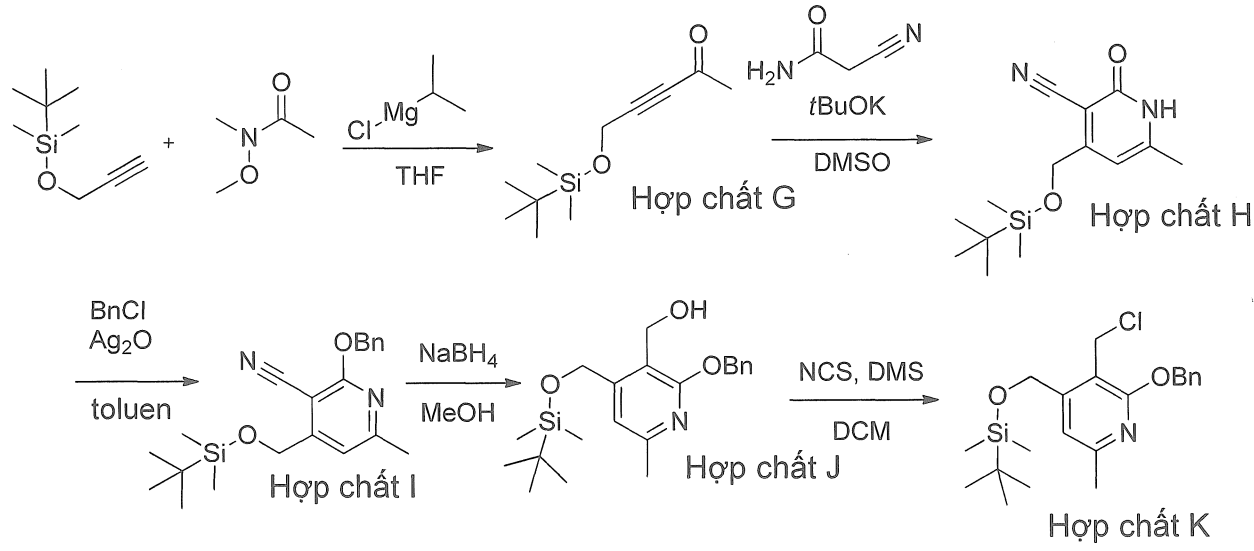
Dung dịch chứa dimetyl este của axit 2-bromometyl-5-isopropoxy-isophthalic (hợp chất C, 17,4g, 50,5mmol) trong DMSO (200ml) được bổ sung NaCN (3,71g, 75,7mmol) trong H_2O (20ml). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (500ml), và chiết bằng etyl axetat (2 x 300ml). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (1 x 300ml), làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-40%, EtOAc/heptan) để tạo ra dimetyl 2-(xyanometyl)-5-(propan-2-yloxy)benzen-1,3-dicarboxylat (hợp chất D, 12,8g, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu trong suốt, dầu này hóa rắn khi để yên.

Dimetyl 2-(xyanometyl)-5-(propan-2-yloxy)benzen-1,3-dicarboxylat (hợp chất D, 1,04g, 3,57mmol) và coban (II) clorua hexahydrat (2,56g, 10,7mmol) được hòa tan trong MeOH (60ml) và làm lạnh trong chậu nước đá. $NaBH_4$ (853mg, 21,4mmol) được thêm vào từng phần và hỗn hợp phản ứng được khấy ở 0°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung NH_4Cl (bão hòa trong nước, 25ml), H_2O (25ml), và EtOAc (50ml). Dung dịch này được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất rắn còn lại được lọc và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (1 x 50ml), làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-60%, EtOAc/heptan) để tạo ra metyl 1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat (hợp chất E, 644mg, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 1,35 (s, 3H), 1,36 (s, 3H), 3,35 (t, J=6,57Hz, 2H), 3,52 (td, J=6,57, 3,03Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 4,61 - 4,72 (m, 1H), 5,91 (br. s., 1H), 7,62 (d, J=3,03Hz, 1H), 7,83 (d, J=3,03Hz, 1H); MS 264,1 [M+H].

Dung dịch chứa metyl 1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat (hợp chất E, 400mg, 1,52mmol) trong AcOH (5ml) được bổ sung NCS (416mg, 3,04mmol). Hỗn hợp phản ứng được khấy ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được làm loãng bằng H_2O và $NaHCO_3$ (bão hòa trong nước). Lớp nước được chiết bằng EtOAc và lớp hữu cơ được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (50% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất F, 180mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 1,40 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 3,27 - 3,36 (m, 2H), 3,37 - 3,47 (m, 2H), 3,88 - 3,95 (m, 3H), 4,62 (dt, J=12,07, 6,13Hz, 1H), 6,06 (br. s., 1H), 7,61 (s, 1H); MS 298,0 [M+H].

Hợp chất K : 2-(benzyloxy)-4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3-(clometyl)-6-metylpyridin



Dung dịch ở -40°C chứa tert-butyl(dimetyl)(prop-2-yn-1-yloxy)silan (1,70g, 10mmol) trong THF (6ml) được bổ sung nhỏ giọt iPrMgCl·LiCl (8,46ml, 11mmol), giữ nhiệt độ bên trong dưới -20°C. Dung dịch chứa N-metoxy-N-metylaxetamit

(1,13g, 11,0mmol) trong THF (4ml) được làm lạnh đến -10°C và dung dịch alkyn được cho vào dung dịch Weinreb amit qua ống thông. Hỗn hợp phản ứng được khấy ở -10°C trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm NH_4Cl bão hòa và nước đá. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Mg_2SO_4, lọc, sau đó cô trong chân không để tạo ra 5-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}pent-3-yn-2-on (hợp chất G, 1,5g, 64%) dưới dạng dầu.

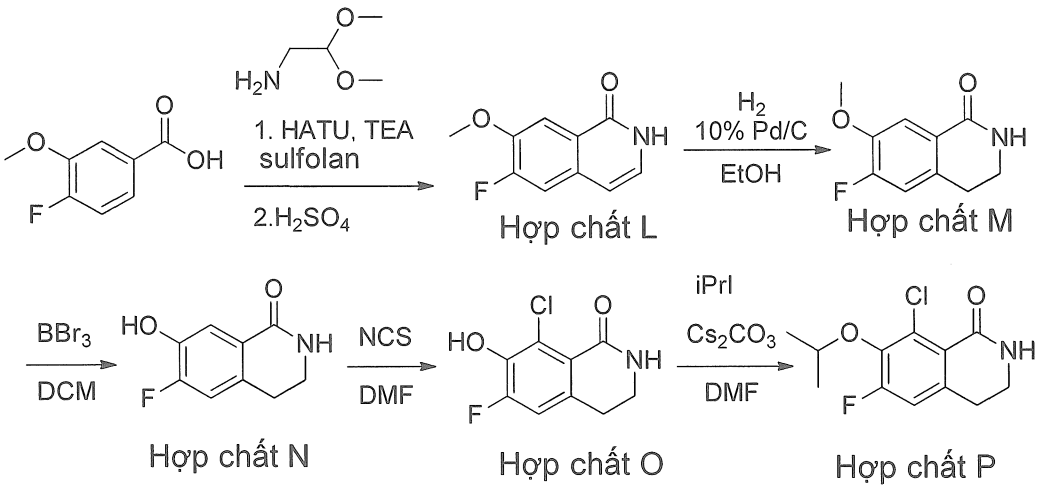
Dung dịch ở 0°C chứa 2-xyanoaxetamit (1,74g, 20,7mmol) và tBuOK (2,32g, 20,7mmol) trong DMSO (48ml) được bổ sung nhỏ giọt 5-{[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-pent-3-yn-2-on (hợp chất G, 4,4g, 21,0mmol). Hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu cam sáng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở 0°C, sau đó tôi bằng NH_4Cl (bão hòa trong nước) và việc pha loãng bằng nước đã làm chất rắn kết tủa. Chất rắn được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất H, 5,0g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu nhạt.

Hỗn hợp bao gồm 4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất H, 6,6g, 24mmol), Ag_2O (6,3g, 27mmol), và benzylclorua (4,1g, 33mmol) trong toluen (79ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua CELITE®, sau đó cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-30%, EtOAc/heptan) để tạo ra 2-(benzyloxy)-4-({[tert-butyl(dimetyl)-silyl]oxy}metyl)-6-metylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất I, 6,5g, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu nhạt.

Dung dịch ở 0°C chứa 2-(benzyloxy)-4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}-metyl)-6-metylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất I, 1,0g, 2,8mmol) trong MeOH (5ml) được bổ sung $NaBH_4$ (81mg, 2,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra [2-(benzyloxy)-4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-6-metylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất J, 147mg, 14%) dưới dạng chất rắn.

Dung dịch ở 0°C chứa NCS (70,2mg, 0,515mmol) trong DCM (2ml) được bổ sung DMS (34,9mg, 0,562mmol). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến -40°C, sau đó dung dịch chứa [2-(benzyloxy)-4-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-6-metylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất J, 175mg, 0,468mmol) trong DCM (1ml) được bổ sung nhỏ giọt, giữ nhiệt độ bên trong dưới -30°C. Khi thêm xong, hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước muối, làm khô bằng $MgSO_4$, lọc, sau đó cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-30% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất K, 120mg, 65%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,50 (d, J=7,3Hz, 2H), 7,44 - 7,29 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,83 (s, 2H), 4,70 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 0,97 (s, 9H), 0,14 (s, 6H); MS 392 [M+H].

Hợp chất P : 8-clo-6-flo-7-(propan-2-yloxy)- 3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Dung dịch chứa axit 4-flo-3-metoxybenzoic (1,30g, 7,64mmol) và TEA (1,25ml, 8,97mmol) trong sulfolan (6,0ml) được xử lý bằng HATU (3,25g, 8,55mmol). Sau 10 phút, aminoaxetaldehyt dimetylaxetal (0,925ml, 8,58mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (15ml) và khuấy ở 60°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá và đưa đến độ pH~4 bằng dung dịch NaOH 10M (~55ml). Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không để tạo ra 6-flo-7-metoxyisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất L, 1,32g, 89%) dưới dạng bột màu trắng.

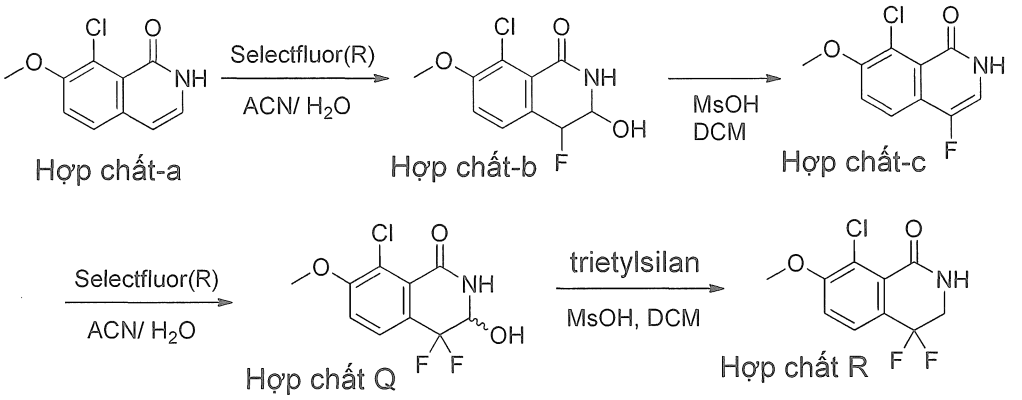
Huyền phù chứa 6-flo-7-metoxyisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất L, 0,531g, 2,75mmol) và 10% Pd/C trong EtOH (20ml) được khuấy mạnh trong điều kiện H_2 (bóng) ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra 6-flo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất M, 430mg, 80%) dưới dạng bột màu trắng.

Dung dịch ở 0°C chứa 6-flo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất M, 0,428g, 2,19mmol) trong DCM (15ml) được bổ sung bo tribromua (1,0M trong DCM, 6,00ml, 6,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy trong 4 giờ, nước (25ml) và EtOAc (100ml) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy mạnh. Các lớp được tách ra, và lớp hữu cơ được lọc và cô trong chân không để tạo ra 6-flo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất N, 355mg, 89%).

Dung dịch chứa 6-flo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất N, 0,110g, 0,607mmol) trong DMF (1ml) được bổ sung n-closucxinamit (0,0780g, 0,584mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng nước và dung dịch được chiết bằng DCM (x 3). Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không để tạo ra 8-clo-6-flo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất O, 131mg, 100%) dưới dạng dầu trong suốt.

Dung dịch chứa 8-clo-6-flo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất O, 131mg, 0,607mmol) trong DMF (3,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (0,210g, 0,645mmol) và iso-propyl iodua (0,0850ml, 0,850mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước (2 X) và nước muối. Lớp hữu cơ được cô trong chân không và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (40-100% EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất P, 62mg, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS 258 [M+H].

Hợp chất R: 8-clo-4,4-diflo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

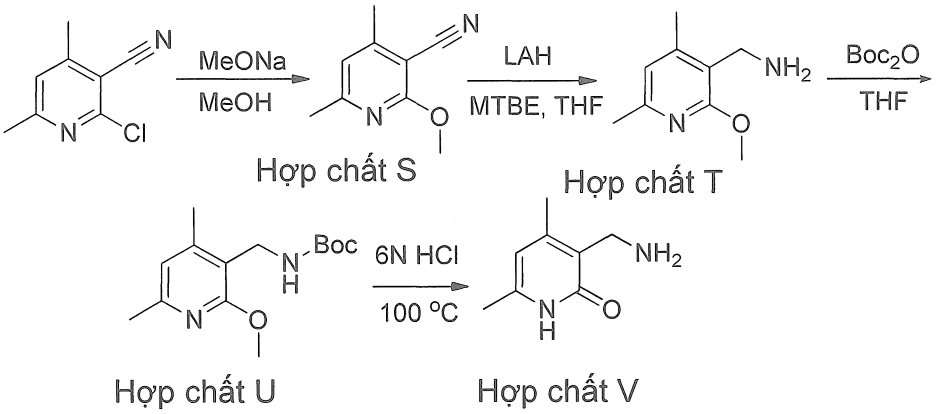


Dung dịch chứa hợp chất-a (0,451g, 2,15mmol) trong axetonitril (25ml) được bổ sung nước (0,30ml) và 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan ditetrafloborat (0,831g, 2,35mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat và rửa bằng nước/nước muối (1:1) và sau đó là nước muối. Lớp etyl axetat được cô, và bột màu vàng nhạt tạo ra (hợp chất-b) được hòa tan trong diclometan (15ml) và xử lý bằng axit metylsulfonic (0,90ml, 14mmol). Sau 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng này được làm loãng bằng diclometan và rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước. Lớp diclometan được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô để tạo ra hợp chất-c (0,269g, 56%) dưới dạng bột màu vàng nhợt. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 10,89 (br. s., 1H), 7,62 (s, 2H), 7,15 (t, J=5,68Hz, 1H), 3,88 (s, 3H); MS 228 $[M + H]^+$.

Dung dịch chứa 8-clo-4-flo-7-metoxyisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất-c, 0,267g, 1,17mmol) trong axetonitril (15ml) được bổ sung nước (1,0ml) và 1-(clometyl)-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan ditetrafloborat (0,505g, 1,43mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó cô trong chân không. Bã thô tạo ra được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng nước/nước muối (1:1) và sau đó là nước muối. Lớp etyl axetat được cô để tạo ra 8-clo-4,4-diflo-3-hydroxy-7-metoxy-3,4-dihydro-iso-quinolin-1(2H)-on (hợp chất Q, 309mg, 99%) dưới dạng chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong DCM (12,0ml) và xử lý bằng trietylsilan (1,00ml, 6,26mmol) và axit metylsulfonic (0,300ml, 4,26mmol). Sau 8 giờ ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được gạn ra khỏi chất rắn, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, và cô. Cặn

tạo ra được tinh chế trên silicagel (Biotage SNAP Ultra, 10g, gradient of 40-90% etyl axetat trong heptan) để tạo ra hợp chất R (0,038g, 13%) dưới dạng chất rắn màu trắng. 1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8,52 (br. s., 1H), 7,67 (d, J=8,59Hz, 1H), 7,48 (d, J=8,84Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,81 (dt, J=3,54, 12,25Hz, 2H); MS 248 $[M + H]^+$.

Hợp chất V: 3-(aminometyl)-4,6-dimetylpyridin-2(1H)-on



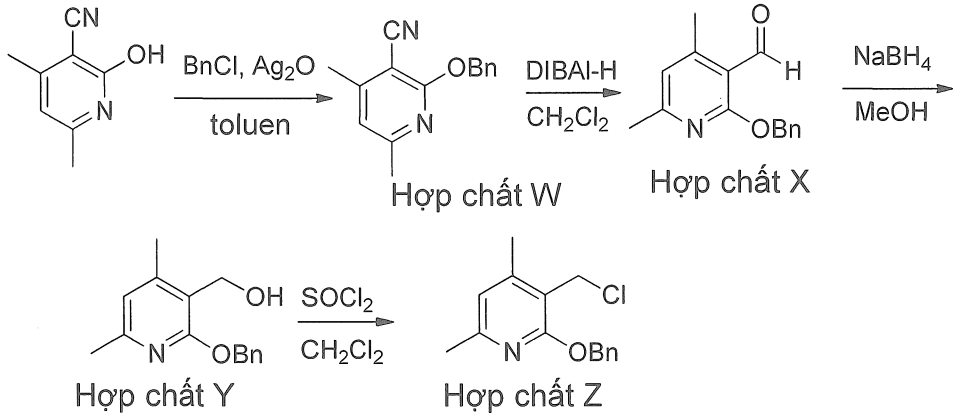
Natri (23g, 0,99mol) được cho nhỏ giọt vào MeOH khan (800ml). Sau khi thêm, hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ cho tới khi natri hòa tan hầu hết. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung 2-clo-4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (110g, 0,66mol). Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 70°C và khuấy trong 4 giờ. Huyền phù được lọc và phần lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 10:1) để tạo ra 2-metoxy-4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất S, 103g, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

$LiAlH_4$ (48,0g, 1,27mol) được cho nhỏ giọt vào MTBE (600ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù này được bổ sung 2-metoxy-4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất S, 103g, 0,636mol) trong MTBE/THF (1:1, 600ml) theo kiểu nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ, sau đó tôi bằng nước (75ml). Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và chất rắn được rửa bằng THF (3 x 100ml). Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra 1-(2-metoxy-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metanamin (hợp chất T), sản phẩm này được sử dụng trực tiếp ở bước tiếp theo.

Dung dịch chứa 1-(2-metoxy-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metanamin (hợp chất T) trong THF (500ml) được bổ sung nhỏ giọt Boc_2O (138,1g, 0,636mol). Sau khi thêm, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc, 10:1) để tạo ra tert-butyl [(2-metoxy-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl]carbamat (hợp chất U, 140g, 83% qua hai bước) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa tert-butyl [(2-metoxy-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl]carbamat (hợp chất U, 140g, 0,52mol) trong dung dịch HCl 6N (500ml) được gia nhiệt ở 100°C và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và cặn được kết tinh lại bằng EtOH để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất V, 77g, 55%) dưới dạng muối hydroclorua. ^1H NMR (400MHz, D_2O) δ 6,31 (s, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,31-2,30 (s, 6H); MS 175,1 [M+Na].

Hợp chất Z: 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin



Dung dịch chứa 2-hydroxy-4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (85,0g, 0,574mol) và benzyl clorua (87,0g, 0,688mol) trong toluen (800ml) được bổ sung Ag_2O (146g, 0,631mol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 110°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua CELITE® và chất rắn rửa bằng CH_2Cl_2. Phần lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc) để tạo ra 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất W, 89g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

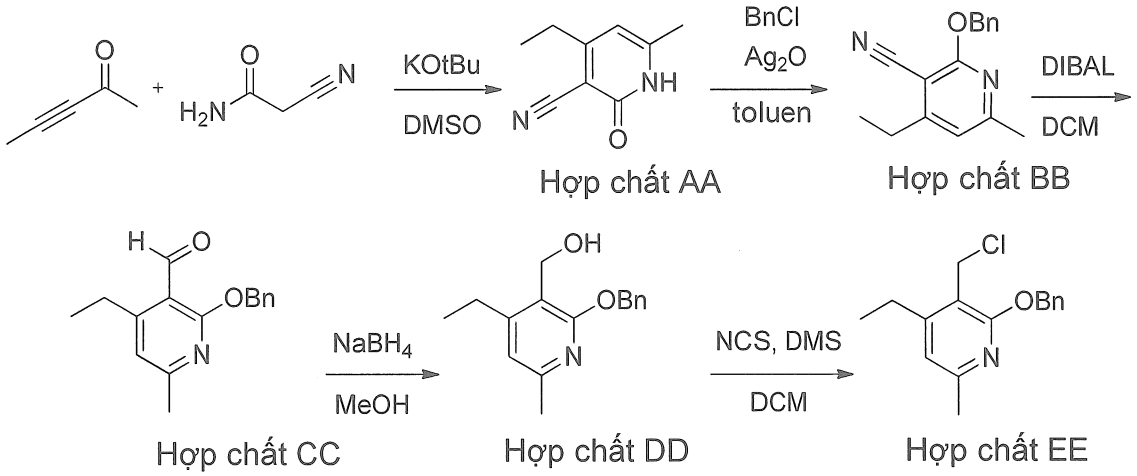
44,5g X 2 mẻ: Dung dịch được khuấy trộn chứa 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất W, 44,5g, 187mmol) trong CH_2Cl_2 (500ml) được bổ sung nhỏ giọt DIBAL-H (224ml, 224mmol, 1M trong toluen) ở 0~ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp được tôi bằng dung dịch HCl 1N (200ml) và được khuấy mạnh trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch NaOH 4N (20ml) và hỗn hợp hai pha được lọc và rửa bằng CH_2Cl_2 (500ml). Lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (200ml), lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc) để tạo ra 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-carbaldehyt (hợp chất W, 70g, 78%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

35g X 2 mẻ: dung dịch ở 0°C chứa 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-carbaldehyt (hợp chất X, 35,0g, 145mmol) trong CH_3OH (1000ml) được bổ sung từng phần $NaBH_4$ (6,60g, 174mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và cặn được làm loãng bằng $NaHCO_3$ (bão hòa trong nước). Sau khi sự sủi bọt dừng lại, lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 500ml). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc) để tạo ra [2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất Y, 43g, 61%) dưới dạng dầu không màu.

21,5g x 2 mẻ: Dung dịch chứa [2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất Y, 21,5g, 88,5mmol) trong CH_2Cl_2 khan (400ml) được bổ sung $SOCl_2$ (16,0g, 133mmol) ở -40°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở -40°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá-nước (300ml) và điều chỉnh đến độ pH=7~8 bằng $NaHCO_3$ (rắn). Hỗn hợp được tách ra và lớp nước được chiết bằng CH_2Cl_2 (300ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (300ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 100:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất Z, 27,5g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,51-7,49 (d, 2H), 7,41-7,37 (t, 2H), 7,34-7,30 (t, 1H),

6,62 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,73 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,37 (s, 3H). MS 261,9 [M + H].

Hợp chất EE: 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-etyl-6-metylpyridin



Dung dịch chứa 2-xyano-axetamit (841mg, 10,0mmol) trong DMSO (20ml) và kali tert-butoxit (1,18g, 10,5mmol) được khuấy ở 23°C trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, sau đó pent-3-yn-2-on (1,1ml, 10mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa (3ml), sau đó làm loãng bằng nước (10ml) để chất rắn kết tủa. Huyền phù được lọc và chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất AA, 1,2g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp bao gồm 4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất AA, 1,1g, 6,8mmol), (clometyl)benzen (1,1ml, 9,4mmol, 1,4 đương lượng) và bạc (I) oxit (1,8g, 7,7mmol) trong toluen khan (22,7ml) được gia nhiệt ở 110°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến 23°C, sau đó lọc qua CELITE®. Phần lọc được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (heptan/EtOAc) để tạo ra 2-(benzyloxy)-4-etyl-6-metylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất BB, 1,42g, 83%) dưới dạng dầu không màu.

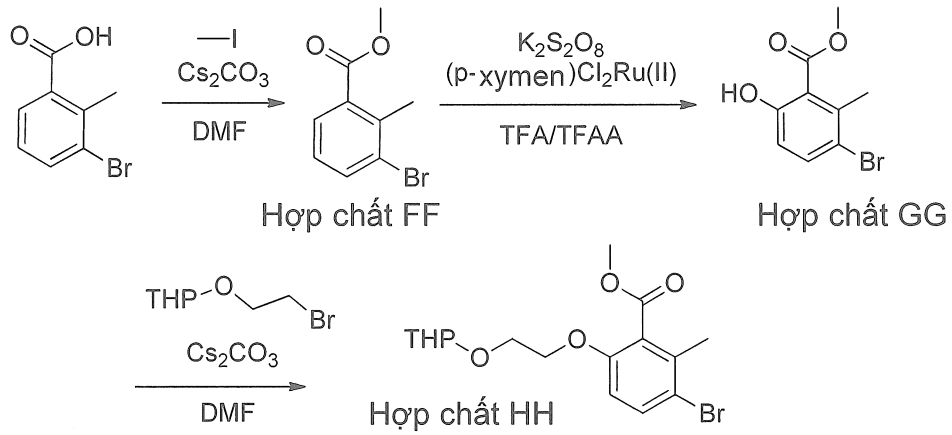
Dung dịch ở -5°C chứa 2-(benzyloxy)-4-etyl-6-metylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất BB, 0,687g, 2,72mmol) trong diclometan (9ml) được bổ sung 1M diisobutyl nhôm hydrua trong diclometan (3ml, 3mmol). Sau 3 giờ hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch axit clohydric 1M trong nước (3ml), sau đó khuấy

trong 15 phút. Dung dịch chứa muối Rochelle 2M trong nước (3ml) được bổ sung, sau đó hỗn hợp tạo ra được lọc qua CELITE®. Phần lọc được cô trong chân không và cặn được chiết bằng etyl axetat (40ml), rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc, sau đó cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (heptan/EtOAc) để tạo ra 2-(benzyloxy)-4-etyl-6-metylpyridin-3-carbaldehyt (hợp chất CC, 323mg, 46%) dưới dạng dầu không màu.

Dung dịch ở 0°C chứa 2-(benzyloxy)-4-etyl-6-metylpyridin-3-carbaldehyt (hợp chất CC, 323mg, 1,28mmol) trong metanol (4,27ml) được bổ sung natri bohydrua (54mg, 1,41mmol). Sau 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó làm loãng bằng etyl axetat (20ml) và nước (10ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (5ml), sau đó làm khô bằng natri sulfat, lọc, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (heptan/EtOAc) để tạo ra [2-(benzyloxy)-4-etyl-6-metylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất DD, 280mg, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu không màu.

Dung dịch ở 0°C chứa N-clo sucxinamit (81,5mg, 0,598mmol) trong diclometan (2,47ml) được bổ sung dimetyl sulfua (48ul, 0,653mmol). Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm lạnh đến -20°C và dung dịch chứa [2-(benzyloxy)-4-etyl-6-metylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất DD, 140mg, 0,554mmol) trong diclometan (1ml) được thêm vào theo kiểu nhỏ giọt. Sau 2 giờ, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước muối (5ml), sau đó chiết bằng diclometan (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, lọc, sau đó cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (heptan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất EE, 35mg, hiệu suất 23%) dưới dạng dầu không màu. ^{1}H NMR (clorofom-d) δ 7,52 (d, J=7,3Hz, 2H), 7,29-7,44 (m, 3H), 6,65 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 4,74 (s, 2H), 2,72 (q, J=7,6Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,28 (t, J=7,6Hz, 3H).

Hợp chất HH: metyl 3-bromo-2-metyl-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy]benzoat



Hợp chất FF

Hợp chất GG

Hợp chất HH

Dung dịch chứa axit 3-bromo-2-metylbenzoic (2,98g, 13,9mmol) trong DMF (20ml) được xử lý bằng xesi cacbonat (4,56g, 13,9mmol) và iodometan (0,900ml, 14,4mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch này được rót vào etyl axetat và rửa bằng nước (3 X) và nước muối. Lớp etyl axetat được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-bromo-2-metylbenzoat (hợp chất FF, 2,70g, hiệu suất 85%) dưới dạng dầu trong suốt.

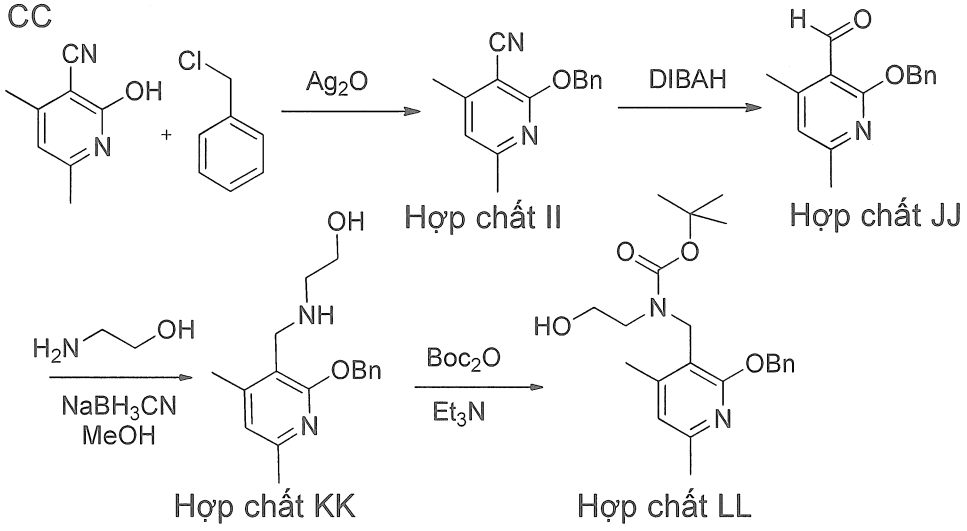
Dung dịch chứa metyl 3-bromo-2-metylbenzoat (hợp chất FF, 2,40g, 10,5mmol) trong axit trifloaxetic (50ml) và anhydrit trifloaxetic (20ml) trong ống kín được xử lý bằng kali persulfat (3,12g, 11,5mmol) và dime diclo(p-xymen)ruteni (II) (0,170g, 0,278mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C qua đêm. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và cặn tạo ra được hấp thụ trong diclometan và nước. Pha nước được đưa đến độ pH~5 bằng K_3PO_4 (dung dịch bão hòa trong nước). Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-30% etyl axetat/heptan) để tạo ra metyl 3-bromo-6-hydroxy-2-metylbenzoat (hợp chất GG, 1,94g, 75%) dưới dạng dầu trong suốt.

Dung dịch chứa metyl 3-bromo-6-hydroxy-2-metylbenzoat (hợp chất GG, 1,94g, 7,90mmol) trong DMF (25ml) được xử lý bằng xesi cacbonat (3,45g, 10,0mmol) và sau đó là 2-(2-bromoetoxy)tetrahydro-2H-pyran (2,06g, 9,84mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 55°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng bằng etyl axetat, và rửa bằng nước

(2X) và nước muối. Lớp hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-25%, etyl axetat/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất HH, 2,11g, hiệu suất 67%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,50 (d, J=8,80Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,80Hz, 1H), 4,68 (t, J=3,36Hz, 1H), 4,13-4,18 (m, 2H), 4,00 (td, J=4,77, 11,37Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (ddd, J=3,06, 8,59, 11,34Hz, 1H), 3,74-3,80 (m, 1H), 3,49-3,56 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,67-1,77 (m, 1H), 1,58-1,66 (m, 2H), 1,49-1,55 (m, 2H).

Hợp chất LL: tert-butyl ((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)(2--carbamat

Hợp chất CC



Hỗn hợp bao gồm 2-hydroxy-4,6-dimetylnicotinonitril (5,3g, 36mmol), benzyl clorua (5,7ml, 45mmol), bạc (I) oxit (9,2g, 40mmol) và toluen (50ml) được gia nhiệt ở 110°C trong ống kín trong 20 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất rắn được lọc và rửa bằng diclometan. Phần lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (40% EtOAc/Heptan) để tạo ra 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylnicotinonitril (hợp chất II, 8,1g, hiệu suất 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

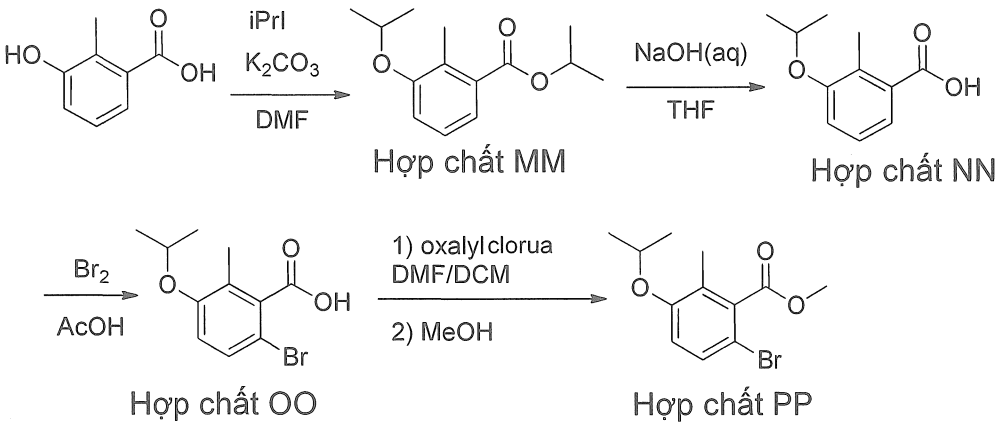
Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2-(benzyloxy)-4,6-dimetyl-nicotinonitril (hợp chất II, 8,1g, 34mmol) trong diclometan (100ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch diisobutyl nhôm hydrua (1M trong diclometan, 41ml, 41mmol). Hỗn hợp tạo ra được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm.

Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, sau đó tôi cẩn thận bằng cách thêm nhỏ giọt dung dịch axit clohydric 1N (75ml). Dung dịch này được trung hòa bằng dung dịch natri hydroxit 4N, sau đó chiết bằng diclometan (2 x 75ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không để tạo ra 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylnicotinaldehyt (hợp chất JJ, 6,4g, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu màu da cam.

Huyền phù chứa 2-(benzyloxy)-4,6-dimetylnicotinaldehyt (hợp chất JJ, 6,4g, 27mmol) trong metanol (100ml) được bổ sung 2-aminoetanol (8,34ml, 133mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, sau đó làm lạnh đến 0°C. Natri xyanobohydrua (4,9g, 66mmol) được bổ sung làm một phần và hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Metanol được loại bỏ trong chân không, sau đó cặn được làm loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng diclometan (2 x 50ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc) để tạo ra 2-(((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)amino)-etanol (hợp chất KK, 4,2g, hiệu suất 55%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhợt.

Huyền phù chứa 2-(((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)amino)-etanol (hợp chất KK, 3,0g, 10mmol) trong diclometan (100ml) được bổ sung trietylamin (4,4ml, 32mmol) và di-tert-butyl dicacbonat (2,8g, 13mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ, sau đó làm loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng diclometan (2 x 75ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất LL, 4g, hiệu suất 98%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 7,45 (2 H, d, J=7,07 Hz), 7,32 - 7,39 (2 H, m), 7,25 - 7,32 (1 H, m), 6,71 (1 H, s), 5,34 (2 H, s), 4,53 (1 H, br. s.), 4,47 (2 H, s), 3,23 - 3,30 (2 H, m), 2,92 - 3,06 (2 H, m), 2,33 (3 H, s), 2,23 (3 H, s), 1,36 (9 H, br. s.); MS 387 [M + H].

Hợp chất PP: metyl 6-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoat



Dung dịch chứa axit 3-hydroxy-2-metylbenzoic (6,00g, 40,0mmol) trong DMF (40ml) được bổ sung K_2CO_3 (11,4g, 82,8mmol) và 2-iodopropan (8,28g, 82,8mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó gia nhiệt ở 70°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng EtOAc, sau đó lọc qua CELITE®. Phần lọc được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, gạn và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-30%, EtOAc/heptan) để tạo ra propan-2-yl 2-metyl-3-(propan-2-yloxy)-benzoat (hợp chất MM, 4,0g, 40%) dưới dạng dầu không màu.

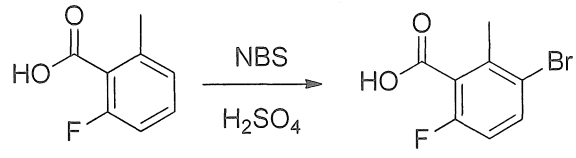
Dung dịch chứa propan-2-yl 2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoat (hợp chất MM, 3,97g, 16,8mmol) trong THF (40ml) được bổ sung dung dịch NaOH 2N (25,2ml, 50,4mmol). Hỗn hợp phản ứng chuyển thành màu vàng nhạt và gia nhiệt ở 65°C trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó cô trong chân không. Cặn được axit hóa bằng dung dịch HCl 10% trong nước, sau đó chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, sau đó cô trong chân không để tạo ra axit 2-metyl-3-(propan-2-yloxy)-benzoic (hợp chất NN, 4,0g, 100%) dưới dạng dầu.

Dung dịch chứa axit 2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (hợp chất NN, 1,08g, 5,56mmol) trong AcOH (5ml) được bổ sung BR^2 (888mg, 5,56mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra dầu. Dầu thô được hòa tan trong MeOH (20ml), sau đó H_2SO_4 được thêm vào và hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và bã được hòa tan trong EtOAc. Lớp

hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra axit 6-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (hợp chất OO, 1,3g, 86%) dưới dạng dầu, dầu này hóa rắn thành chất rắn màu nâu vàng nhạt khi để yên.

Dung dịch ở 0°C chứa axit 6-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoic (hợp chất OO, 1,30g, 4,80mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung oxalyl clorua (810mg, 6,19mmol), tiếp đó là DMF (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ, sau đó cô trong chân không. Cặn được hòa tan trong MeOH (15ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và bã được hòa tan trong EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-50%, EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất PP, 894mg, 65%) dưới dạng dầu mầu hổ phách. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 1,33 (d, J=6,11Hz, 6H), 2,16 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 4,50 (dt, J=12,04, 6,08Hz, 1H), 6,75 (d, J=8,80Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,80Hz, 1H); MS 287 [M + H].

Hợp chất QQ: axit 3-bromo-6-flo-2-metylbenzoic



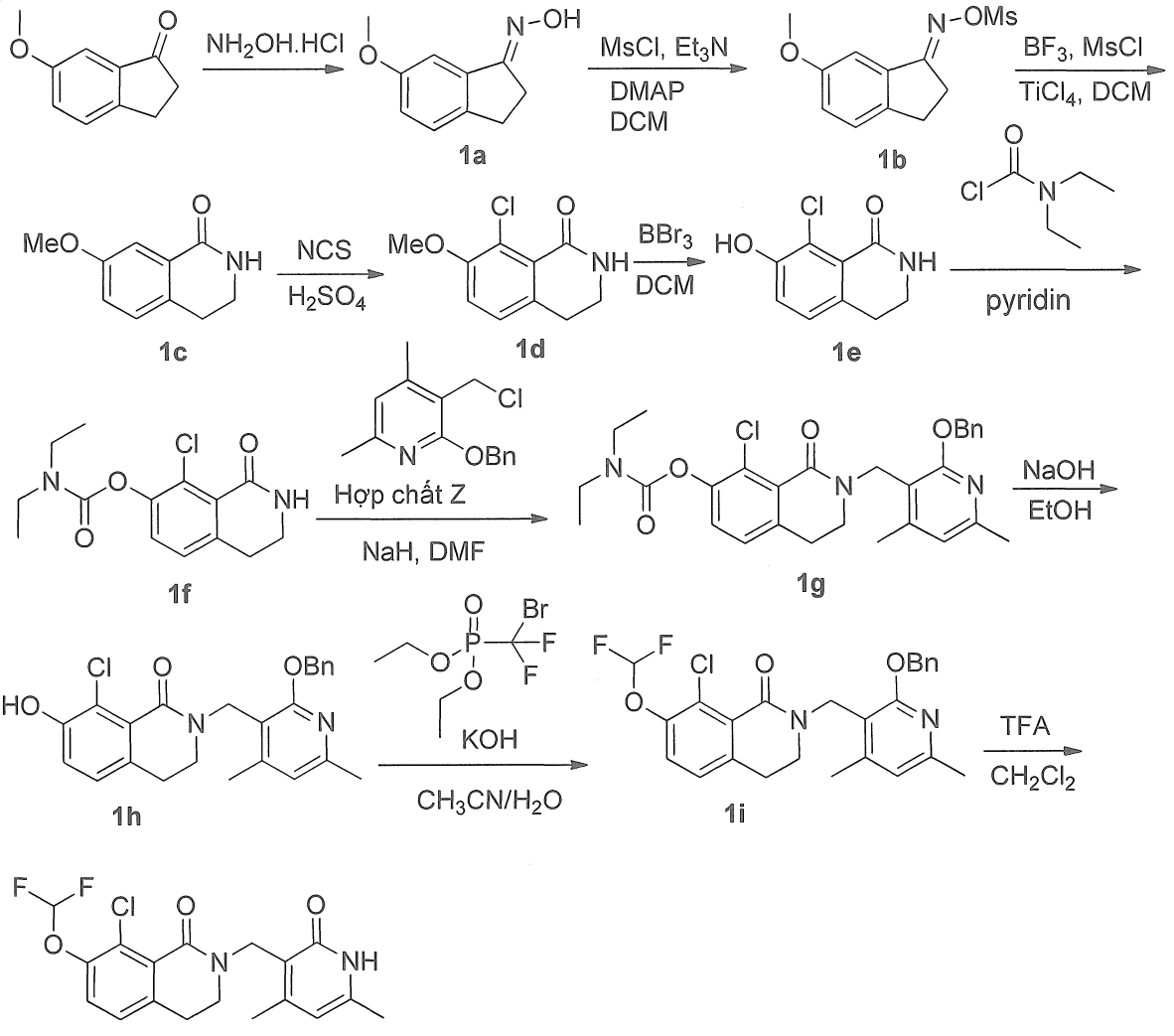
Hợp chất QQ

Dung dịch ở 0°C chứa axit 2-flo-6-metyl-benzoic (1,48g, 9,60mmol) trong dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (40ml) được bổ sung NBS (1,79g, 10,1mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (200ml), và chiết bằng ete (2 x 200ml). Lớp hữu cơ được thu gom, làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất QQ, 2,15g, hiệu suất 96%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,64 (dd, J=8,84, 5,31Hz, 1H), 6,92 (t, J=8,84Hz, 1H), 2,54 (s, 3H); MS 231,0 [M+H].

Phương pháp chung và ví dụ đại diện

Phương pháp A

Ví dụ 1: 8-clo-7-(diflometoxy)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Hợp chất ví dụ 1

Huyền phù được khuấy trộn chứa 6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (15,0g, 93,0mmol) và Et_3N (28,2g, 279mmol) trong MeOH (200ml) được bổ sung $NH_2OH.HCl$ (12,8g, 186mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi thêm, dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Cặn được bổ sung EtOAc (300ml). Dung dịch này được rửa bằng nước (2 x 150ml), nước muối (150ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra (1E)-N-hydroxy-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-imin (1a, 17g, >100%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa (1E)-N-hydroxy-6-metoxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-imin (1a, 28,0g, 158mmol), DMAP (1,93g, 15,8mmol) và Et_3N (63,8g, 632mmol) trong DCM khan (200ml) được thêm nhỏ giọt MsCl (27,5g, 239mmol) ở 0°C. Sau khi thêm, dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (150ml), dung dịch NH_4Cl bão hòa (130ml) và nước muối (130ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (1:1) để tạo ra (1E)-6-metoxy-N-[(metylsulfonyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-imin (1b, 27g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Huyền phù được khuấy trộn chứa (1E)-6-metoxy-N-[(metylsulfonyl)oxy]-2,3-dihydro-1H-inden-1-imin (1b, 27g, 106mmol), BF_3/MeOH (14% trong MeOH, 16,8g, 170mmol) và $TiCl_4$ (32,3g, 170mmol) trong DCM khan (200ml) được bổ sung nhỏ giọt MsCl (20,9g, 183mmol) ở 0°C. Sau khi thêm, dung dịch tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung DCM (200ml) và dung dịch này được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa đến độ pH ~ 7. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (150ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (DCM/ MeOH) để tạo ra 7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1c, 22g, 100%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Hỗn hợp bao gồm 7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1c, 13,0g, 73,9mmol) trong dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (120ml) được bổ sung từng phần NCS (10,4g, 77,6mmol) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót lên nước đá-nước (200ml). Dung dịch này được bazơ hóa bằng Na_2CO_3 (rắn) đến độ pH=8. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 200ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (300ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (1:1) để tạo ra 8-clo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1d, 7,8g, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch ở 0°C chứa 8-clo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1d, 7,8g, 3,7mmol) trong CH_2Cl_2 khan (120ml) được bổ sung nhỏ giọt BBr_3 (11ml,

111mmol). Sau khi thêm, hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt H_2O (200ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (8 x 200ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được bổ sung EtOAc (20ml) và ete dầu mỏ (40ml). Hỗn hợp được lọc và chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 8-clo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1e, 6,6g, 91%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hỗn hợp bao gồm 8-clo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1e, 5,6g, 28mmol), và dietylcarbamic clorua (4,3g, 31mmol) trong pyridin (100ml) được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O (300ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 200ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch HCl 1N (2 x 300ml) và nước muối (300ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc) để tạo ra 8-clo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl dietylcarbamat (1f, 7,6g, 90%) dưới dạng dầu màu nâu.

Huyền phù chứa NaH (2,2g, 54mmol, 60% trong dầu) trong DMF khan (20ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa 8-clo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl dietylcarbamat (1f, 8,0g, 27mmol) trong DMF khan (40ml) ở 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút. 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 8,5g, 32,4mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nhỏ giọt H_2O (200ml) cẩn thận. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 150ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (4 x 200ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (3:1) để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl dietylcarbamat (1g, 14g, 99%) dưới dạng dầu mầu vàng.

Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl dietylcarbamat (1g, 14,0g, 26,8mmol) và NaOH (10,7g, 268mmol) trong EtOH (200ml) được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O

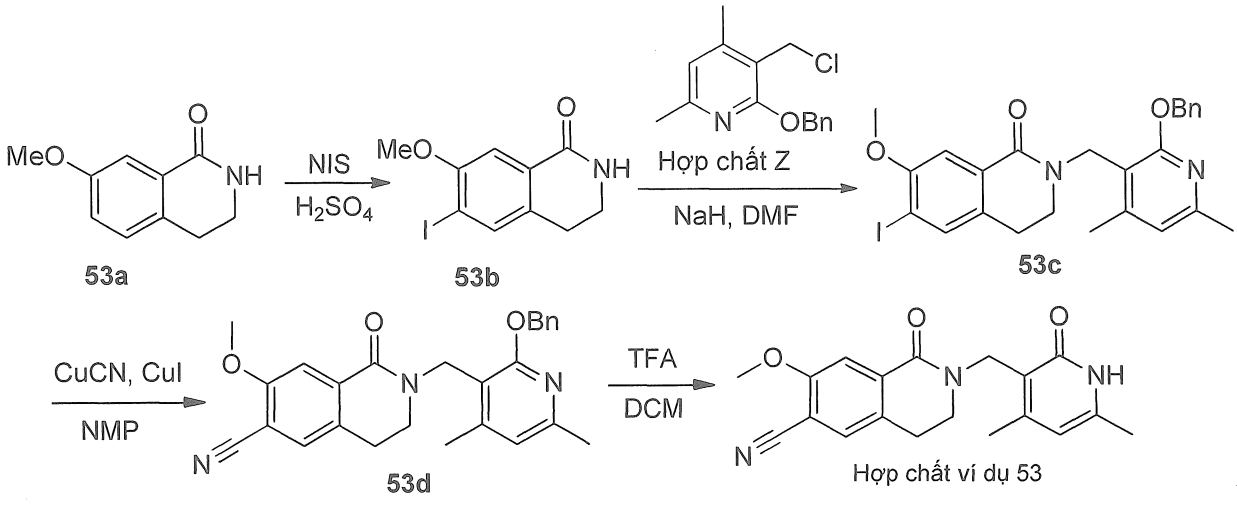
(200ml) và dung dịch này được axit hóa bằng dung dịch HCl 1N đến độ pH=3. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (2 x 200ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (300ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được bổ sung EtOAc (20ml) và ete dầu mỏ (100ml). Hỗn hợp được lọc và chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1h, 9,8g, 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1h, 0,1g, 0,237mmol) và KOH (0,265g, 4,74mmol) trong CH_3CN/H_2O (10ml/1ml) được bổ sung dietyl [bromo(diflo)metyl]phosphonat (0,126g, 0,474mmol) ở -78°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp tạo ra được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp được làm loãng bằng EtOAc (20ml) và H_2O (5ml). Lớp hữu cơ được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ được thu gom, rửa bằng nước muối (10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế có sử dụng ete dầu mỏ/EtOAc (4:1) để thu được 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-(diflometoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1i, 0,08g, 72%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-(diflometoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1i, 0,08g, 0,169mmol) trong CH_2Cl_2 (10ml) được bổ sung TFA (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không để tạo ra cặn, cặn này được hòa tan trong CH_2Cl_2 (20ml) và sau đó rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (5ml), nước muối (5ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 1, 43,1mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,36-7,34 (m, 1H), 7,24-7,22 (m, 1H), 7,00-6,63 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,90-2,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS 382,9 [M +1].

Phương pháp B

Ví dụ 53: 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-cacbonitril



Hỗn hợp bao gồm 7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (53a, 1,7g, 9,6mmol) trong dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (40ml) được bổ sung từng phần NIS (2,4g, 11mmol) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C và bazơ hóa bằng dung dịch NaOH trong nước đến độ pH=8. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (5 x 60ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (3 x 60ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (1:1) để tạo ra 8-iodo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (53b, 2,1g, 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa 8-iodo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (53b, 2,08mg, 5,22mmol) trong DMF khan (30ml) được bổ sung NaH (420mg, 10,4mmol, 60% trong dầu) ở 0°C trong môi trường khí N_2 trong 30 phút. 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 1,89g, 7,83mmol) được cho vào hỗn hợp. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp được tôi bằng H_2O (60ml) và chiết bằng EtOAc (4 x 80ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra 2-{[2-

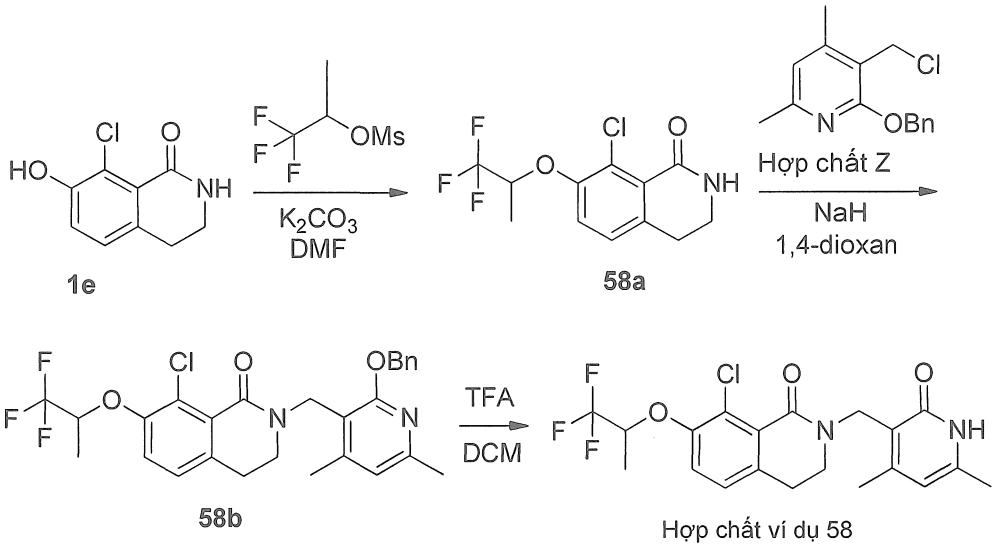
(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-iodo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (53c, 2,5g, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-iodo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (53c, 300mg, 0,568mmol) trong NMP (8ml, khan) được bổ sung CuCN (152mg, 1,705mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 190°C trong 3 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và H_2O (20ml) được cho vào hỗn hợp. Hỗn hợp được làm loãng bằng EtOAc (5 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (3 x 20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra cặn, cặn này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (3:1) để thu được 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-metoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-cacbonitril (53d, ~0,568mmol, 100%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-metoxy-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-8-cacbonitril (53d, ~0,568mmol) trong CH_2Cl_2 (25ml) được bổ sung TFA (12ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Cặn được bổ sung MeOH (100ml) và khuấy trong 0,5 giờ. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được làm khô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 53, 15,9mg, 6,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): d 11,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, 2H), 2,83-2,80 (t, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS 338,1 [M+1].

Phương pháp C

Ví dụ 58 : 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



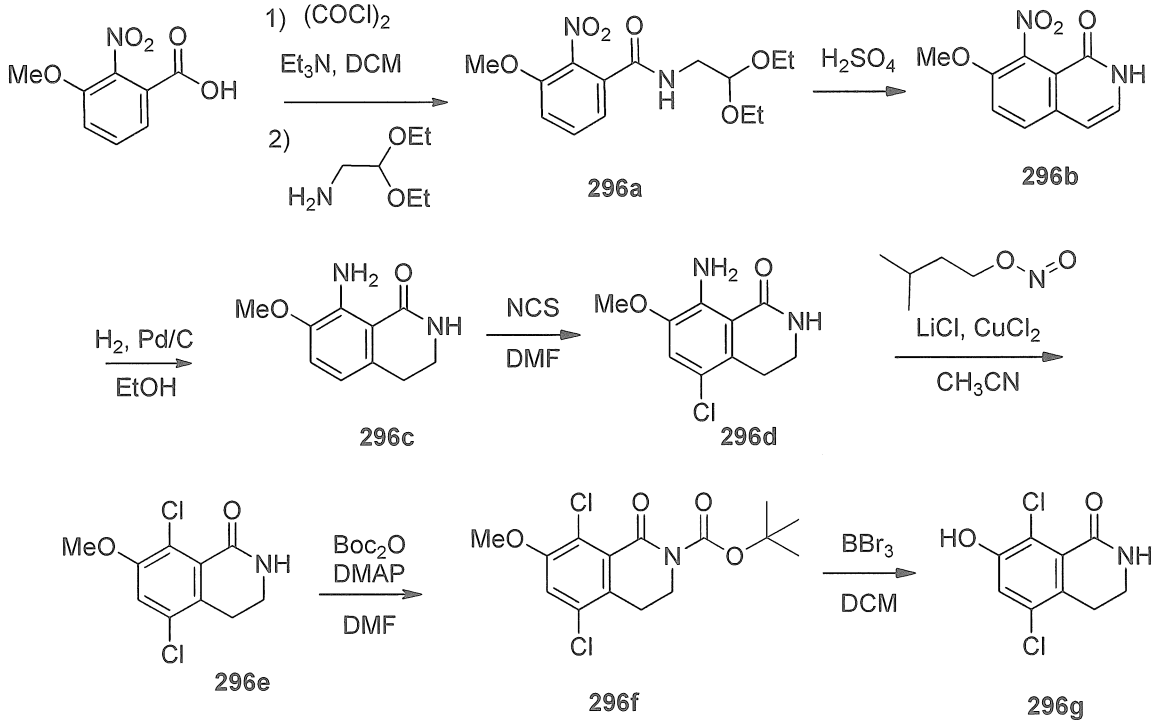
Hỗn hợp bao gồm 8-clo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1e, 120mg, 0,610mmol), 1,1,1-triflopropan-2-yl metansulfonat (526mg, 2,74mmol), và K_2CO_3 (420mg, 3,05mmol) trong DMF khan (8ml) được khuấy trong ống kín ở 140°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O (40ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (4 x 30ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (EtOAc, Rf ~ 0,65) để tạo ra 8-clo-7-[(1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (58a, 27mg, 15%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch chứa 8-clo-7-[(1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy]-3,4-dihydro-isoquinolin-1(2H)-on (58a, 50mg, 0,17mmol) trong DMF khan (6ml) được thêm vào từng phần NaH (60% trong dầu, 21mg, 0,51mmol) ở 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C trong 10 phút và sau đó 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 76mg, 0,29mmol) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O (20ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (4 x 15ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (6:1) để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-[(1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (58b, 70mg, 80%) dưới dạng dầu không màu.

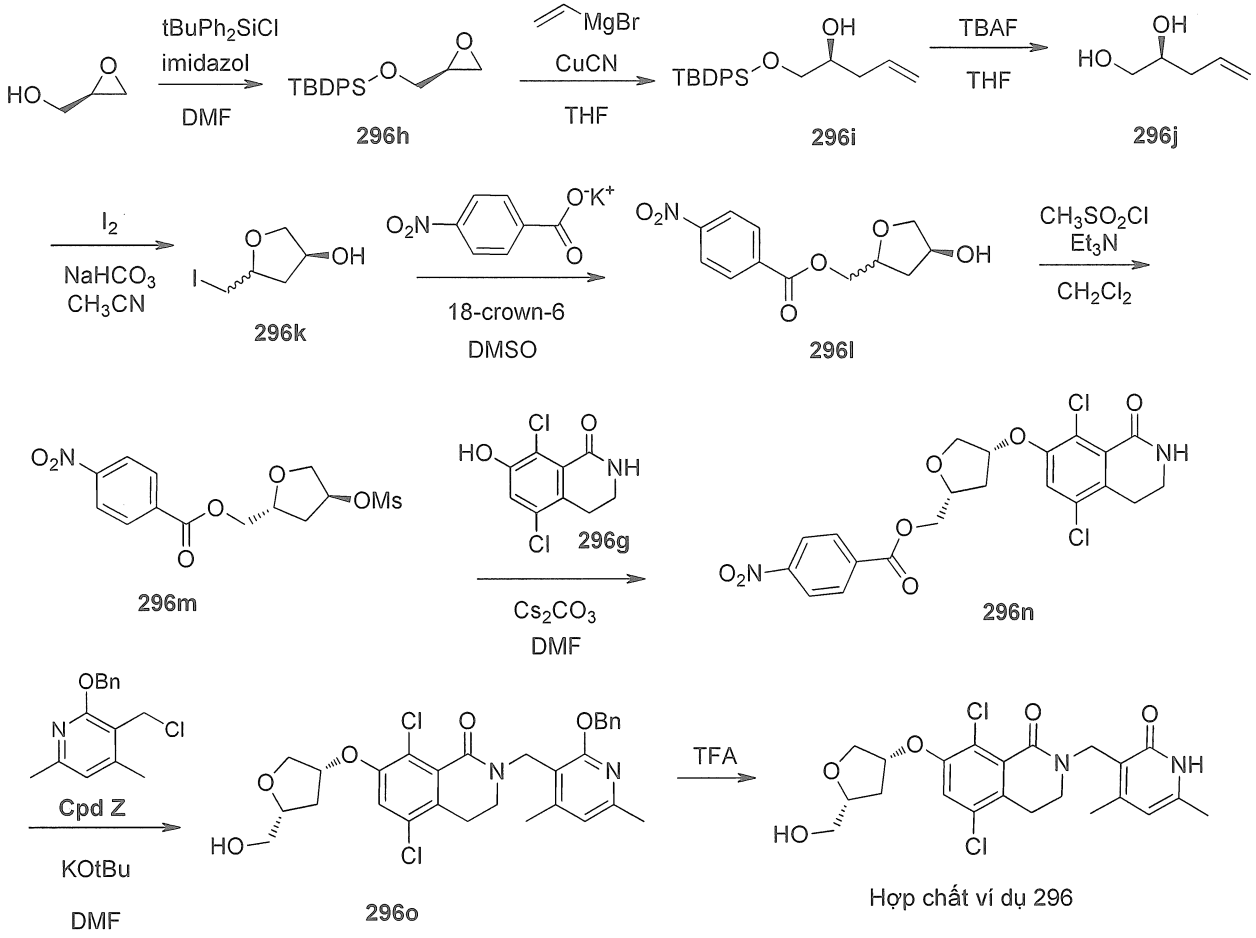
Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-[(1,1,1-triflopropan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (58b, 70mg, 0,14mmol) trong CH_2Cl_2 (5ml) được bổ sung TFA (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 58, 20mg, 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom): δ 11,16 (s, 1H), 7,08-7,05 (d, 1H), 7,00-6,98 (d, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,57-4,54 (t, 1H), 3,55 (s, 2H), 2,77 (s, 2H), 2,33-2,25 (d, 6H), 1,55 (s, 3H); MS 428,9 [M+H].

Ví dụ 296: 1,4-anhydro-3-deoxy-2-O-{5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-L-threo-pentitol

Phần 1



Phần 2



Phần 1. Oxalyl clorua (34ml, 0,395mol) được bổ sung dung dịch chứa axit 3-metoxy-2-nitrobenzoic (60g, 0,305mol) trong diclometan khan (600ml), tiếp đó là N,N-dimetylformamit (0,6ml, 7,8mmol), làm thoát khí nhẹ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, sau đó cô trong chân không để loại bỏ chất dễ bay hơi. Clorua axit thô được hòa tan trong diclometan khan (150ml), sau đó thêm nhỏ giọt vào dung dịch lạnh (5°C) chứa aminoaxetaldehyt dietylaxetal (48ml, 0,33mol) và trietylamin (52ml, 0,374mol) trong diclometan khan (250ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, sau đó rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (2 x 100ml) và nước muối (100ml). Phần hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat và cô để tạo ra N-(2,2-dietoxyetyl)-3-metoxy-2-nitrobenzamit (296a, 92g, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS: 335 [M+1].

Hỗn hợp bao gồm N-(2,2-dietoxyetyl)-3-metoxy-2-nitrobenzamit (296a, 92g, 0,295mol) trong dung dịch axit sulfuric đậm đặc (1l) được khuấy ở 70°C trong ba giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp rót từ từ vào nước đá (3l), tạo ra chất kết tủa rắn. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc. Bánh lọc được rửa bằng nước (1l) và làm khô để tạo ra 7-metoxy-8-nitroisoquinolin-1(2H)-on (296b, 60g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7,92-7,89 (d, J= 9,2Hz, 1H), 7,81-7,79 (d, J= 9,2Hz, 1H), 7,18-7,15 (t, J= 6,6Hz, 1H), 6,66-6,64 (d, J= 7,2Hz, 1H), 3,95 (s, 3H).

Huyền phù chứa 7-metoxy-8-nitroisoquinolin-1(2H)-on (296b, 30g, 0,136mol) và 10% paladi trên than (15g, 0,014mol) trong etanol (1l) được khuấy ở 40°C trong môi trường khí hydro (20psi (139kPa)) trong 72 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, bình và đệm lọc được rửa bằng etanol (1l), và phần lọc thu gom được cô trong chân không để tạo ra 8-amino-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (296c, 24g, hiệu suất 92%) dưới dạng dầu màu nâu. MS: 193 [M+1].

N-closucxinimit (20g, 0,147mol) được bổ sung dung dịch chứa 8-amino-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (296c, 24g, 0,125mol) trong N,N-dimetylformamit (250ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch này được phân bố giữa nước (100ml) và etyl axetat (5 x 100ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (5 x 100ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô đến khô. Cặn được nghiền với axetonitril (200ml), và chất rắn được thu hồi bằng cách lọc. Sau khi làm khô, thu được 8-amino-5-clo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (296d, 12,5g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,84 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,29-3,25 (m, 2H), 2,81-2,78 (t, J= 6,6Hz, 2H).

Isopentyl nitrit (20ml, 0,149mol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn dịch đã được gia nhiệt (55°C) chứa đồng (II) clorua (40g, 0,298mol) và lithi clorua (38g, 0,905mol) trong axetonitril (500ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ này trong 5 phút, sau đó 8-amino-5-clo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (296d, 20g, 0,089mol) được thêm vào từng phần. Sau khi thêm xong, việc khuấy trộn được tiếp tục ở 55°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong

phòng, tôi bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (300ml), và chiết bằng etyl axetat (4 x 200ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch amoni clorua trong nước (200ml) và nước muối (100ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 5,8-diclo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on thô (296e, 20g, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 245 [M+1].

Di-tert-butyl dicacbonat (76g, 0,352mol) được bổ sung từng phần vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 5,8-diclo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on thô (296e, 20g, 0,082mol) và 4-dimetylaminopyridin (30g, 0,246mol) trong N,N-dimetylformamit (200ml). Sau khi thêm xong, dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó phân bố giữa nước (200ml) và etyl axetat (5 x 200ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat 100:1 đến 10:1) để tạo ra tert-butyl 5,8-diclo-7-metoxy-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (296f, 11g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,50 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,86-3,83 (t, J= 6,8Hz, 2H), 2,99-2,96 (t, J= 5,8Hz, 2H), 1,54 (s, 9H).

Bo tribromua (10ml) được cho vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa tert-butyl 5,8-diclo-7-metoxy-1-oxo-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-carboxylat (296f, 14,5g, 45,4mmol) trong diclometan khan (100ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, sau đó nước (10ml) được thêm vào, tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước (500ml), và làm khô để tạo ra 5,8-diclo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (296g, 9,2g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 10,58 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 3,25-3,23 (m, 2H), 2,83-2,80 (t, J=6,2Hz, 2H). MS: 232 [M+1].

Phần 2. Hỗn hợp đã được làm lạnh bằng nước đá bao gồm (2R)-oxiran-2-ylmetanol (2,00g, 27,0mmol) và imidazol (3,68g, 54,0mmol) trong diclometan khan (60ml) được bổ sung nhỏ giọt tert-butyl(clo)diphenylsilan (8,40ml, 32,4mmol), tạo ra chất kết tủa trắng. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút, sau đó chậu làm lạnh được

rời đi và việc khuấy trộn được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Dung dịch amoni clorua trong nước (2M, 100ml) được thêm vào và các lớp được tách ra. Lớp nước được chiết bằng diclometan (100ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-30% etyl axetat trong heptan), tạo ra tert-butyl[(2S)-oxiran-2-ylmetoxy]diphenylsilan (296h, 8,40g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,76 (m, 4H), 7,36 - 7,49 (m, 6H), 3,88 (dd, J=11,86, 3,30Hz, 1H), 3,74 (dd, J=11,80, 4,71Hz, 1H), 3,10 - 3,20 (m, 1H), 2,76 (dd, J=5,14, 4,16Hz, 1H), 2,63 (dd, J=5,14, 2,69Hz, 1H), 1,09 (s, 9H). MS: 330 [M+1].

Đồng (I) xyanua (3,60g, 40,2mmol) được cho vào trong bình ba cổ trong môi trường khí nitơ và làm khô bằng cách gia nhiệt nhẹ bằng súng gia nhiệt trong chân không. Sau đó, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ. Quá trình này được lặp lại ba lần, và sau đó tetrahydrofuran khan (80ml) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được làm lạnh đến -78°C, và sau đó vinyl magie bromua (dung dịch 1M trong tetrahydrofuran, 88,5ml, 88,5mmol) được bổ sung theo cách nhỏ giọt trong lúc giữ nhiệt độ bên trong dưới -68°C. Hỗn hợp dị thể được làm ấm đến -20°C và khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút. Sau khi làm lạnh dung dịch này trở lại -78°C, tert-butyl[(2S)-oxiran-2-ylmetoxy]diphenylsilan (296h, 8,38g, 26,8mmol) được thêm vào theo kiểu nhỏ giọt. Hỗn hợp được khuấy, và để tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng 100ml amoni hydroxit/amoni clorua (1/10 2M NH_4Cl), và chiết bằng etyl axetat (200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (200ml), làm khô bằng natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-20% etyl axetat trong heptan), để tạo ra (2S)-1-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}pent-4-en-2-ol (296i, 5,68g, hiệu suất 62%) dưới dạng dầu trong suốt. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 - 7,71 (m, 4H), 7,36 - 7,49 (m, 6H), 5,75 - 5,87 (m, 1H), 5,03 - 5,14 (m, 2H), 3,76 - 3,85 (m, 1H), 3,66 - 3,72 (m, 1H), 3,54 - 3,61 (m, 1H), 2,45 (d, J=4,03Hz, 1H), 2,23 - 2,30 (m, 2H), 1,09 (s, 9H). MS: 358 [M+18].

Dung dịch chứa (2S)-1-{[tert-butyl(diphenyl)silyl]oxy}pent-4-en-2-ol (296i, 5,60g, 16,4mmol) trong tetrahydrofuran khan (30ml) được làm lạnh đến 0°C và xử lý bằng dung dịch tetrabutylamoni florua (1M trong tetrahydrofuran, 18,3ml, 18,3mmol). Hỗn hợp được khuấy và để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong một giờ, sau đó cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-100% etyl axetat trong heptan), tạo ra (2S)-pent-4-en-1,2-diol (296j, 1,25g, hiệu suất 73%) dưới dạng dầu. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 5,83 (ddt, J=17,16, 10,10, 7,15, 7,15Hz, 1H), 5,08 - 5,21 (m, 2H), 3,73 - 3,83 (m, 1H), 3,67 (d, J=11,13Hz, 1H), 3,48 (dd, J=10,94, 7,40Hz, 1H), 2,51 (br. s., 1H), 2,42 (br. s., 1H), 2,17 - 2,32 (m, 2H).

Hỗn hợp bao gồm (2S)-pent-4-en-1,2-diol (296j, 1,20g, 11,7mmol) và natri bicacbonat (2,96g, 35,2mmol) trong axetonitril khan (40ml) được khuấy trong mười phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó làm lạnh đến 0°C trong chậu nước đá. Iot (8,95g, 35,2mmol) được thêm vào, và việc khuấy trộn được tiếp tục trong hai giờ, hỗn hợp được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được làm loãng bằng dietyl ete (100ml), rửa bằng dung dịch natri thiosulfat 1M trong nước (100ml) và nước muối (100ml), làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-100% etyl axetat trong heptan), tạo ra hỗn hợp bao gồm (3S,5S)-5-(iodometyl)tetrahydrofuran-3-ol và (3S,5R)-5-(iodometyl)tetrahydrofuran-3-ol (296k, 2,19g, hiệu suất 82%).

Hỗn hợp bao gồm (3S,5S)-5-(iodometyl)tetrahydrofuran-3-ol và (3S,5R)-5-(iodometyl)tetrahydrofuran-3-ol (296k, 2,16g, 9,47mmol) được hòa tan trong dimetylsulfoxit khan (40ml). Kali 4-nitrobenzoat (2,98g, 14,2mmol) và 18-crown-6 (3,76g, 14,2mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (100ml) và nước (100ml). Pha hữu cơ được rửa bằng nước (100ml) và nước muối (100ml), làm khô bằng natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-100% etyl axetat trong heptan), để tạo ra sản phẩm dưới dạng hỗn hợp bao gồm các chất đồng phân không đối quang: ((2S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-nitrobenzoat và ((2R,4S)-4-

hydroxy-tetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-nitrobenzoat (296l, 1,13g, hiệu suất 45%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,21 - 8,33 (m, 4H), 4,46 - 4,64 (m, 3H), 4,36 (dd, J=11,68, 6,66Hz, 1H), 4,05 (dd, J=9,90, 4,03Hz, 0,76H), 3,93 - 3,99 (m, 0,24H), 3,80 - 3,88 (m, 1H), 2,34 - 2,45 (m, 0,25H), 2,08 - 2,17 (m, 0,77H), 1,81 - 1,96 (m, 1H), 1,57 (br. s., 1H).

Hỗn hợp bao gồm ((2S,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-nitrobenzoat và ((2R,4S)-4-hydroxytetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-nitrobenzoat (296l, 700mg, 2,62mmol) được phối hợp với trietylamin (1,10ml, 7,89mmol) trong diclometan khan (12ml). Metansulfonyl clorua (400µl, 5,17mmol) được thêm vào, gây ra sự tỏa nhiệt nhẹ. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa nước (50ml) và diclometan (2 x 50ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 20-100% etyl axetat trong heptan). Đỉnh phân cực ít hơn là chất đồng phân đối quan đơn mong muốn, ((2R,4S)-4-((metylsulfonyl)oxy)tetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-nitrobenzoat (296m, 672mg, hiệu suất 74%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,26 - 8,33 (m, 2H), 8,17 - 8,25 (m, 2H), 5,34 - 5,43 (m, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 2H), 4,34 - 4,43 (m, 1H), 4,13 - 4,20 (m, 1H), 4,05 - 4,12 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,47 (dd, J=14,24, 5,81Hz, 1H), 2,00 - 2,13 (m, 1H).

Dung dịch chứa ((2R,4S)-4-((metylsulfonyl)oxy)tetrahydrofuran-2-yl)metyl 4-nitrobenzoat (296m, 300mg, 0,869mmol), 5,8-diclo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (296g, 222mg, 0,956mmol), và xesi cacbonat (566mg, 1,74mmol) trong N,N-dimetylformamit (8ml) được gia nhiệt đến 100°C trong ba giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng etyl axetat (50ml), rửa bằng nước (2 x 50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-100% etyl axetat trong heptan) để tạo ra 2,5-anhydro-3-deoxy-4-O-(5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1-O-(4-nitrobenzoyl)-L-threo-pentitol (296n, 128mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 - 8,33 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 6,09 (br. s., 1H),

4,99 (td, J=4,28, 1,96Hz, 1H), 4,56 - 4,62 (m, 2H), 4,42 - 4,52 (m, 1H), 4,27 (d, J=10,64Hz, 1H), 4,02 (dd, J=10,58, 4,34Hz, 1H), 3,48 (td, J=6,36, 3,91Hz, 2H), 2,99 - 3,09 (m, 2H), 2,56 (ddd, J=14,24, 8,19, 6,42Hz, 1H), 2,18 (dd, J=14,12, 5,07Hz, 1H). MS: 481 [M+1].

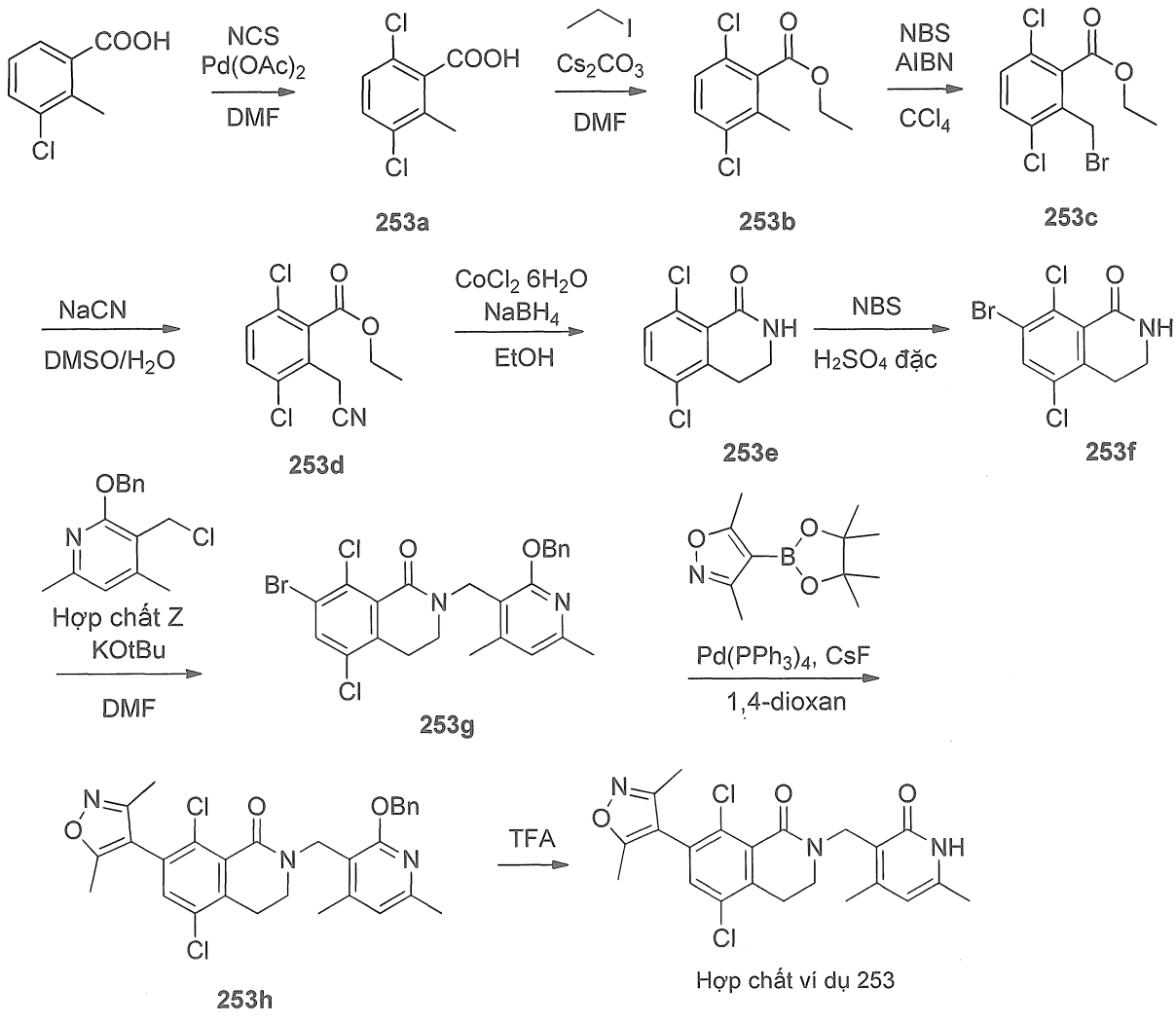
Dung dịch kali tert-butoxit trong tetrahydrofuran (1,0M, 645µl, 0,645mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 2,5-anhydro-3-deoxy-4-O-(5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1-O-(4-nitrobenzoyl)-L-threo-pentitol (296n, 120mg, 0,249mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (4ml). Sau khi khuấy trong 30 phút, dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 71mg, 0,273mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (1ml) được thêm vào và việc khuấy trộn được tiếp tục ở 0°C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng etyl axetat (50ml), rửa bằng nước (2 x 50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-100% etyl axetat trong heptan), tạo ra 1,4-anhydro-2-O-(2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-3-deoxy-L-threo-pentitol (296o, 36mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (d, J=7,21Hz, 2H), 7,29 - 7,40 (m, 3H), 6,94 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,92 (br. s., 1H), 4,87 (s, 2H), 4,15 - 4,26 (m, 2H), 3,91 (dd, J=10,39, 3,91Hz, 1H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,66 - 3,75 (m, 1H), 3,25 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,69 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 - 2,40 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,03 - 2,16 (m, 2H). MS: 557 [M+1].

Dung dịch chứa 1,4-anhydro-2-O-(2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-3-deoxy-L-threo-pentitol (296o, 36mg, 0,065mmol) trong axit trifloaxetic (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không, và cặn được phân bố giữa etyl axetat (20ml) và natri bicacbonat bão hòa trong nước (20ml). Lớp nước được chiết lại bằng etyl axetat (2 x 20ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-10% metanol trong etyl axetat) để tạo ra 1,4-

anhydro-3-deoxy-2-O-{5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-L-threo-pentitol (hợp chất ví dụ 296, 12mg, hiệu suất 40%), dưới dạng chất rắn, sau khi làm đông khô. ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,14 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,93 - 5,02 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,95 - 4,06 (m, 2H), 3,85 (dd, J=10,39, 4,28Hz, 1H), 3,56 - 3,64 (m, 1H), 3,49 - 3,55 (m, 1H), 3,38 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,80 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,36 (ddd, J=14,09, 7,79, 6,60Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,84 (dd, J=13,94, 5,50Hz, 1H).

Phương pháp D

Ví dụ 253: 5,8-diclo-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Hỗn hợp bao gồm axit 3-clo-2-metylbenzoic (100g, 0,58mol), N-closucxinimit (90g, 0,67mol) và paladi (II) axetat (14,7g, 65,7mmol) trong N,N-

dimetylformamit (1l) được khuấy ở 110°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, xesi cacbonat (378g, 1,16mol) và iodoetan (317g, 2,03mol) được thêm vào và việc khuấy trộn được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm nước (1l) và metyl tert-butyl ete (800ml). Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được tách ra. Lớp nước được chiết bằng một lượng metyl tert-butyl ete nữa (600ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (1,2 lít), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (50:1)), tạo ra etyl 3,6-diclo-2-metylbenzoat (253b, 110g, độ tinh khiết ~ 80%, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch chứa 3,6-diclo-2-metylbenzoat (253b, 120g, 0,52mol) và N-bromosucxinimit (147g, 0,82mol) trong clorofom (1l) được xử lý bằng azobisisobutyronitril (25,3g, 0,15mol) và hỗn hợp được hồi lưu qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm loãng bằng diclometan (800ml) và rửa bằng nước (1,2 lít). Lớp nước được chiết bằng diclometan (800ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (1,5 lít), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra etyl 2-(bromometyl)-3,6-diclobenzoat (253c, 160g, hiệu suất 100%), sản phẩm này được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Dung dịch chứa natri xyanua (75,12g, 1,53mol) trong nước (300ml) được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa etyl 2-(bromometyl)-3,6-diclobenzoat (253c, 320g, 1,03mol) trong dimethysulfoxit (2,4 lít) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào hỗn hợp bao gồm nước (4 lít) và metyl tert-butyl ete (2 lít), và các lớp được tách ra. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (2 lít) và dung dịch natri clorua (bão hòa trong nước 2 lít), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (30:1)), tạo ra etyl 3,6-diclo-2-(xyanometyl)benzoat (253d, 150g, độ tinh khiết ~75%, hiệu suất 47%) dưới dạng dầu màu vàng.

Coban (II) clorua hexahydrat (166g, 0,70mol) được cho vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa etyl 3,6-diclo-2-(xyanometyl)benzoat (253d, 90g, 0,35mol) trong etanol (1,5 lít), và hỗn hợp tạo ra làm lạnh đến 0°C. Natri bohydrua (66,3g, 1,74mol) được thêm vào từng phần. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và sau đó hồi lưu qua đêm. Huyền phù tạo ra được lọc và phần lọc được cô trong chân không. Chất rắn trong bánh lọc được khuấy trong etyl axetat (600ml), và sau đó lọc lần nữa. Quy trình này được lặp lại lần thứ hai. Phần lọc thu gom được cho vào bã lọc gốc, và dung dịch hữu cơ này được rửa bằng nước (800ml) và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (800ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253e, 29,3g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Dung dịch chứa 5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253e, 40g, 0,186mol) trong dung dịch axit sulfuric đậm đặc (200ml) ở 60°C được bổ sung từng phần N-bromosucxinimit (49,7g, 0,279mol). Việc khuấy trộn được tiếp tục ở 60°C trong 2 giờ, sau đó một lượng N-bromosucxinimit nữa (5g, 28mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ nữa, hỗn hợp được rót lên nước đá (500ml), sau đó chiết bằng diclometan (3 x 500ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (800ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Bã được khuấy trong etyl axetat (40ml) và ete dầu mỏ (20ml), và chất rắn tạo ra được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253f, 41g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Dung dịch kali tert-butoxit trong tetrahydrofuran (1,0M, 190ml, 0,19mol) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa 7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253f, 47g, 0,16mol) trong N,N-dimetylformamit khan (500ml) trong môi trường khí nitơ. Việc khuấy trộn được tiếp tục ở 0°C trong 5 phút, sau đó 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 40,2g, 0,15mol) được bổ sung làm một phần. Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, hỗn hợp được xử lý bằng axit axetic đậm đặc (2ml) và rót vào metyl tert-butyl ete (600ml). Dung dịch hữu cơ được rửa bằng nước (800ml) và dung dịch natri clorua bão hòa

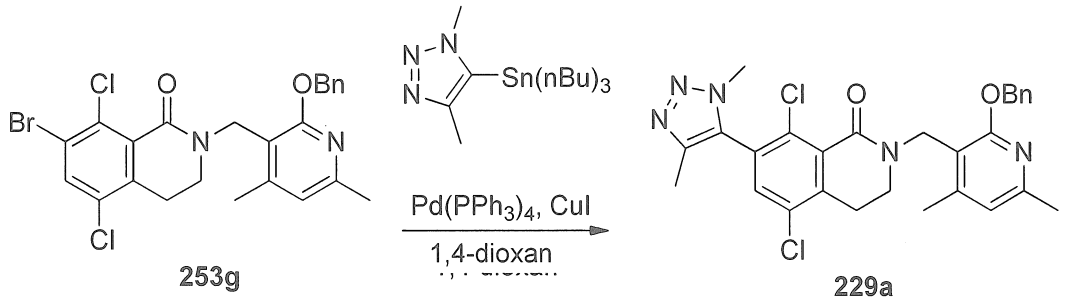
trong nước (800ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (30:1 đến 20:1)), tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253g, 50g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 8,08 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,24 (t, J = 6Hz, 2H), 2,72 (t, J = 6Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS: 521 [M+1].

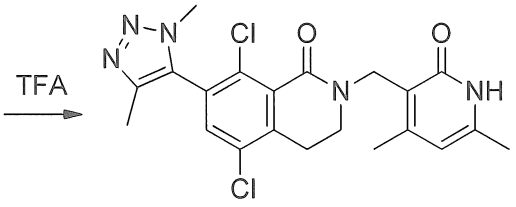
Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253g, 500mg, 0,96mmol), pinacol este của axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic (320mg, 1,44mmol), xesi florua (437mg, 2,88mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (70,0mg, 0,06mmol) trong dioxan (20ml) được loại khí bằng nitơ, sau đó khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp được phân bố giữa nước (15ml) và etyl axetat (3 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (20ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (10:1)), tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5,8-diclo-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253h, 400mg, hiệu suất 78%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5,8-diclo-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253h, 400mg, 0,75mmol) trong axit trifloaxetic (10ml) được khuấy ở 45°C trong 3 giờ, sau đó cô trong chân không để loại bỏ chất dễ bay hơi. Bã được phân bố giữa diclometan (15ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (4 x 20ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước (20ml), làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng diclometan/metanol (10:1)) để tạo ra 5,8-diclo-7-(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất ví dụ 253, 250mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) δ 11,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,89 (s,

1H), 4,57 (s, 2H), 3,51 (t, J=6,33Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,33Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,06 (s, 3H). MS: 446 [M+1].

Ví dụ 229: 5,8-diclo-7-(1,4-dimetyl-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on





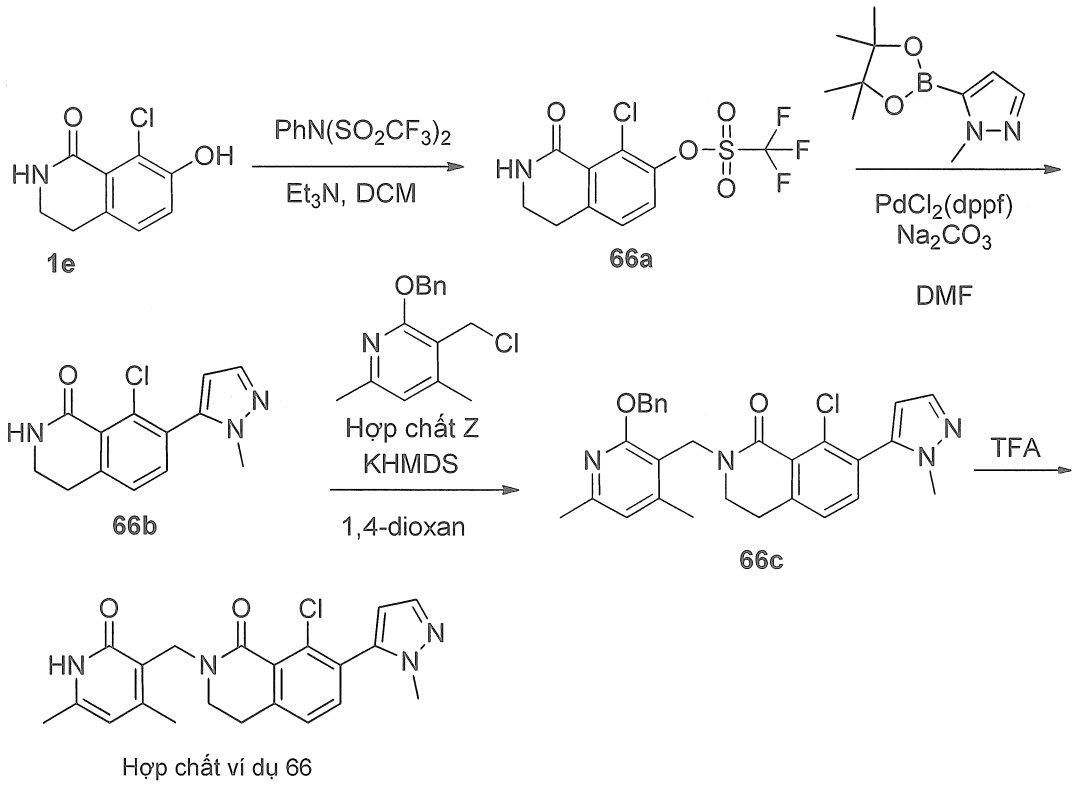
Hợp chất ví dụ 229

Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (253g, 500mg, 0,96mmol), và 1,4-dimetyl-5-(tributylstannanyl)-1H-1,2,3-triazol (CAS: 1047637-17-1, 754mg, 1,95mmol) trong ống nghiệm dùng trong lò vi sóng được bổ sung 1,4-dioxan (10ml), đồng (I) iodua (28mg, 0,14mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (160mg, 0,14mmol). Dung dịch này được loại khí bằng cách sử dụng dòng khí argon và việc khử khí được tiếp tục trong 10 phút. Lọ dùng trong lò vi sóng được đậy kín và hỗn hợp được gia nhiệt ở 125°C trong 2 giờ trong điều kiện bức xạ vi sóng hồng ngoại. TLC ete dầu mỏ/etyl axetat =1:1, Rf: 0,5) cho biết khoảng 50% hợp chất 253g còn lại. Tuy nhiên, việc gia nhiệt thêm không chứng tỏ là có lợi. Hỗn hợp được làm loãng bằng metyl tert-butyl ete (100ml), rửa bằng nước (3 x100ml), làm khô bằng natri sulfat và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh, rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat = 1:1 để tạo ra -{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5,8-diclo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (229a, 108mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,76 (s, 1H), 7,44 (d, J=1,35Hz, 2H),

7,28 - 7,34 (m, 3H), 6,75 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,30 - 3,34 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), MS: 446,1 [M+1].

Dung dịch chứa hợp chất 229a (1,1g, 2,1mmol) được hòa tan trong axit trifloaxetic (25ml) và khuấy ở 45°C trong 3 giờ. TLC (diclometan/metanol =10:1, Rf: 0,5) cho biết phản ứng đã hoàn thành. Hỗn hợp được cô và làm loãng bằng diclometan (30ml), rửa bằng dung dịch nước natri bicacbonat (4 x 50ml) và nước muối (2 x 20ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô đến khô. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh (rửa giải bằng diclometan:metanol (10:1)) để tạo ra 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất ví dụ 229, 514mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,73 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,77 (t, J =12,8Hz, 2H), 3,06-3,02 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,21 (s, 3H). MS: 446,1 [M+1].

Ví dụ 66: 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Dung dịch chứa 8-clo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1e, 535mg, 2,71mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung N-phenyltriflometansulfonimit (870mg, 2,44mmol) và Et_3N (630mg, 6,23mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột để tạo ra 8-clo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl triflometan-sulfonat (66a, 795mg, 89%) dưới dạng dầu không màu, dầu này hóa rắn khi để yên.

Dung dịch chứa 8-clo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl triflometan-sulfonat (66a, 300mg, 0,910mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 1-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (205mg, 0,956mmol), $PdCl_2$(dppf)-DCM (74,3mg, 0,0910mmol), và Na_2CO_3 (289mg, 2,73mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí bằng N_2 và khuấy trong ống kín ở 80°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh đến độ pH=7 và tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 8-clo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (66b, 48mg, 20%) dưới dạng dầu.

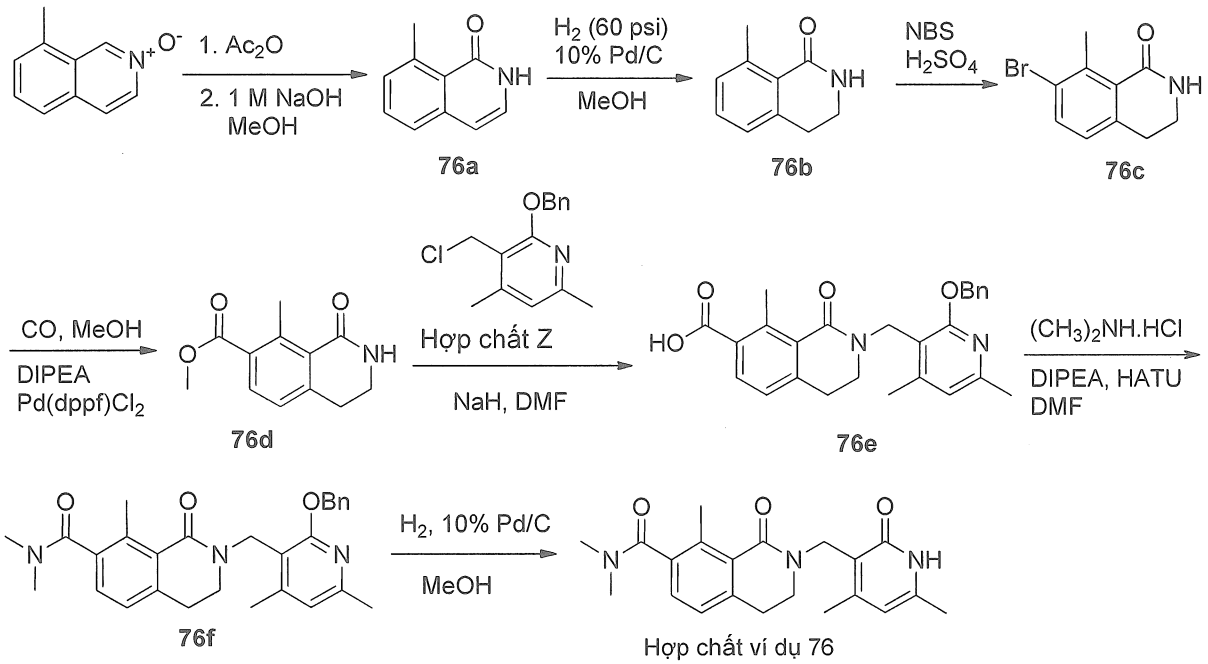
Dung dịch chứa 8-clo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (66b, 48,0mg, 0,180mmol), 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 71,7mg, 0,274mmol), và KHMDS (182mg, 0,915mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được gia nhiệt ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O (10ml), dung dịch này được chiết bằng EtOAc (10ml), lớp hữu cơ được cô trong chân không, và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (66c, 60mg, 67%) dưới dạng dầu không màu.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (66c, 60mg, 0,12mmol) trong TFA (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 66, 8,5mg, 17%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br. s, 1H), 7,44

(d, J=7,70Hz, 1H), 7,35 (d, J=7,70Hz, 1H), 7,50 (d, J=1,76Hz, 1H), 6,29 (d, J=1,76Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,46 - 3,50 (m, 2H), 2,91 (t, J=5,83Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS 397,0 [M + 1].

Phương pháp E

Ví dụ 76: 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-N,N,8-trimetyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxamit



Dung dịch chứa 8-metylisoquinolin 2-oxit (1,4g, 8,8mmol) trong Ac_2O (20ml) được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không và bã được hòa tan trong MeOH (20ml). Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch nước NaOH (20ml, 1M). Hỗn hợp được hồi lưu trong 1 giờ và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp được cô trong chân không. Bã được làm loãng bằng nước (20ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc (3:1) để tạo ra 8-metylisoquinolin-1(2H)-on (76a, 1g, 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp bao gồm 8-metylisoquinolin-1(2H)-on (76a, 1g, 6,29mmol) và 10% Pd/C (0,5 g) trong MeOH (20ml) được hydro hóa dưới áp suất H_2 (60psi (413,7pKa)) ở 80°C trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa

bằng MeOH (2 x 20ml). Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra 8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (76b, 1g, ~100%) dưới dạng chất rắn màu xám.

Dung dịch H_2SO_4 đậm đặc (10ml) đã làm lạnh được bổ sung 8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (76b, 1g, 6,21mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút. NBS (1,1g, 6,21mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và rót vào nước đá-nước (30ml) kết hợp khuấy trộn. Huyền phù được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước (20ml) và nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) để tạo ra 7-bromo-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (76c, 0,63g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp bao gồm 7-bromo-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (76c, 0,6g, 2,5mmol), DIPEA (2ml) và $PdCl_2$(dppf) (0,12 g) trong MeOH (20ml) được khuấy dưới áp suất CO (4MPa) ở 120°C trong 48 giờ trong nồi hấp dung tích 50ml. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng MeOH (2 x 10ml). Phần lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) để tạo ra metyl 8-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylat (76d, 0,41g, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

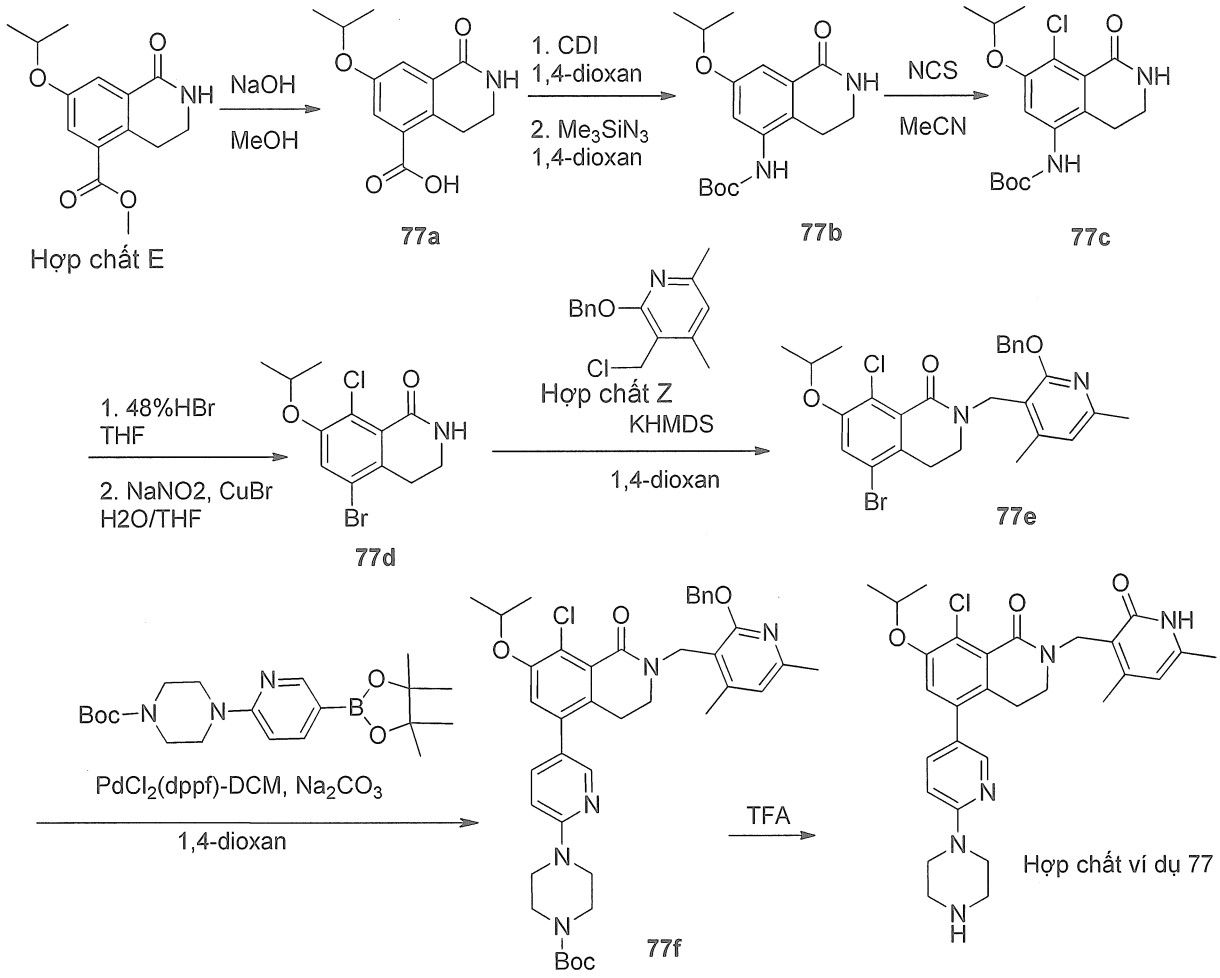
Dung dịch được khuấy trộn chứa metyl 8-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylat (76d, 100mg, 0,46mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung NaH (0,032g, 1,32mmol, 60% trong dầu) ở 0°C trong môi trường khí N_2. Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, 1-(benzyloxy)-2-(clometyl)-3,5-dimetylbenzen benzyl 2-(clometyl)-3,5-dimetylphenyl ete (hợp chất Z, 180mg, 0,69mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước đá-nước (20ml). Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) để thu được axit 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylic (76e, 120mg, 61%) dưới dạng gôm màu vàng.

Dung dịch chứa axit 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-metyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylic (76e, 120mg, 0,28mmol), $(CH_3)_2NH{\cdot}HCl$ (34mg, 0,42mmol) và DIPEA (181mg, 1,4mmol) trong DMF (5ml) trong môi trường khí N_2 được bổ sung HATU (214mg, 0,56mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (10ml) và chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng H_2O (10ml), nước muối (2 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-N,N,8-trimetyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxamit (76f, 80mg, 63%) dưới dạng gôm không màu.

Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-N,N,8-trimetyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxamit (76f, 80mg, 0,175mmol) và 10% Pd/C (10 mg) trong MeOH (10ml) được hydro hóa dưới áp suất H_2 (bóng) ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng MeOH (2 x 10ml). Phần lọc được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/MeOH = 5:1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 76, 32mg, 49,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,22-7,2 (d, 1H), 7,17-7,15 (d, 1H), 6,11(s, 1H), 4,77(s, 2H), 3,45-3,43(m, 2H), 3,13(s, 3H), 2,9-2,85(m, 5H), 2,28(s, 3H), 2,25(s, 3H); MS 367,9 [M+H].

Phương pháp F

Ví dụ 77: 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Dung dịch chứa metyl 1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat (hợp chất E, 1,00g, 3,80mmol) trong MeOH (20ml) được bổ sung NaOH (3,00ml, 12,0mmol). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 50°C trong 3 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và bã tạo ra được hòa tan trong MeOH (30ml), và trung hòa bằng dung dịch HCl 1M đến độ pH=2~3. Chất kết tủa được tạo ra, thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong lò ở 60°C trong chân không để tạo ra axit 1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylic (77a, 918mg, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Huyền phù chứa axit 1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-carboxylic (77a, 1,76g, 7,06mmol) trong dioxan khan (100ml) được bổ sung CDI (1,43g, 8,83mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, sau đó khuấy ở 100°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, TMSA (1,50ml, 10,8mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy

hỗn hợp phản ứng trong 2 giờ, t-butanol (25,0ml) được thêm vào. Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 100°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không, bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra tert-butyl [1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]carbamat (77b, 958mg, 42%) dưới dạng chất rắn.

Dung dịch chứa tert-butyl [1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]carbamat (77b, 875mg, 2,73mmol) và NCS (401mg, 3,00mmol) trong MeCN (80ml) được khuấy ở 75°C trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và cô trong chân không, bã tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra tert-butyl [8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]carbamat (77c, 893mg, 92%) dưới dạng chất rắn.

Dung dịch chứa tert-butyl [8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]carbamat (77c, 500mg, 0,282mmol) trong THF (20ml) được bổ sung HBr (10,0ml, 88,4mmol, dung dịch 48% trong nước). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến 0°C, CuBr (303mg, 2,11mmol) được thêm vào, tiếp đó bổ sung $NaNO_2$ (1,07ml, 1,55mmol, 100mg/ml dung dịch). Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 0°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng $NaHCO_3$ và chiết bằng etyl axetat (2 x 50ml). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (1 x 100ml), làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra 5-bromo-8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (77d, 188mg, 42% cho hai bước) dưới dạng chất rắn.

Dung dịch chứa 5-bromo-8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (77d, 188mg, 0,590mmol) trong 1,4-dioxan khan (10ml) được bổ sung KHMDS (2,00ml, 2,00mmol). Khi thêm, bột nhão màu đỏ sẫm được tạo ra. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 170mg, 0,649mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước, và chiết bằng etyl axetat (2 x 50ml).

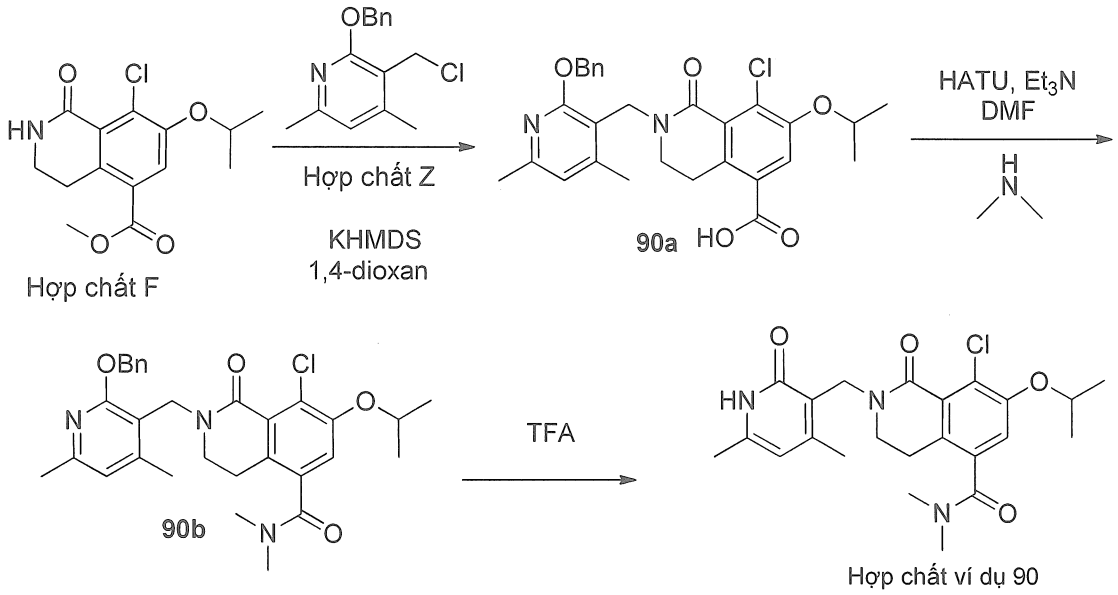
Pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-40% EtOAc/heptan) để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5-bromo-8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (77e, 140mg, 44%).

Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5-bromo-8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (77e, 60mg, 0,110mmol), tert-butyl 4-[5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin-2-yl]piperazin-1-carboxylat (64mg, 0,164mmol), Na_2CO_3 (200µl, 0,400mmol, dung dịch 2M), $PdCl_2$(dppf)-DCM (9mg, 0,011mmol), và 1,4-dioxan (2ml) được khuấy ở 120°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (20ml) và nước (20ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (1 x 20ml), làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-100% EtOAc/heptan) để tạo ra tert-butyl 4-{5-[2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxylat (77f, 46mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn.

Hỗn hợp bao gồm tert-butyl 4-{5-[2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]pyridin-2-yl}piperazin-1-carboxylat (77f, 46mg, 0,063mmol) trong TFA (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi cô chất dễ bay hơi trong chân không, bã tạo ra được phân bố giữa etyl axetat (30ml) và natri bicacbonat (30ml). Pha hữu cơ được tách ra và pha nước được chiết bằng etyl axetat (1 x 30ml). Pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 77, 5,0mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 8,09 (d, J=2,27Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,59, 2,53Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,84Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 3,55 - 3,63 (m, 4 H), 3,35 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,92 - 3,02 (m, 4 H), 2,75 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (d, J=5,81Hz, 6H); MS 536,3 [M+H].

Phương pháp G

Ví dụ 90: 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-N,N-dimetyl-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit



Hỗn hợp bao gồm metyl 8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat (hợp chất F, 92,0mg, 0,310mmol) và 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 97,1mg, 0,371mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được bổ sung KHMDS (308mg, 1,54mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và bã được làm loãng bằng EtOAc (10ml) và nước (10ml). Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến 3-4 bằng cách sử dụng dung dịch HCl 1N. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (25ml) và lớp hữu cơ được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc) để tạo ra axit 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylic (90a, 52mg, hiệu suất 33%) dưới dạng dầu.

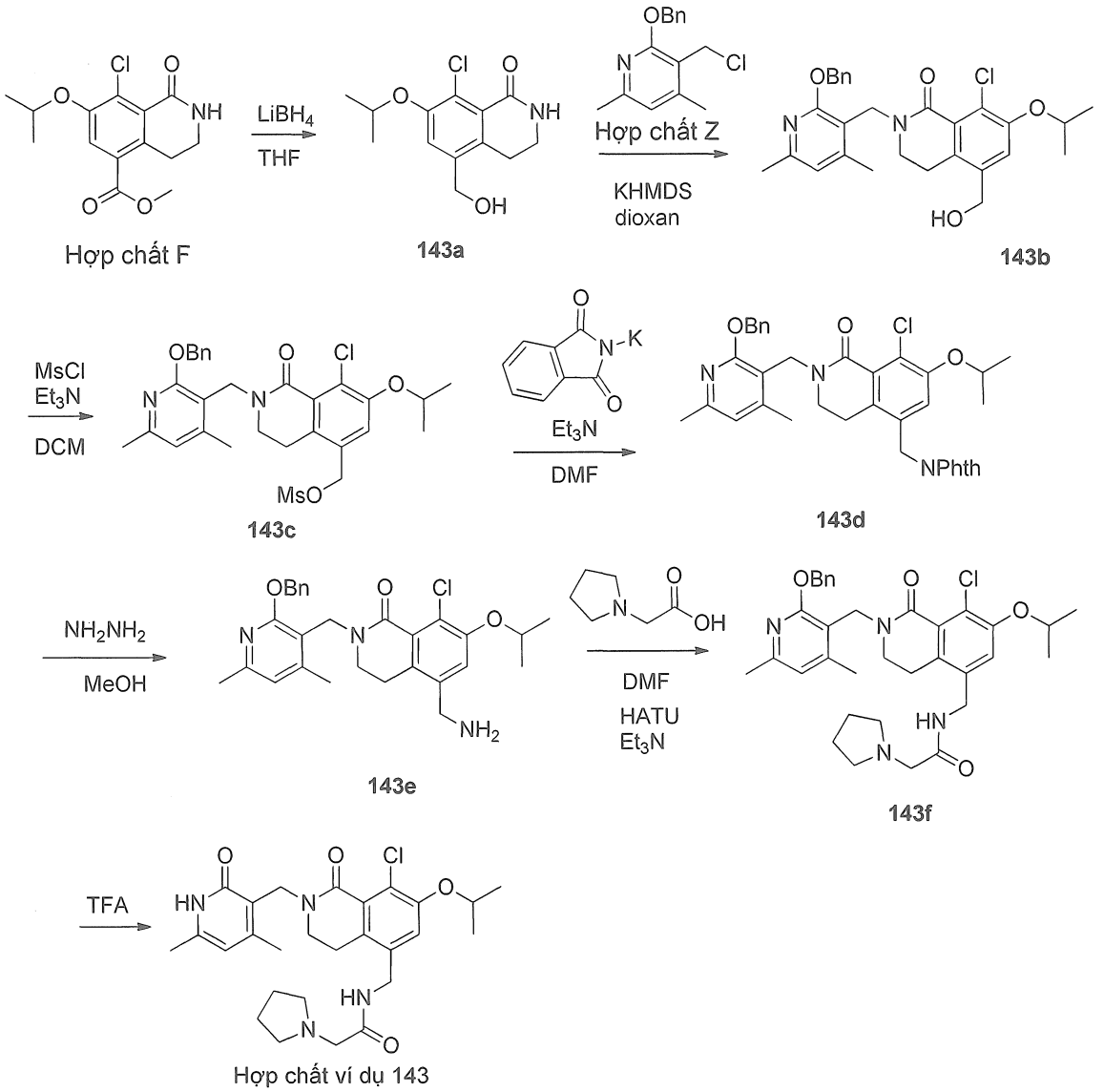
Dung dịch chứa axit 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylic (90a, 17mg, 0,033mmol) trong DMF (1ml) được bổ sung trietylamin (0,023ml, 0,165mmol) và HATU (14mg, 0,035mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút, và sau đó dimetylamin•HCl (4,10mg, 0,050mmol) được thêm vào. Hỗn hợp

phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng H_2O (5ml) và chất rắn kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và làm khô trong chân không để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-N,N-dimetyl-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-5-carboxamit (90b, 16mg, hiệu suất 89%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-N,N-dimetyl-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit (90b, 16mg, hiệu suất 89%) và TFA (1,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 90, 11mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,15 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,65 - 4,71 (m, 1H), 4,56 (br. s., 2H), 2,98 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,57 (br. s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS: 446,1 [M + 1].

Các biến thể của phương pháp G

Ví dụ 1: N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}metyl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit



Hợp chất F được khử bằng cách sử dụng lithi bohydrua trong các điều kiện chuẩn để tạo ra hợp chất trung gian rượu bậc một, 143a, cho phản ứng với hợp chất Z trong các điều kiện của Phương pháp G để tạo ra lactam N-alkyl hóa 143b. Gốc hydroxyl trong hợp chất 143b được chuyển hóa thành mesylat 143c trong các điều kiện chuẩn, và sau đó được thế ái nhân bằng kali phtalimit để tạo amin được bảo vệ 143d. Loại nhóm bảo vệ của phtalimit bằng hydrazin tạo ra amin bậc một 143e, amin này được kết hợp với axit 1-pyrolidinaxetic bằng cách sử dụng HATU để tạo

ra amit 143f. Xử lý 143f bằng TFA trong các điều kiện của Phương pháp G để loại bỏ gốc benzyl ete tạo ra hợp chất của Ví dụ 143: ^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm 8,34 (br. s., 1H), 8,24 (t, J=5,87Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,50 - 4,55 (m, 1H), 4,24 (d, J=5,87Hz, 2H), 3,33 - 3,36 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,71 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,50 (br. s., 4H); 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,69 (br. s., 4H), 1,28 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 515 [M + 1].

Các hợp chất của các Ví dụ 94, 95, 96 và 144 được điều chế theo cách tương tự với Ví dụ 143, bằng cách kết hợp liên kết amin của hợp chất trung gian amin 143e với axit carboxylic tương ứng, tiếp đó là loại bỏ benzyl ete bằng TFA như trong Phương pháp G.

Các hợp chất của các Ví dụ 100, 102, 106 và 254 được điều chế từ hợp chất trung gian mesylat 143c bằng sự thế ái nhân bằng amin thích hợp trong các điều kiện chuẩn, tiếp đó là loại bỏ benzyl ete bằng TFA như trong Phương pháp G.

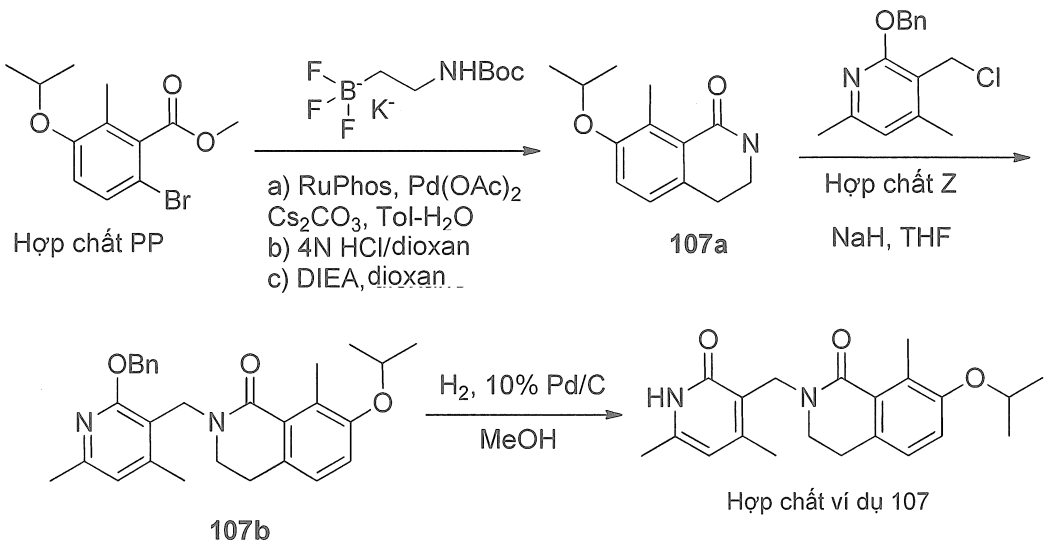
Hợp chất của Ví dụ 92 được điều chế bằng cách loại bỏ benzyl ete trong hợp chất trung gian 143b bằng TFA như trong Phương pháp G.

Các hợp chất của các Ví dụ 97, 98, 99 và 103 được điều chế bằng cách O-alkyl hóa hợp chất trung gian 143b bằng alkyl halogenua thích hợp, tiếp đó là loại bỏ benzyl ete bằng TFA như trong Phương pháp G.

Ví dụ 91 và 101 được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất trung gian 143b để tạo ra carboxaldehyt trung gian, bổ sung chất cái nhân có tâm cacbon thích hợp, và loại bỏ benzyl ete bằng TFA như trong Phương pháp G.

Phương pháp H

Ví dụ 107: 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Hỗn hợp bao gồm metyl 6-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoat (hợp chất PP, 154mg, 0,536mmol), kali {2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]etyl}(triflo)borat (269mg, 1,07mmol, 2 đượng lượng) và xesi cacbonat (613mg, 1,88mmol) trong hỗn hợp toluen:nước (3:1) (2,22ml) được loại khí bằng N_2. Paladi axetat (7,2mg, 0,032mmol) và RuPhos (30,5mg, 0,064mmol) được thêm vào và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 sau đó gia nhiệt ở 95°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng sau đó axit hóa bằng dung dịch axit clohydric 10% trong nước đến độ pH~6. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20ml), lớp hữu cơ rửa bằng nước muối (5ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/heptan, 0-100%). Chất được hòa tan trong diclometan (2ml) và dung dịch axit clohydric 4N trong dioxan khan (0,3ml) và được khuấy trong 16 giờ, sau đó cô thành dầu trong chân không. Bã được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml), sau đó diisopropyletylamin (25µl) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 50 giờ, cô trong chân không, và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/heptan, 0-100) để tạo ra 8-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (107a, 18,6mg, 15,8%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

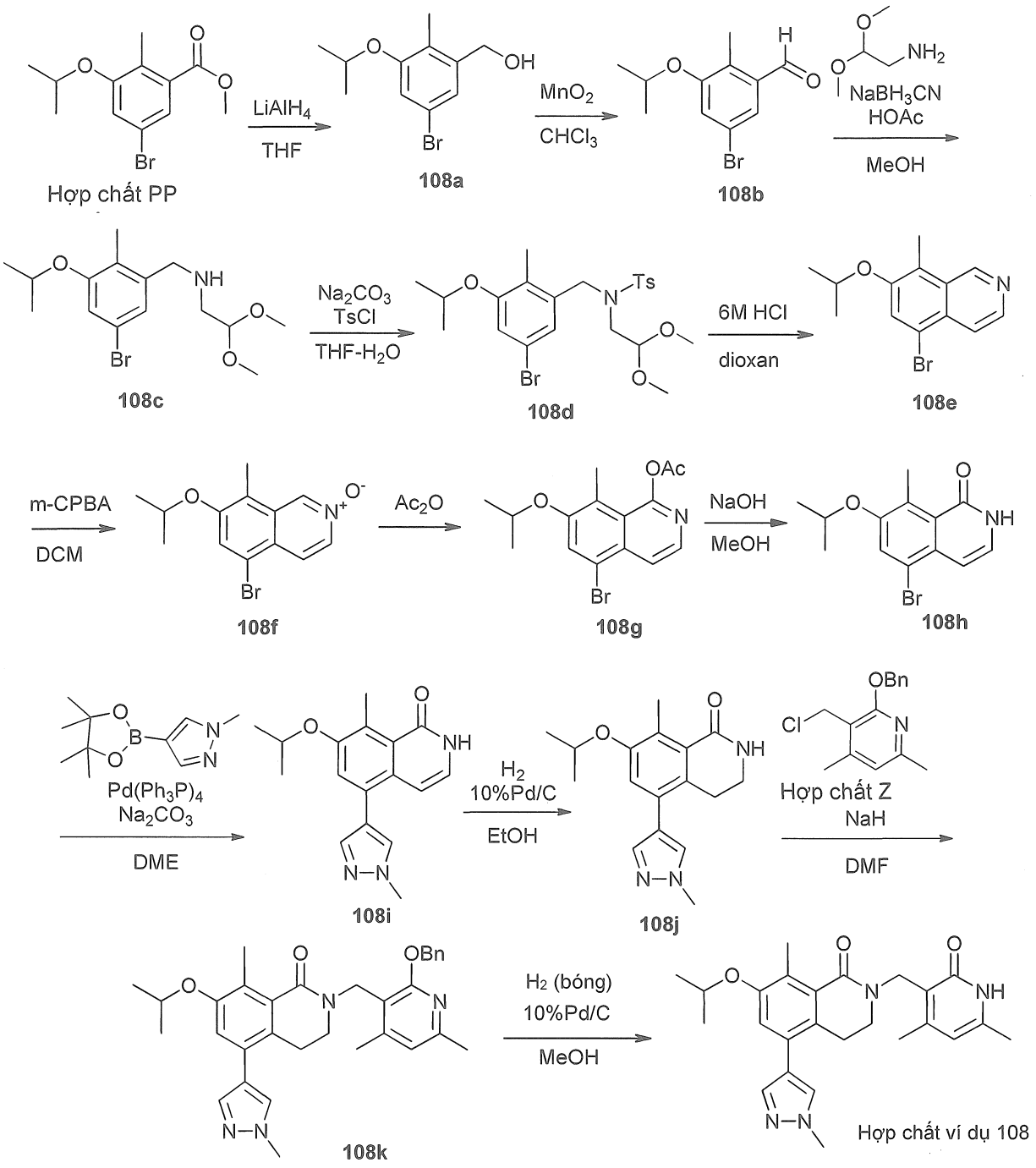
Dung dịch ở 0°C chứa 8-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (107a, 30mg, 0,14mmol) trong tetrahydrofuran (0,46ml) được bổ sung 60% natri hydrua (18mg, 0,45mmol). Sau 30 phút 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 43mg, 0,16mmol) được thêm vào và hỗn hợp tạo ra

được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (1ml), sau đó chiết bằng etyl axetat (20ml), rửa bằng nước muối (2ml), làm khô bằng natri sulfat, lọc, sau đó cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/heptan, 0-100), để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]-metyl}-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (107b, 46mg, 76%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (107b, 46mg, 0,10mmol) và 10% paladi trên than (10 mg) trong metanol (3ml) được hydro hóa ở áp suất 1atm (101kPa) bằng cách sử dụng bóng trong 26 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua XELIT® sau đó phần lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc/heptan, 50/50 - 100/0 sau đó EtOAc/MeOH, 100/0 - 70/30), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 107, 27mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,52 (br. s., 1H), 7,05 - 7,01 (m, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,51 (td, J=5,9, 12,1Hz, 1H), 2,68 (t, J=6,0Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 2H), 1,25 (d, J=5,9Hz, 6H); MS 355 (M + H).

Phương pháp I

Ví dụ 108: 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Huyền phù chứa $LiAlH_4$ (1,90g, 50,2mmol) trong THF khan (60ml) được bổ sung nhỏ giọt metyl 5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzoat (hợp chất PP, 17,0g, 65,6mmol) trong THF (40ml) ở -5°C. Sau khi thêm, hỗn hợp tạo ra được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng dung dịch NaOH 20% (10ml) ở -5°C và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp tạo ra được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOAc (3 x 30ml). Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra [5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)phenyl]metanol (108a, 8g, 74%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch chứa [5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)phenyl]metanol (108a, 25,0g, 96,5mmol) trong $CHCl_3$ (300ml) được bổ sung MnO_2 (42,0g, 487mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc và chất rắn được rửa bằng CH_2Cl_2 (2 x 20ml). Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra 5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzaldehyt (108b, 18g, 73%) dưới dạng dầu không màu.

Dung dịch chứa 5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzaldehyt (108b, 4,5g, 18mmol) và 2,2-dimetoxyetanamin (2,2g, 21mmol) trong MeOH (50ml) được bổ sung $NaBH_3CN$ (1,4g, 22mmol) và HOAc (1ml) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (50ml). Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bã được chiết bằng EtOAc (3 x 30ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 30ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1) để thu được N-[5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzyl]-2,2-dimetoxyetanamin (108c, 3,5g, 58%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm N-[5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzyl]-2,2-dimetoxy-etanamin (108c, 3,5g, 10mmol) và Na_2CO_3 (1,6g, 15mmol) trong THF (40ml) và H_2O (20ml) được bổ sung TsCl (2,0g, 11mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ, sau đó chiết bằng EtOAc (4 x 40ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng H_2O (2 x 30ml) và nước muối (2 x 100ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc=5:1) để tạo ra N-[5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzyl]-N-(2,2-dimetoxyetyl)-4-metylbenzen-sulfonamit (108d, 4,7g, 93%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm N-[5-bromo-2-metyl-3-(propan-2-yloxy)benzyl]-N-(2,2-dimetoxyetyl)-4-metylbenzensulfonamit (108d, 4,7g, 9,4mmol) trong dung dịch HCl 6M (75ml) và 1,4-dioxan (75ml) được khuấy trong ống kín ở 50°C trong 18 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và lớp nước được bazơ hóa đến độ pH=8~9 bằng Na_2CO_3 (s). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 40ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc,

và cô trong chân không để tạo ra 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin (108e, 1,6g, 61%) dưới dạng dầu màu nâu.

Dung dịch chứa 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin (108e, 1,60g, 5,71mmol) trong DCM (40ml) được bổ sung m-CPBA (1,47g, 8,56mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng $NaHSO_3$ (dung dịch trong nước, 2 x 20ml), dung dịch NaOH trong nước 10% (2 x 20ml) và nước muối (2 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin 2-oxit (108f, 1,3g, 77%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Dung dịch chứa 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin 2-oxit (108f, 1,3g, 4,4mmol) trong Ac_2O (20ml) được hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và bã được hòa tan trong EtOAc (50ml). Dung dịch tạo ra được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ trong nước (20ml) và nước muối (20ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, sử dụng ete dầu mỏ/EtOAc = 10:1) để tạo ra 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-1-yl axetat (108g, 0,28g, 17%).

Dung dịch chứa 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-1-yl axetat (108g, 0,28g, 0,83mmol) trong MeOH (2ml) được bổ sung dung dịch NaOH 1M (2ml). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 1 giờ, sau đó cô trong chân không. Bã được làm loãng trong nước và độ pH được điều chỉnh đến 4~5 bằng dung dịch HCl 1M. Dung dịch này được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không để tạo ra 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-1(2H)-on (108h, 0,21g, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hỗn hợp bao gồm 5-bromo-8-metyl-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-1(2H)-on (108h, 150mg, 0,507mmol), 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (210mg, 1,01mmol) và $Pd(Ph_3P)_4$ (29mg, 0,025mmol) trong dung dịch Na_2CO_3 1M trong nước (1ml) và DME (5ml) được loại khí bằng N_2 trong 3 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 140°C lò vi sóng trong 35 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được

tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOAc) để tạo ra 8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-1(2H)-on (108i, 0,14g, 92,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp bao gồm 8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)isoquinolin-1(2H)-on (108i, 0,14g, 0,47mmol) và 10% Pd/C (0,3 g) trong EtOH (20ml) được hydro hóa dưới áp suất H_2 (1,6 MPa) ở 80°C trong 48 giờ trong nồi hấp dung tích 50ml. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn được rửa bằng EtOH (2 x 10ml). Phần lọc được cô trong chân không để tạo ra 8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (108j, 0,11g, 78,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

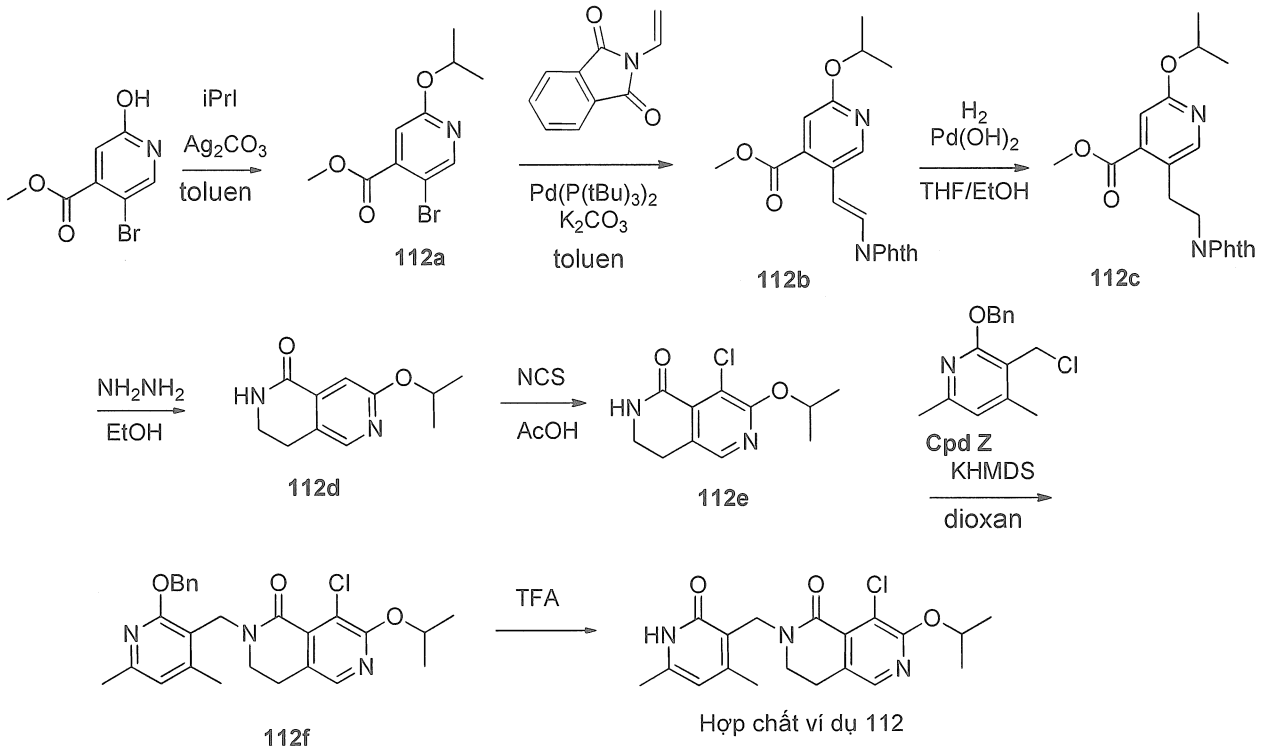
Dung dịch được khuấy trộn chứa 8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (108j, 60mg, 0,2mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung NaH (9,6mg, 0,4mmol, 60% trong dầu) ở 0°C trong môi trường khí N_2. Sau 30 phút, 1-(benzyloxy)-2-(clometyl)-3,5-dimetylbenzen benzyl 2-(clometyl)-3,5-dimetylphenyl ete (hợp chất Z, 115mg, 0,44mmol) được thêm vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá-nước (20ml), sau đó chiết bằng EtOAc (3 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2 x 10ml), làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 1:1) để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (108k, 40mg, 38%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp bao gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-metyl-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (108k, 40mg, 0,076mmol) và 10% Pd/C (20 mg) trong MeOH (10ml) được hydro hóa dưới áp suất H_2 bằng cách sử dụng bóng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 108, 19mg, 58%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,72 (s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,03(s, 1H), 6,11(s, 1H),

4,78(s, 3H), 4,6-4,57 (m, 1H), 3,92(s, 3H), 3,92(s, 3H), 2,82-2,81 (m,2H), 2,47(s, 3H), 2,28-2,24 (m,5H), 1,34-1,32(d, 6H); MS 435,2 [M+H].

Phương pháp J

Ví dụ 112: 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on



Dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-hydroxypyridin-4-carboxylat (3,00g, 12,9mmol), isopropyl iodua (3,30g, 19,4mmol) và Ag_2CO_3 (4,66g, 16,8mmol) trong toluen (40ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Chất rắn được lọc qua XELIT® và phần lọc được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-20% etyl axetat/heptan) để tạo ra metyl 5-bromo-2-(propan-2-yloxy)-pyridin-4-carboxylat (112a, 3,5g, 99%) dưới dạng dầu không màu.

Dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (112a, 3,40g, 12,4mmol) và N-vinylphtalimit (2,58g, 14,9mmol) trong toluen (124ml) được bổ sung K_2CO_3 (5,19g, 37,2mmol), tiếp đó là $Pd(P(tBu)_3)_2$ (0,400g, 0,775mmol). Hỗn hợp phản ứng được loại khí và gia nhiệt trong ống kín ở 110°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc qua XELIT®. H_2O (100ml) được thêm vào, lớp hữu cơ được tách ra và cô trong chân không, và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-80%, etyl

axetat/heptan) để tạo ra metyl 5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etenyl]-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (112b, 1,56g, 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa metyl 5-[(E)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etenyl]-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (112b, 1,56g, 4,26mmol) trong THF/EtOH (25ml/5ml) được hydro hóa trên H-Cube bằng chất xúc tác Wilkinson (10bar (1000kPa), 75°C, 18 giờ). Dung môi được loại bỏ trong chân không và gôm tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-50% etyl axetat/heptan) để tạo ra metyl 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etyl]-2-(propan-2-yloxy)-pyridin-4-carboxylat (112c, 0,63g, 40%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Metyl 5-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)etyl]-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (112c, 0,630g, 1,71mmol) trong EtOH (50ml) được bổ sung hydrazin monohydrat (0,850ml, 17,1mmol). Hỗn hợp phản ứng được hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chất rắn màu trắng được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng EtOH. Nước cái được cô và H_2O (25ml) được thêm vào, sau đó lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 25ml) Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-80% etyl axetat/heptan) để tạo ra 7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on (112d, 337mg, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa 7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on (112d, 75mg, 0,36mmol)) và NCS (498mg, 3,64mmol) trong AcOH (3ml) được gia nhiệt ở 100°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, AcOH được loại bỏ trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-80% etyl axetat/heptan) để tạo ra 8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on (112e, 60mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

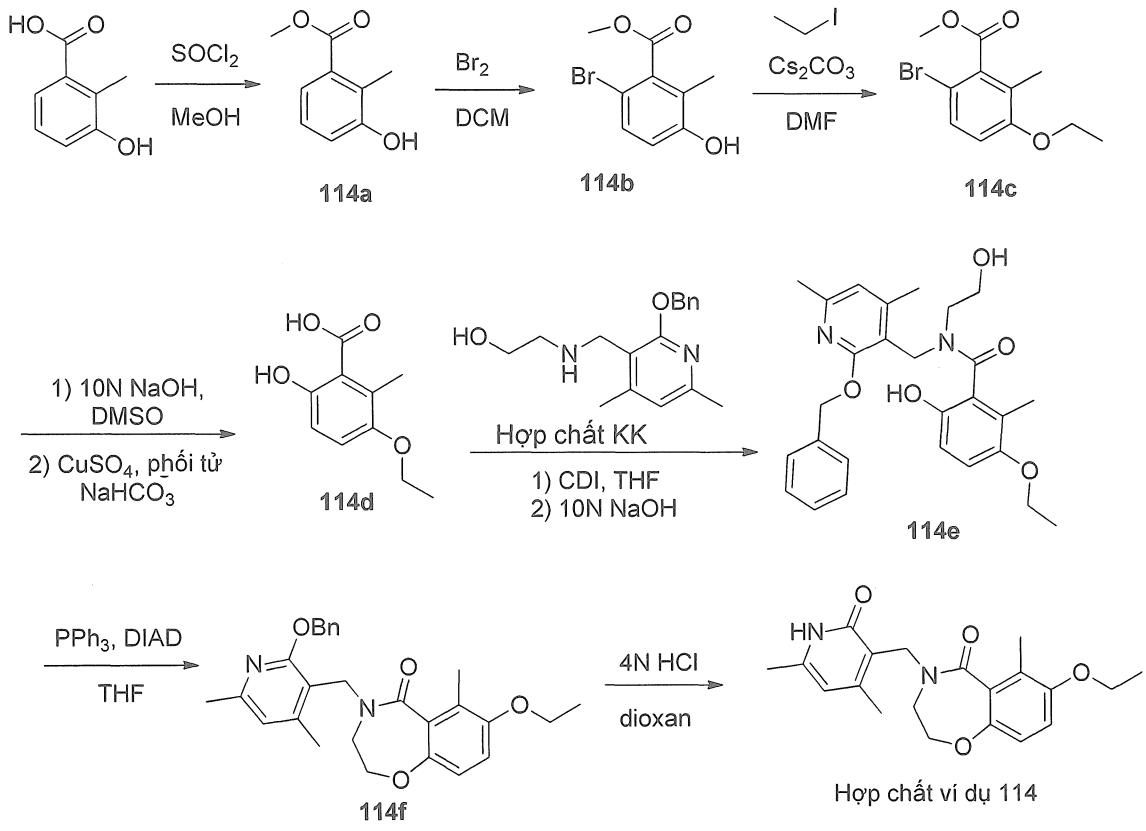
Hỗn hợp bao gồm 8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on (112e, 60,0mg, 0,250mmol) và 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 78mg, 0,3mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được bổ sung KHMDS trong THF (1,0M, 1,24ml, 1,24mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt

ở 100°C trong 1 giờ, sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô, H_2O (10ml) được thêm vào, và lớp nước được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on (112f, 22mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-8-clo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on (112f, 22mg, 0,05mmol) trong TFA (2ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Chất dễ bay hơi được loại bỏ trong chân không và bã được làm loãng trong MeOH (1ml). Dung dịch này được trung hòa bằng dung dịch NH_3 7N trong MeOH (1,5ml) và sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (100% EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (hợp chất ví dụ 112, 8mg, 50%). ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 1,30 (s, 3H), 1,32 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,75 (t, J=6,17Hz, 2H), 3,43 (t, J=6,17Hz, 2H), 4,56 (s, 2H), 5,21 - 5,30 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 11,56 (br. s., 1H); MS 376,2 [M + 1].

Phương pháp K

Ví dụ 114: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etoxy-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on



Dung dịch chứa axit 3-hydroxy-2-metylbenzoic (3,80g, 25,0mmol) trong metanol (3,0ml) ở 0°C được bổ sung nhỏ giọt thionyl clorua (3,00ml, 41,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó gia nhiệt ở 50°C trong 2 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn tạo ra được hòa tan trong etyl axetat và rửa bằng $NaHCO_3$ (dung dịch bão hòa trong nước). Lớp etyl axetat được làm khô bằng Na_2SO_4, lọc, và cô trong chân không để tạo ra metyl 3-hydroxy-2-metylbenzoat (114a, 3,49g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu nhạt.

Dung dịch chứa metyl 3-hydroxy-2-metylbenzoat (114a, 3,557g, 21,40mmol) trong diclometan (100ml) trong chậu băng khô/axetonitril (~-45°C) được bổ sung nhỏ giọt brom (1,15ml, 22,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -45°C trong 2 giờ trước khi $Na_2S_2O_3$ (dung dịch bão hòa trong nước, 2ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng diclometan và rửa bằng nước. Lớp diclometan được cô trong chân không, và sản phẩm thô tạo ra được tinh chế bằng phương pháp sắc ký

cột (0-40% etyl axetat/heptan) để tạo ra metyl 6-bromo-3-hydroxy-2-metylbenzoat (114b, 4,8g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa metyl 6-bromo-3-hydroxy-2-metylbenzoat (114b, 0,701g, 2,86mmol) trong DMF (6ml) được bổ sung xesi cacbonat (0,997g, 3,0mmol) và sau đó iodoetan (0,400ml, 5,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 65°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào etyl axetat và rửa bằng nước (x 2). Lớp etyl axetat được cô trong chân không để tạo ra metyl 6-bromo-3-etoxy-2-metylbenzoat (114c, 0,75g, hiệu suất 96%) dưới dạng dầu trong suốt.

Dung dịch chứa metyl 6-bromo-3-etoxy-2-metylbenzoat (114c, 0,298g, 1,09mmol) trong DMSO (4ml) được xử lý bằng dung dịch NaOH 10M (1,0ml, 10mmol) và gia nhiệt ở 95°C. Sau 1 giờ, este được thủy phân. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và natri bicacbonat (0,850g, 10,1mmol) và nước (3ml) được thêm vào. Huyền phù được siêu âm cho tới khi đồng nhất. Dung dịch chứa đồng (II) sulfat (0,0348g, 0,218mmol) và trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (0,071ml, 0,44mmol) trong nước (2,0ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 95°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rót vào etyl axetat, và rửa bằng dung dịch HCl 1N và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra axit 3-etoxy-6-hydroxy-2-metylbenzoic (114d, 0,168g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu cá hồi.

Dung dịch chứa axit 3-etoxy-6-hydroxy-2-metylbenzoic (114d, 0,168g, 0,856mmol) trong THF (4,0ml) được bổ sung 1,1'-cacbonyldiimidazol (0,155g, 0,91mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và 2-({[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}amino)etanol (hợp chất KK, 330mg, 1,10mmol) được thêm vào. Sau đó, việc gia nhiệt được tiếp tục ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và dung dịch NaOH 10M (0,3ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được rót vào etyl axetat và rửa bằng dung dịch KH_2PO_4 1M và nước. Lớp hữu cơ được cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-80% etyl

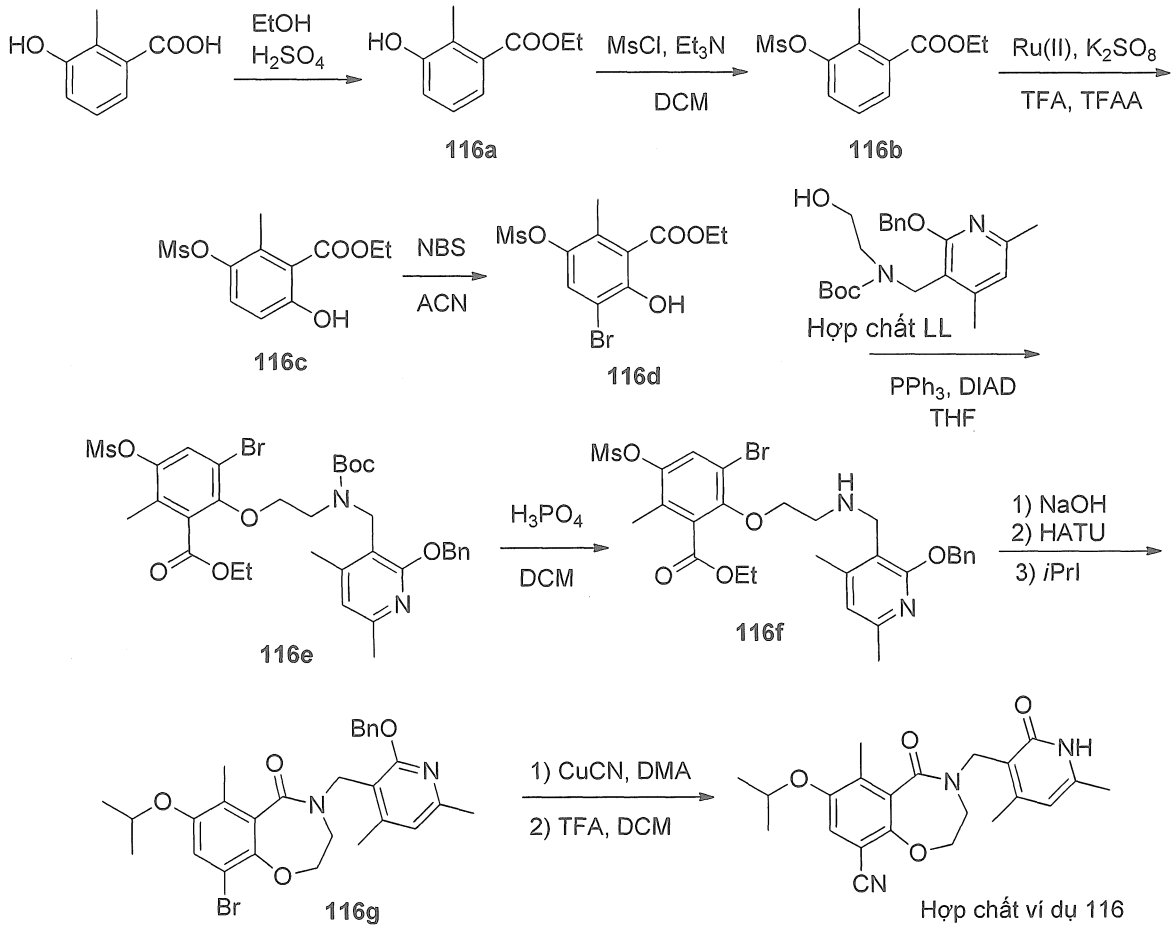
axetat/diclometan) để tạo ra N-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-3-etoxy-6-hydroxy-N-(2-hydroxyetyl)-2-metylbenzamit (114e, 0,274g, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa triphenylphosphin (0,176g, 0,671mmol) trong THF (5ml) trong chậu nước đá được xử lý bằng cách nhỏ nhỏ giọt diisopropyl azodicarboxylat (0,140ml, 0,67mmol). Sau 10 phút, N-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-3-etoxy-6-hydroxy-N-(2-hydroxyetyl)-2-metylbenzamit (114e, 0,155g, 0,334mmol) được thêm vào làm một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong chậu nước đá qua đêm và hỗn hợp phản ứng làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (0-40% etyl axetat/heptan) để tạo ra 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-etoxy-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (114f, 0,087g, 58%) dưới dạng dầu đặc trong suốt.

Dung dịch chứa 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-etoxy-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (114f, 0,085g, 0,19mmol) trong dung dịch HCl 4N trong dioxan (5,0ml, 20mmol) được khuấy ở 45°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, và bã màu vàng tạo ra được hòa tan trong hot DMSO (1,5ml). Một lượng nhỏ MeOH (1ml) được thêm vào, và chất rắn màu trắng bắt đầu kết tủa ra khỏi dung dịch. Huyền phù được để qua đêm. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc và rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 114, 0,061g, hiệu suất 90%) dưới dạng bột màu trắng sáng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,59 (s, 1H), 6,96 (d, J=8,80Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,80Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,00 (q, J=6,97Hz, 2H), 3,91 (t, J=5,32Hz, 2H), 3,33 (t, J=5,38Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,33 (t, J=6,91Hz, 3H); MS 357 $[M + H]^+$.

Phương pháp L

Ví dụ 116: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-5-oxo-7-(propan-2-yloxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-9-cacbonitril



Dung dịch chứa axit 3-hydroxy-2-metylbenzoic (2,0g, 13mmol) trong etanol tuyệt đối (20ml) được bổ sung axit sulfuric (2,0ml, 37mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó làm loãng bằng nước (20ml). Hỗn hợp được chiết bằng diclometan (2 x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không để tạo ra etyl 3-hydroxy-2-metylbenzoat (116a, 2,4g, hiệu suất 99%) dưới dạng dầu mầu vàng.

Dung dịch đã được làm lạnh (0°C) chứa etyl 3-hydroxy-2-metylbenzoat (116a, 2,4g, 13mmol) và N,N-diisopropyletylamin (5,8ml, 33mmol) trong diclometan (50ml) được bổ sung nhỏ giọt metansulfonyl clorua (1,4ml, 17mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 30 phút, sau đó làm loãng bằng nước

(20ml) và chiết bằng diclometan (2 x 25ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30% EtOAc/heptan) để tạo ra etyl 2-metyl-3-[(metylsulfonyl)oxy]benzoat (116b, 3,0g, hiệu suất 88%) dưới dạng dầu màu vàng.

Dung dịch chứa etyl 2-metyl-3-[(metylsulfonyl)oxy]benzoat (116b, 3,0g, 12mmol) trong axit trifloaxetic (35ml) và anhydrit trifloaxetic (15ml) được bổ sung kali persulfat (3,5g, 13mmol) và diclo(p-xymen)ruteni(II) dime (0,36g, 0,59mmol). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 90°C trong ống kín trong 22 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó làm loãng bằng nước (50ml) và chiết bằng diclometan (2 x 75ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (40% EtOAc/heptan) để tạo ra etyl 6-hydroxy-2-metyl-3-[(metylsulfonyl)-oxy]benzoat (116c, 1,3g, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa etyl 6-hydroxy-2-metyl-3-((metylsulfonyl)oxy)benzoat (116c, 1,3g, 4,8mmol) trong axetonitril (63ml) được bổ sung N-bromosucxinimit (1,1g, 6,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, sau đó làm loãng bằng nước (30ml) và chiết bằng diclometan (2 x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30% EtOAc/heptan) để tạo ra etyl 3-bromo-2-hydroxy-6-metyl-5-((metylsulfonyl)oxy)benzoat (116d, 1,3g, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa etyl 3-bromo-2-hydroxy-6-metyl-5-((metylsulfonyl)oxy)-benzoat (116d, 593mg, 1,5mmol), triphenylphosphin (0,50g, 1,9mmol), và tert-butyl ((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)(2-hydroxyetyl)carbamat (hợp chất LL, 0,54g, 1,5mmol) trong tetrahydrofuran (12ml) được làm lạnh đến 0°C, sau đó diisopropyl azodicarboxylat (0,40ml, 1,9mmol) được thêm vào theo kiểu nhỏ giọt. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm từ từ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được làm loãng bằng nước (15ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 15ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô

bằng magie sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20% EtOAc/heptan) để tạo ra etyl 2-(2-(((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-(tert-butoxycacbonyl)amino)etoxy)-3-bromo-6-metyl-5-((metylsulfonyl)-oxy)-benzoat (116e, 0,58g, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa etyl 2-(2-(((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-(tert-butoxycacbonyl)amino)etoxy)-3-bromo-6-metyl-5-((metylsulfonyl)oxy)-benzoat (116e, 0,58g, 0,80mmol) trong diclometan (8ml) được bổ sung dung dịch axit phosphoric 85% (0,20ml, 2,8mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó một lượng dung dịch axit phosphoric 85% nữa (0,20ml, 2,8mmol) được thêm vào và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được tôi cẩn thận bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (10ml) và chiết bằng diclometan (2 x 15ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (20% EtOAc/heptan) để tạo ra etyl 2-(2-(((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)amino)etoxy)-3-bromo-6-metyl-5-((metylsulfonyl)oxy)benzoat (116f, 0,25g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn dính trong suốt.

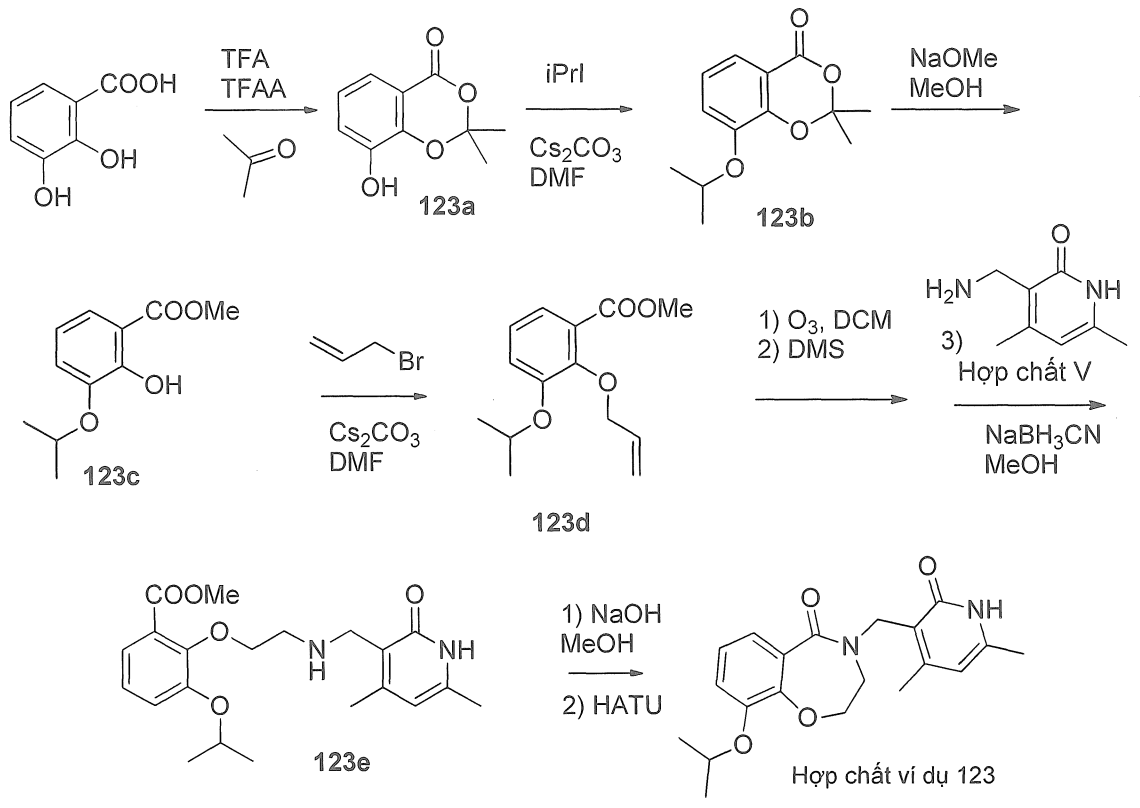
Dung dịch chứa etyl 2-(2-(((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-amino)-etoxy)-3-bromo-6-metyl-5-((metylsulfonyl)oxy)benzoat (116f, 0,54g, 0,86mmol) trong metanol (2ml) được bổ sung dung dịch natri hydroxit (50% trong nước, 0,73g, 9,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong lò vi sóng trong 1 giờ, sau đó làm loãng bằng nước và axit hóa bằng dung dịch axit clohydric đậm đặc đến độ pH=~ 4. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc chân không, sau đó hấp thụ trong N,N-dimetylaxetamit (5ml). N,N-diisopropyletyl amin (0,38ml, 2,2mmol) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 0,39g, 1,0mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thô được làm loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng diclometan (2 x 15ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Bã được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (5ml) và xesi cacbonat (0,51g,

1,6mmol) và 2-iodopropan (0,12ml, 1,2mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 75°C trong 1 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó làm loãng bằng nước (10ml) và chiết bằng etyl axetat (2 x 15ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (15ml), làm khô bằng magie sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (30% EtOAc/heptan) để tạo ra 4-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-9-bromo-7-isopropoxy-6-metyl-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (116g, 242mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn dính trong suốt.

Dung dịch chứa 4-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-9-bromo-7-isopropoxy-6-metyl-3,4-dihydrobenzo[f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (116g, 98mg, 0,18mmol) trong N,N-dimetylaxetamit (2ml) được bổ sung đồng xyanua (50mg, 0,55mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong ống kín trong 20 giờ, làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, sau đó một lượng đồng xyanua nữa (25mg, 0,26mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 150°C trong ống kín trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, làm loãng bằng nước (5ml) và chiết bằng metyl tert-butyl ete (2 x 5ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (5ml), làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Bã thô tạo ra được hấp thụ trong diclometan (0,5ml) và axit trifloaxetic (0,5ml, 2mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC pha đảo để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 116, 13mg, hiệu suất 19%). ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,47 (s, 1H), 5,93 (br. s., 1H), 4,58-4,69 (m, 3H), 4,12 (br. s., 2H), 2,19 (d, J=12,91Hz, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,26 (d, J=6,02Hz, 6H): MS 396 [M + H].

Phương pháp M

Ví dụ 123: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-9-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on



Anhydrit axit trifloaxetic (42,0ml, 300mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch đã làm lạnh (-5°C) chứa axit 2,3-dihydroxybenzoic (8,30g, 53,9mmol) trong axit trifloaxetic (83ml), kết hợp khuấy trộn. Sau đó, axeton (14,0ml, 190mmol) được thêm nhỏ giọt vào trong 27 phút, và hỗn hợp được khuấy và để tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng trong 16,5 giờ. Chất dễ bay hơi được cô trong chân không, bã được hòa tan trong etyl axetat (100ml), và dung dịch này được cho từ từ vào dung dịch natri bicacbonat bão hòa trong nước (200ml) được khuấy nhanh. Sau khi sự thoát khí dừng lại, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (3 x 100ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (etyl axetat/heptan) để tạo ra 8-hydroxy-2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (123a, 3,55g, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Xesi cacbonat (5,46g, 16,6mmol) được bổ sung dung dịch chứa 8-hydroxy-2,2-dimetyl-4H-1,3-benzodioxin-4-on (123a, 1,50g, 7,73mmol) trong N,N-dimetylformamit (31ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút trước khi 2-iodopropan (1,00ml, 10,0mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 80 phút, sau đó phân bố giữa nước khử ion (30ml) và etyl axetat (2 x 75ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/heptan) để tạo ra 2,2-dimetyl-8-(propan-2-yloxy)-4H-1,3-benzodioxin-4-on (123b, 1,41g, hiệu suất 77%) dưới dạng gel không màu, gen này kết tinh từ từ thành chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa 2,2-dimetyl-8-(propan-2-yloxy)-4H-1,3-benzodioxin-4-on (123b, 1,40g, 5,92mmol) trong metanol (12ml) được xử lý bằng natri metoxit trong metanol (0,5M, 24ml, 12mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, 40 phút. Dung môi được làm bay hơi và bã được phân bố giữa dung dịch amoni clorua (bão hòa trong nước, 20ml) và etyl axetat (2 x 30ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra metyl 2-hydroxy-3-(propan-2-yloxy)benzoat (123c, 1,24g, hiệu suất 93%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Xesi cacbonat (2,05g, 6,2mmol) được bổ sung dung dịch chứa metyl 2-hydroxy-3-(propan-2-yloxy)benzoat (123c, 539mg, 2,40mmol) trong N,N-dimetylformamit (9,6ml), tạo ra bột nhão đặc. Alyl bromua (0,25ml, 3,0mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Nước khử ion (15ml) được thêm vào, và dung dịch được chiết bằng etyl axetat (2 x 20ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (etyl axetat/heptan) để tạo ra metyl 3-(propan-2-yloxy)-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzoat (123d, 474,5mg, hiệu suất 79%) dưới dạng dầu không màu.

Ozon được sục vào qua dung dịch lạnh (-78°C) chứa metyl 3-(propan-2-yloxy)-2-(prop-2-en-1-yloxy)benzoat (123d, 438,1mg, 1,75mmol) trong diclometan (17,5ml) cho tới khi thu được màu xanh tím bền (khoảng 5 phút). Nitơ được sục vào dung dịch này trong 3 phút, làm nhạt màu dung dịch, sau đó dimetyl sulfua (1,0ml, 13,5mmol) được thêm vào và hỗn hợp để ấm đến nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Dung môi được làm bay hơi và bã được phân bố giữa dung dich natri cacbonat (bão hòa trong nước, 10ml) và etyl axetat (2 x 20ml). Các phần chiết

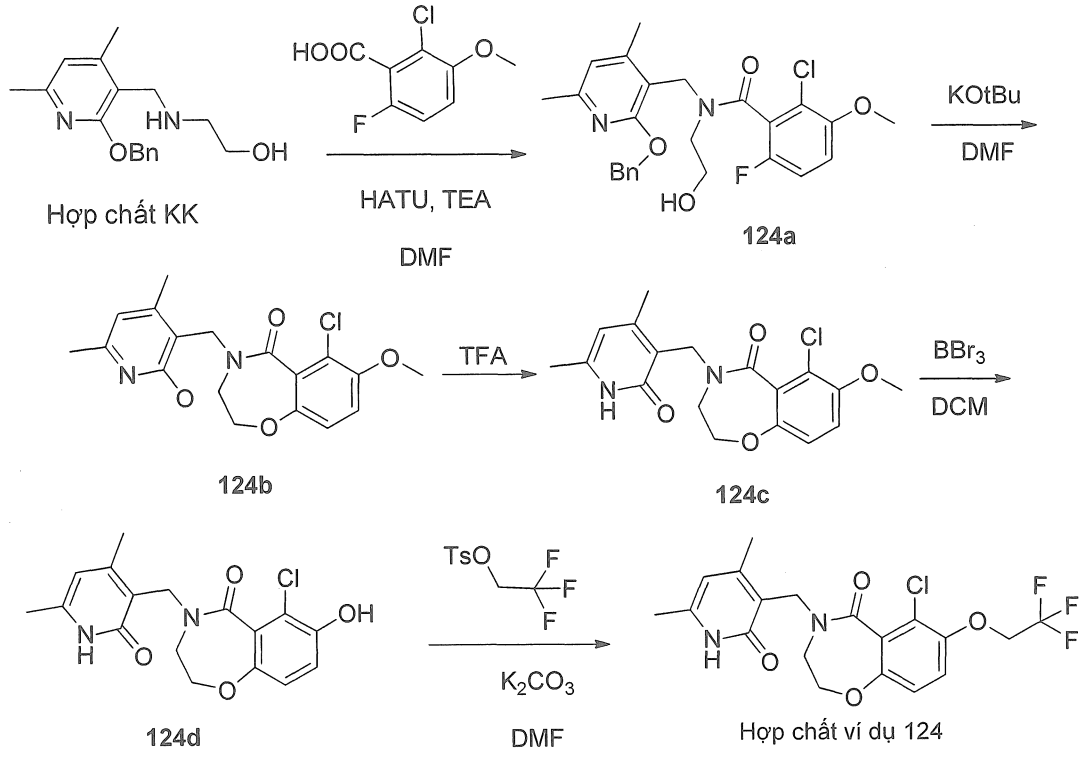
hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, và cô trong chân không để tạo ra bã thô. Aldehyt thô được hòa tan trong metanol (10,0ml) và xử lý bằng 3-(aminometyl)-4,6-dimetylpyridin-2(1H)-on hydroclorua (hợp chất V, 334mg, 1,87mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút, sau đó natri xyanobohydrua (332mg, 4,50mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và bã được phân bố giữa nước khử ion (10ml) và etyl axetat (2 x 20ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô trong chân không, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (EtOH + 5% NH_4OH trong etyl axetat) để tạo ra metyl 2-(2-{[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]amino}etoxy)-3-(propan-2-yloxy)benzoat (123e, 76mg, hiệu suất 11%) dưới dạng thủy tinh không màu.

Dung dịch chứa metyl 2-(2-{[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-amino}etoxy)-3-(propan-2-yloxy)benzoat (123e, 76,2mg, 0,196mmol) trong metanol (5,0ml) được khuấy với natri hydroxit (1,0M trong nước, 0,800ml, 0,800mmol) trong 28 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó dung dịch natri hydroxit 4,0M trong nước (0,5ml, 2,0mmol) được thêm vào và việc khuấy trộn được tiếp tục trong 25 giờ ở nhiệt độ trong phòng. LCMS cho thấy rằng một phần chất phản ứng đã đóng vòng tự phát, trong lúc một phần hợp chất chưa đóng vòng vẫn còn lại. Dung môi được cô trong chân không và bã được axit hóa đến độ pH~2 bằng dung dịch axit clohydric 1N trong nước. Chất kết tủa trắng tạo ra được thu hồi bằng cách lọc hút. Nước cái được chiết bằng etyl axetat (2 x 10ml), và phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng magie sulfat, lọc, cô trong chân không, và phối hợp với chất kết tủa. Lớp nước được làm đông khô và bã được tạo huyền phù trong N,N-dimetylformamit (6,0ml), cho đi qua bộ lọc xylanh 0,2 micron để loại bỏ muối vô cơ, và sau đó xử lý bằng trietylamin (0,08ml) và O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N′,N′-tetrametyluroni hexaflophosphat (HATU, 87,0mg, 0,23mmol) trong 20 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được phân bố giữa nước khử ion (5ml) và etyl axetat (3 x 15ml); và chất hữu cơ thu gom được làm khô, lọc, và cô trong chân không. Mẻ này được phối hợp với mẻ sản phẩm đầu tiên và tinh chế bằng phương pháp HPLC đảo ngược để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-9-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-

5(2H)-on (hợp chất ví dụ 123, 11mg, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,58 (br. s., 1H), 7,05-7,18 (m, 3H), 5,93 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,51 (spt, J=6,03Hz, 1H), 4,01 (t, J=5,38Hz, 2H), 3,43 (t, J=5,38Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,23 (d, J=6,11Hz, 6H). MS: 357 [M+H].

Phương pháp N

Ví dụ 124: 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2,2,2-trifloetoxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on



Dung dịch chứa axit 2-clo-6-flo-3-metoxy-benzoic (1,00g, 4,89mmol) trong DMF khan (30ml) được bổ sung HATU (2,30g, 5,85mmol) và TEA (1,36ml, 9,76mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 5 phút, sau đó 2-[(2-benzyloxy-4,6-dimetyl-pyridin-3-ylmetyl)-amino]-etanol (hợp chất KK, 1,47g, 5,12mmol) được bổ sung dưới dạng chất rắn làm một lần. Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (200ml) và nước (200ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 x 200ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra N-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-2-clo-6-flo-N-(2-hydroxyetyl)-3-metoxybenzamit (124a, 2,31g, 100%) dưới dạng gôm.

Dung dịch chứa N-(2-benzyloxy-4,6-dimetyl-pyridin-3-ylmetyl)-2-clo-6-flo-N-(2-hydroxy-etyl)-3-metoxy-benzamit (124a, 2,31g, 4,88mmol) trong DMF khan (20ml) được bổ sung KOtBu (dung dịch 1M trong THF, 12,2ml, 12,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (200ml) và nước (200ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (2 x 200ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc) để tạo ra 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-9-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (124b, 668mg, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn.

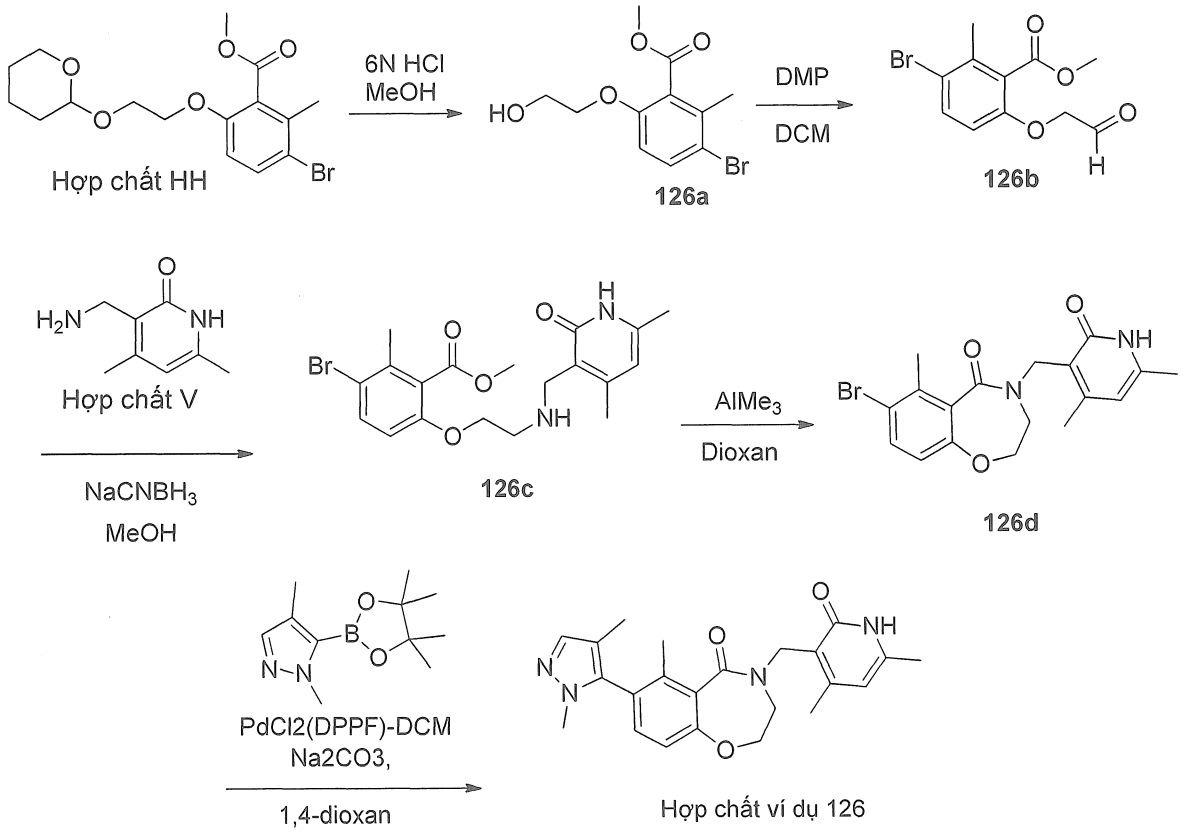
Hỗn hợp bao gồm 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-9-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (124b, 636mg, 1,40mmol) trong TFA (10ml) được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và bã tạo ra được phân bố giữa ete (100ml) và natri bicacbonat (100ml). Pha hữu cơ được tách ra, và rửa bằng nước muối (100ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (124c, 503mg, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch ở 0°C chứa 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (124c, 500mg, 1,38mmol) trong DCM khan (10ml) được bổ sung từ từ dung dịch chứa BBr_3 (1M trong DCM, 4,00ml, 4,00mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, sau đó tôi bằng nước, và tiếp đó làm loãng bằng nước đến 100ml. Hỗn hợp tạo ra được chiết bằng DCM (3 x 100ml). Pha hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-hydroxy-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (124d, 456mg, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn.

Hỗn hợp bao gồm 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)-metyl]-7-hydroxy-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (124d, 100mg, 0,287mmol), 2,2,2-triflo-etyl este của axit toluen-4-sulfonic (73,0mg, 0,287mmol), kali cacbonat (79,0mg, 0,574mmol), và DMF khan (6ml) được gia nhiệt ở 150°C trong 45 phút trong lò vi sóng. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (50ml) và nước (50ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, MeOH/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 124, 18mg, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,62 (br. s., 1H), 7,33 (d, J=8,93Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,93Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,84 (q, J=8,60Hz, 2H), 4,62 (s, 2H), 4,02 (br. s., 2H), 3,41 (br. s., 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS 431,1 [M + 1].

Phương pháp O

Ví dụ 126: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on



Dung dịch chứa metyl 3-bromo-2-metyl-6-[2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)etoxy]-benzoat (hợp chất HH, 162mg, 0,434mmol) trong MeOH (4ml) được xử lý bằng dung dịch HCl 6N (0,2ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung môi được cô trong chân không đến 1ml và dung dịch này phân bố giữa DCM (25ml) và $NaHCO_3$ (bão hòa trong nước, 25ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-bromo-6-(2-hydroxyetoxy)-2-metylbenzoat (126a, 138mg, hiệu suất 110%) dưới dạng dầu không màu.

Dung dịch chứa metyl 3-bromo-6-(2-hydroxyetoxy)-2-metylbenzoat (126a, 126mg, 0,436mmol) trong DCM (5ml) được bổ sung Dess-Martin periodinan (192mg, 0,429mmol). Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc) để tạo ra metyl 3-bromo-2-metyl-6-(2-oxoetoxy)benzoat (126b, 111mg, hiệu suất 90%) dưới dạng dầu trong suốt.

Dung dịch chứa metyl 3-bromo-2-metyl-6-(2-oxoetoxy)benzoat (126b, 109mg, 0,380mmol) trong MeOH (5ml) được bổ sung hợp chất V (122mg, 0,538mmol). Huyền phù được siêu âm cho tới khi hỗn hợp phản ứng đồng nhất. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trước khi natri xyanobohydrua (59mg, 0,800mmol) được bổ sung làm một lần. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ, sau đó dung môi được cô trong chân không. Bã được hòa tan trong DCM (25ml) và lớp hữu cơ rửa bằng nước (25ml). Lớp nước được chiết bằng DCM và lớp hữu cơ thu gom được cô trong chân không để tạo ra metyl 3-bromo-6-(2-{[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]amino}etoxy)-2-metylbenzoat (126c, 161mg, 83%) dưới dạng bọt màu trắng.

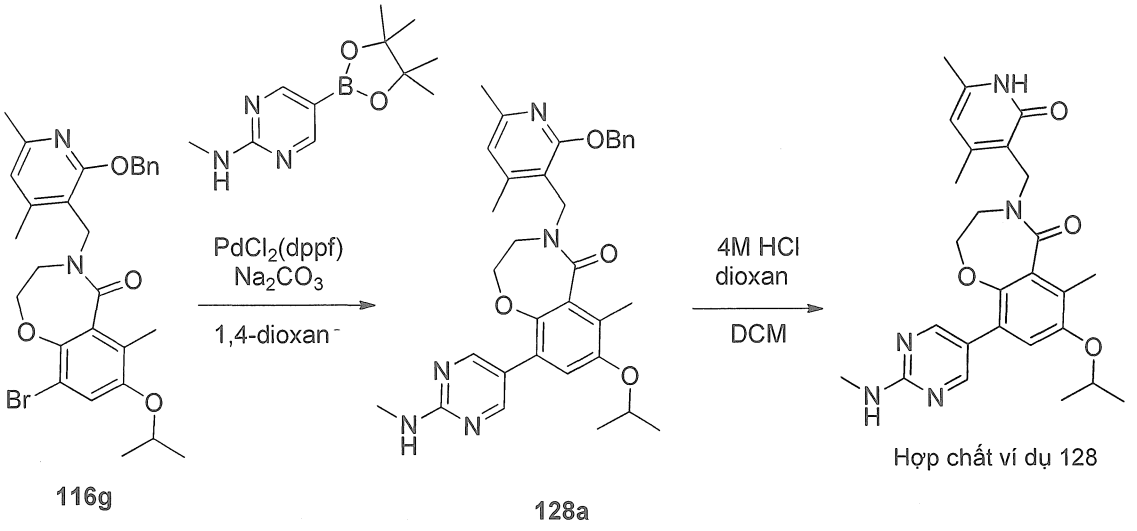
Dung dịch chứa metyl 3-bromo-6-(2-{[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]amino}etoxy)-2-metylbenzoat (126c, 134mg, 0,317mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được bổ sung trimetyl nhôm (2,0M trong heptan, 32,0mg, 0,440mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, gia nhiệt ở 55°C trong 2 giờ, và sau đó ở 75°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung môi được loại bỏ trong chân không, và bã được khuấy mạnh cùng với EtOAc (25ml) và dung dịch

muối Rochell 10% trong nước. Khi hỗn hợp trở nên đồng nhất, các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được tinh chế trực tiếp bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, (NH_3 7N trong MeOH) trong EtOAc) để tạo ra 7-bromo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (126d, 36mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu nhạt.

Huyền phù chứa 7-bromo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (126d, 36mg), 1,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (34mg, 0,092mmol), và natri cacbonat (2M trong nước, 32mg, 0,30mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được loại khí bằng N_2 trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $PdCl_2$(DPPF)-DCM (8,2mg, 0,010mmol) và gia nhiệt ở 100°C trong lò vi sóng trong 1 giờ, sau đó ở 120°C trong lò vi sóng trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào DCM (25ml) và rửa bằng nước (3 x 25ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 126, 7mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (s, 1H), 7,23 (d, J=8,07Hz, 1H), 6,99 (d, J=8,19Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,09 (t, J=5,44Hz, 2H), 3,48 (s, 3H), 3,42-3,46 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); MS 407,1 [M + 1].

Phương pháp P

Ví dụ 128: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-9-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on



116g 128a Hợp chất ví dụ 128

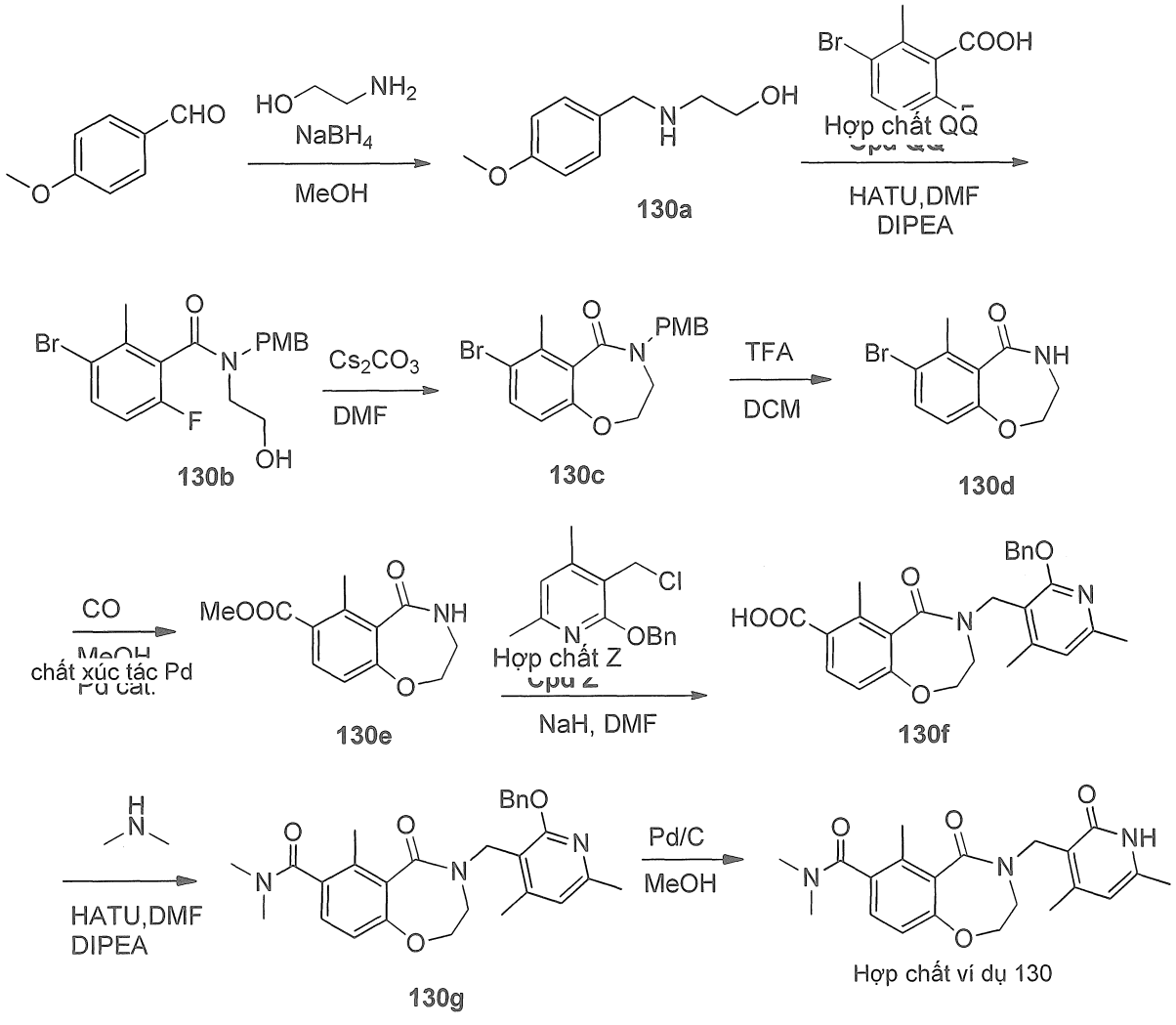
Dung dịch chứa 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-9-bromo-6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (116g, 121mg, 0,224mmol), N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-pyrimidin-2-amin (52,7mg, 0,224mmol) và natri cacbonat (2,0M, 71,2mg, 0,672mmol) trong 1,4-dioxan (2,0ml) được loại khí (N_2) trong 5 phút, sau đó $PdCl_2$(dppf)-DCM (50,0mg, 0,0610mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm loãng bằng nước (25ml) và EtOAc (25ml). Các lớp được tách ra và pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc) để tạo ra 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-9-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (128a, 94mg, hiệu suất 74%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Dung dịch chứa 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-9-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (128a, 94mg, 0,17mmol) trong DCM (1ml) được bổ sung dung dịch HCl 4M trong dioxan (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ trong chân không và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 128, 40mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8,43 (s, 2H), 7,19 (q, J=4,63Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,59-4,69 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,17 (d, J=5,31Hz, 2H), 2,83 (d, J=4,80Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,13 (d, J=2,27Hz, 6H), 1,27 (d, J=6,06Hz, 6H); MS 478,2 [M + 1].

Phương pháp Q

Ví dụ 130: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-N,N,6-trimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamit



Hỗn hợp bao gồm 4-metoxybenzaldehyt (10g, 74mmol), 2-aminoetanol (4,9g, 81mmol) và $NaHCO_3$ (9,3g, 110mmol) trong MeOH (100ml) được hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh tới 15°C. Hỗn hợp được bổ sung

từng phần $NaBH_4$ (3,3g, 88mmol) ở 15°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra 2-[(4-metoxybenzyl)amino]etanol (130a, 20g) dưới dạng dầu màu nâu.

Dung dịch chứa axit 3-bromo-6-flo-2-metylbenzoic (hợp chất QQ, 4,8g, 2,4mmol), 2-[(4-metoxybenzyl)amino]etanol (130a, 5,5g, 23mmol) và DIPEA (8g, 62mmol) trong DMF khan (80ml) được bổ sung HATU (12g, 31mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung EtOAc (130ml). Dung dịch này được rửa bằng nước muối (4 x 60ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 2/1) để tạo ra 3-bromo-6-flo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(4-metoxybenzyl)-2-metylbenzamit (130b, 4g, 48,8%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm 3-bromo-6-flo-N-(2-hydroxyetyl)-N-(4-metoxybenzyl)-2-metyl-benzamit (130b, 5,00g, 12,6mmol) và Cs_2CO_3 (8,20g, 25,3mmol) trong DMF khan (60ml) được khuấy ở 65°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước muối (100ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 50ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (4 x 60ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 5/1) để tạo ra 7-bromo-4-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (130c, 2,8g, 59%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm 7-bromo-4-(4-metoxybenzyl)-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (130c, 2,8g, 7,4mmol) trong TFA (30ml) được hồi lưu trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 3/1) để tạo ra 7-bromo-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (7-bromo-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (130d, 1,2g, 63%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Hỗn hợp bao gồm 7-bromo-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (7-bromo-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on (130d, 0,80g, 3,1mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,11g, 0,16mmol) và DIPEA (0,80g, 6,3mmol) trong MeOH (40ml) được loại khí bằng CO và hỗn hợp được khuấy ở 100°C dưới áp suất

4MPa trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 1/1) để tạo ra metyl 6-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxylat (130e, 0,34g, 46%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Dung dịch chứa metyl 6-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxylat (130e, 0,10g, 0,45mmol) trong DMF (8ml) được bổ sung NaH (54mg, 1,36mmol, 60% trong dầu) ở 0°C. Sau khi khuấy ở 0°C trong 10 phút, 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 0,20g, 0,77mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O (30ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH=3 và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (4 x 30ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra axit 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxylic (130f, 0,17g, 84,7%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

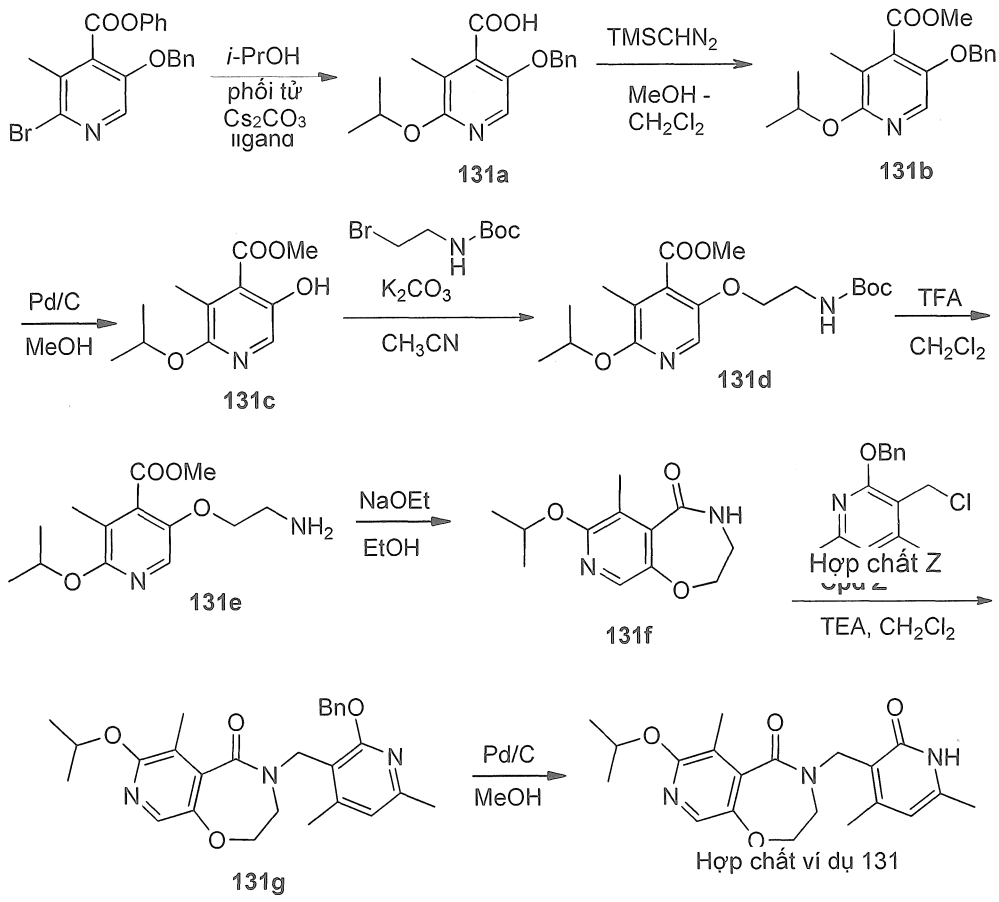
Dung dịch chứa axit 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxylic (130f, 0,17g, 0,38mmol), dimetylamin hydroclorua (47mg, 0,57mmol) và DIPEA (0,25g, 1,90mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung HATU (0,29g, 0,76mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí N_2 trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung H_2O (30ml). Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (4 x 30ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc, 1/1) để tạo ra 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-N,6-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamit (130g, 0,17g, 94,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hỗn hợp bao gồm 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-N,6-dimetyl-5-oxo-2,3,4,5-tetrahydro-1,4-benzoxazepin-7-carboxamit (130g, 0,17g, 0,36mmol) và Pd/C (93 mg) trong MeOH (15ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong điều kiện sử dụng bóng H_2 trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô

trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 130, 130mg, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d): δ 11,34 (s, 1H), 7,18-7,16 (d, 1H), 6,88-6,86 (d, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,90-4,86 (d, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,93 (s, 1H), 3,53 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,36-2,35 (d, 6H), 2,27 (s, 3H); MS 256,8 [M+H].

Phương pháp R

Ví dụ 131: 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydropyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on



Huyền phù chứa phenyl 5-(benzyloxy)-2-bromo-3-metylpyridin-4-carboxylat (2,4g, 6,0mmol) và Cs_2CO_3 (6,1g, 19mmol) trong i-PrOH (36ml) được loại khí bằng N_2 trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (0,31g, 0,34mmol) và t-Bu-BippyPhos (0,34g, 0,66mmol, cas:894086-00-1). Hỗn hợp này được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 115°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung dung dịch NaOH 4M (7ml) và MeOH (7ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không.

Bã được bổ sung EtOAc (60ml) và H_2O (80ml). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch HCl đậm đặc đến độ pH=4 và chiết bằng EtOAc (2 x 40ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (60ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra axit 5-(benzyloxy)-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylic (131a, 1,1g, 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Dung dịch chứa axit 5-(benzyloxy)-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylic (131a, 1,4g, 4,7mmol) trong CH_2Cl_2 khan (50ml) và MeOH khan (5ml) được bổ sung nhỏ giọt $TMSCHN_2$ (2,6ml, 5,1mmol, 2M trong hexan) ở 0°C trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, sau đó cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 10/1) để tạo ra metyl 5-(benzyloxy)-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (131b, 1,1g, 75%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm metyl 5-(benzyloxy)-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (131b, 1,1g, 3,5mmol) và Pd/C (0,5 g) trong MeOH (60ml) được hydro hóa có sử dụng bóng H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua XELIT® và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra metyl 5-hydroxy-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (131c, 0,7g, 89%) dưới dạng dầu mầu vàng.

Hỗn hợp bao gồm metyl 5-hydroxy-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (131c, 0,70g, 3,1mmol), tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (0,76g, 3,4mmol) và K_2CO_3 (0,86g, 6,2mmol) trong CH_3CN (24ml) được loại khí bằng N_2 và hồi lưu trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung nước muối (40ml) và EtOAc (40ml). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (60ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 10/1) để tạo ra metyl 5-{2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]etoxy}-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)-pyridin-4-carboxylat (131d, 0,74g, 65%) dưới dạng dầu mầu vàng.

Dung dịch chứa metyl 5-{2-[(tert-butoxycacbonyl)amino]etoxy}-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (131d, 0,74g, 2,0mmol) trong CH_2Cl_2 khan (20ml) được bổ sung TFA (5ml) ở 5°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra metyl 5-(2-aminoetoxy)-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)pyridin-4-carboxylat (131e, 1,4g) dưới dạng dầu màu nâu.

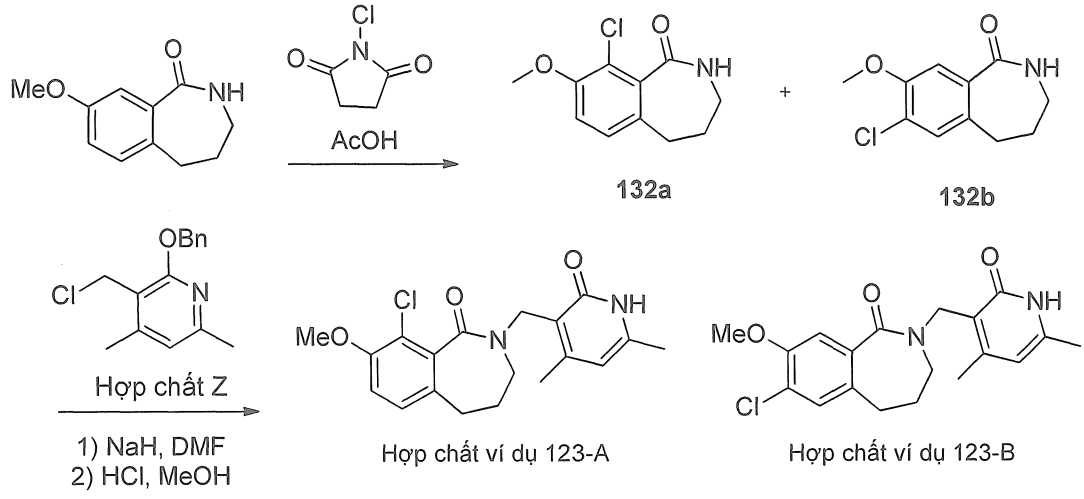
Hỗn hợp bao gồm metyl 5-(2-aminoetoxy)-3-metyl-2-(propan-2-yloxy)-pyridin-4-carboxylat (131e, 1,2g, 2,2mmol) và NaOEt (3,0g, 45mmol) trong EtOH khan (60ml) được hồi lưu trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Bã được hòa tan trong H_2O (30ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 20ml). Lớp hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (30ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không để tạo ra 6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydropyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (131f, 0,34g) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Dung dịch chứa 6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydropyrido[4,3-f][1,4]-oxazepin-5(2H)-on (131f, 70mg, 0,30mmol) trong DMF khan (6ml) được bổ sung NaH (36mg, 0,90mmol, 60% trong dầu) ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Hỗn hợp này được bổ sung 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 155mg, 0,6mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được bổ sung EtOAc (20ml). Dung dịch này được rửa bằng nước muối (5 x 15ml), làm khô bằng Na_2SO_4, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc, 10/1) để tạo ra 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydropyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (131g, 0,14g, 100%) dưới dạng dầu không màu.

Hỗn hợp bao gồm 4-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydropyrido[4,3-f][1,4]oxazepin-5(2H)-on (131g, 140mg, 0,30mmol) và 10% Pd/C (80 mg) trong MeOH (15ml) được khuấy, có sử dụng bóng H_2 trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm XELIT® và phần lọc được cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 131, 110mg, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d): δ 11,45 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,26-5,21 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,00-3,97 (t, 2H), 3,56-3,53 (t, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,26 (d, 6H), 1,35-1,33 (d, 6H); MS 372,2 [M+H].

Phương pháp S

Ví dụ 132-A: 9-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on và Ví dụ 132-B : 7-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on



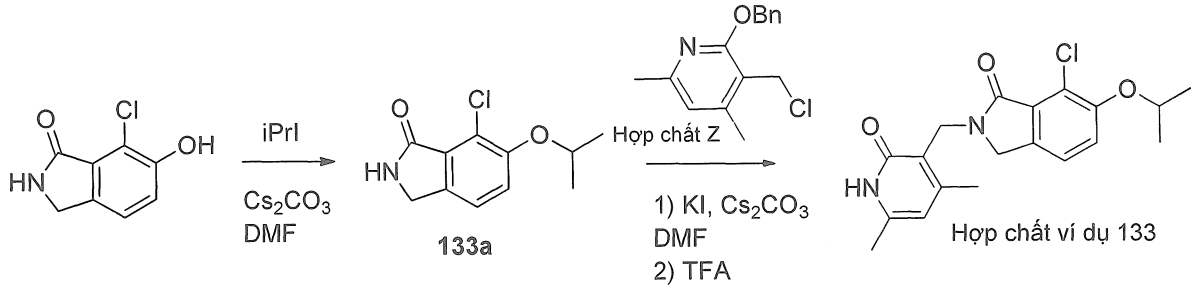
Dung dịch chứa 8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on (25,0mg, 0154mmol) và n-closucxinamit (20,6mg, 0,154mmol) trong AcOH (3ml) được khuấy ở 100°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (20ml) và nước (20ml). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không để tạo ra hỗn hợp bao gồm 9-clo-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on (132a) và 7-clo-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on (132b) (35mg, 100%) dưới dạng dầu trong suốt.

Hỗn hợp bao gồm 9-clo-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on (132a) và 7-clo-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on (132b) (35,0mg, 0,150mmol) trong DMF (5ml) được bổ sung 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 47,1mg, 0,180mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 80°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch đệm NaOAc-HOAc (5ml) và chiết bằng EtOAc (2 x 10ml). Lớp hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Dầu màu nâu tạo ra được hòa tan trong MeOH (1ml) và HCl (3M trong n-butanol, 0,05ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong 24 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không

và bã được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 132-A, sản phẩm rửa giải đầu tiên, 20mg, 36%) ; ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,09-7,14 (m, 1H), 7,05-7,10 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,38 (dd, J=5,93, 14,86Hz, 1H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,57-2,73 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,14 (m, 1H), 1,53-1,64 (m, 1H); MS 361,1 [M + 1]; và (hợp chất ví dụ 132-B, sản phẩm rửa giải thứ hai, 4mg, 7%); ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,26 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,26-3,29 (m, 2H), 2,63 (t, J=7,09Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,78 (t, J=6,66Hz, 2H); MS 361,1 [M + 1]; dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phương pháp T

Ví dụ 133: 7-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-(propan-2-yloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



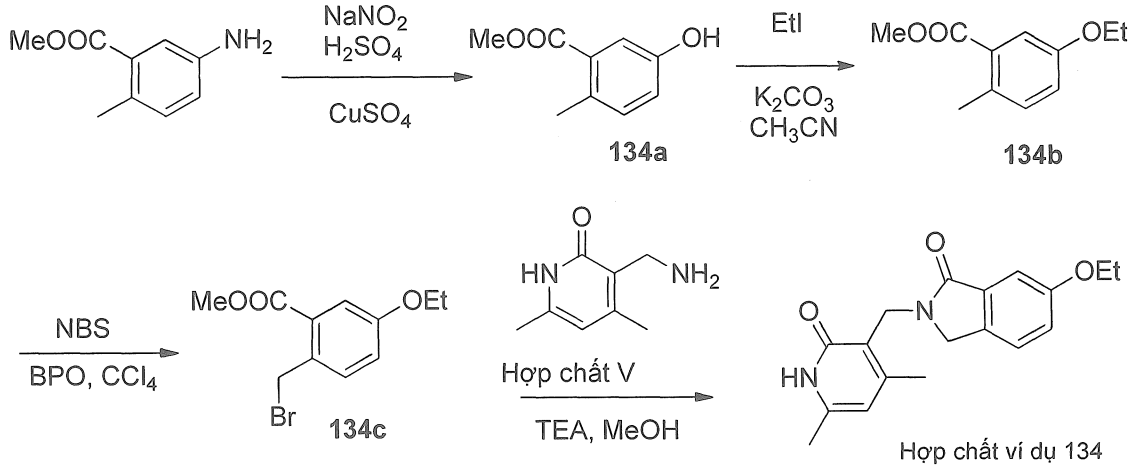
Hỗn hợp bao gồm 7-clo-6-hydroxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (500mg, 2,72mmol), 2-iodopropan (556mg, 3,27mmol), và xesi cacbonat (1,33mg, 4,08mmol) trong DMF (20ml) được khuấy ở 80°C qua đêm. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng phân bố giữa etyl axetat (50ml) và nước (50ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc) để tạo ra 7-clo-6-isopropoxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (133a, 300mg, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn.

Hỗn hợp bao gồm 7-clo-6-isopropoxy-2,3-dihydro-isoindol-1-on (133a, 120mg, 0,532mmol), 2-benzyloxy-3-clometyl-4,6-dimetyl-pyridin (hợp chất Z,

139mg, 0,532mmol), xesi cacbonat (260mg, 0,798mmol), và kali iodua (132mg, 0,798mmol) trong DMF (6ml) được khuấy ở 100°C qua đêm. Dung dịch này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng phân bố giữa etyl axetat (50ml) và nước (50ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc) và bã cô trong chân không. Bã được xử lý bằng TFA ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TFA dư được loại bỏ trong chân không và bã tạo ra được phân bố giữa etyl axetat (50ml) và natri bicacbonat (50ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (50ml), làm khô bằng natri sulfat, và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, MeOH/EtOAc, 1/10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 133, 20mg, hiệu suất 12% cho hai bước) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 12,09 (br. s., 1H), 7,08 - 7,13 (m, 1H), 7,02 - 7,07 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,44 - 4,55 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,06Hz, 6H): MS 361 [M + H].

Phương pháp U

Ví dụ 134: 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-etoxy-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on



Dung dịch ở 0°C chứa metyl 5-amino-2-metylbenzoat (6,25g, 37,8mmol) trong H_2SO_4 (10ml) và H_2O (160ml) được bổ sung $NaNO_2$ (dung dịch trong nước, 3,78N, 10ml). Hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Sau 10 phút, hỗn hợp được cho vào dung dịch hồi lưu chứa $CuSO_4$ (1N, 100ml) và hồi lưu trong 1

giờ. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và chiết bằng CH_2Cl_2 (2 x 200ml). Lớp hữu cơ được rửa bằng H_2O (50ml) và nước muối (50ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1) để tạo ra metyl 5-hydroxy-2-metylbenzoat (134a, 4,2g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

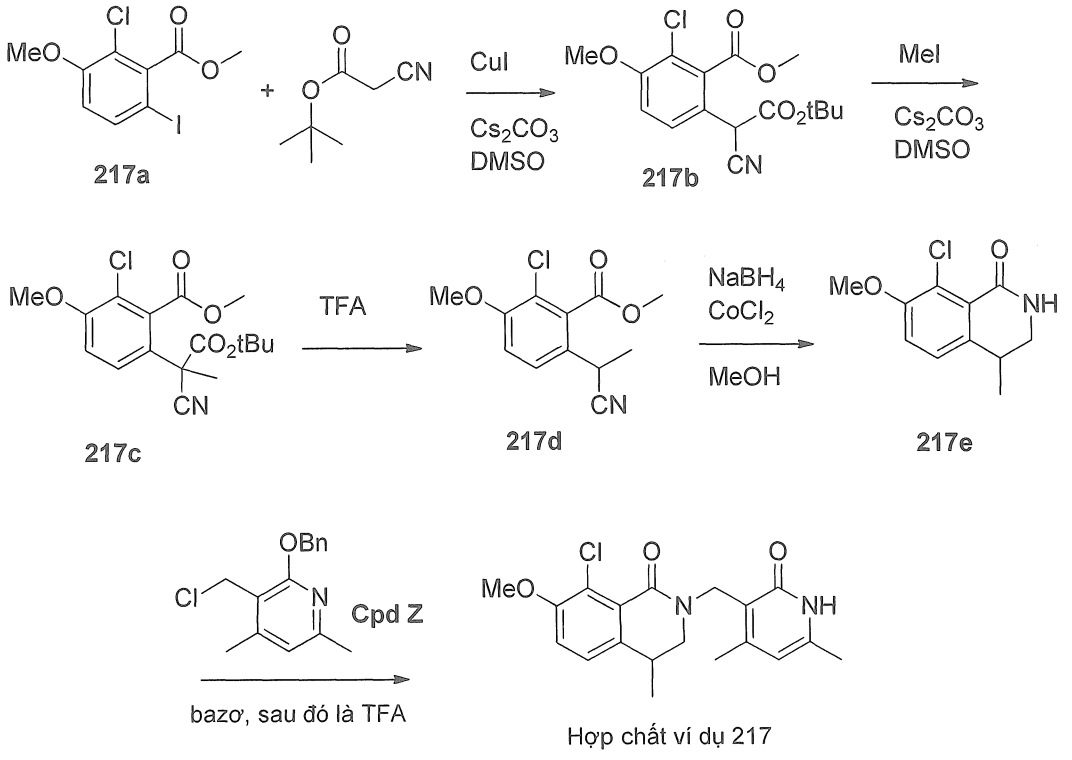
Hỗn hợp bao gồm metyl 5-hydroxy-2-metylbenzoat (134a, 0,600g, 3,63mmol) và etyl iodua (1,13g, 7,26mmol) trong CH_3CN (10ml) được bổ sung K_2CO_3 (1,00g, 7,26mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm loãng bằng EtOAc (25ml) và H_2O (10ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng NaOH (2N, 5ml), H_2O (5ml) và nước muối (5ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không để tạo ra metyl 5-etoxy-2-metylbenzoat (134b, 0,7g, 99% dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Dung dịch chứa metyl 5-etoxy-2-metylbenzoat (134b, 0,700g, 3,61mmol) trong CCl_4 (12ml) được bổ sung BPO (18,0mg, 0,0720mmol) và NBS (0,706g, 3,97mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ trong môi trường khí N_2. Hỗn hợp được làm loãng bằng CH_2Cl_2 (10ml) và nước muối (3ml). Lớp hữu cơ được tách ra và rửa bằng $NaHCO_3$ (N, 10ml), H_2O (5ml) và nước muối (5ml), làm khô bằng Na_2SO_4 và cô trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (ete dầu mỏ/EtOAc = 5:1) để tạo ra metyl 2-(bromometyl)-5-etoxybenzoat (134c, 0,85g, 86%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

Dung dịch chứa metyl 2-(bromometyl)-5-etoxybenzoat (134c, 0,636g, 2,33mmol) và 3-(aminometyl)-4,6-dimetylpyridin-2(1H)-on (hợp chất V, 0,390g, 2,56mmol) trong MeOH (20ml) được bổ sung TEA (0,258g, 2,56mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp tạo ra được gia nhiệt ở 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (CH_2Cl_2/MeOH =20:1) và sau đó kết tinh lại bằng MeOH (15ml) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (hợp chất ví dụ 134, 32,6mg, 4,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,39-7,37 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 4,09-4,07 (q, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,43-1,40 (t, 3H); MS 313,0 [M + 1].

Phương pháp V

Ví dụ 217: 8-clo-2-(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-ylmetyl)-7-metoxy-4-metyl-3,4-dihydro-2H-isoquinolin-1-on



Hỗn hợp bao gồm metyl este của axit 2-clo-6-iodo-3-metoxy-benzoic (217a, 8,1g, 24,8mmol), tert-butyl xyanoaxetat (7,0g, 49,6mmol), CuI (0,47g, 2,48mmol), và Cs_2CO_3 (12,1g, 37,2mmol) được trộn trong 82,7ml DMSO. Hỗn hợp phản ứng được loại khí 3 lần và gia nhiệt trong chậu dầu ở 120°C qua đêm để tạo ra hợp chất 217b. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng; metyl iodua (3,59g, 24,8mmol) được thêm vào, khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 300ml H_2O, chiết bằng EtOAc (300ml, sau đó 2x150ml). Phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (2x100ml), làm khô bằng natri sulfat, và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, có sử dụng 30% EtOAc/heptan để tạo ra metyl 6-(1-(tert-butoxy)-2-xyano-1-oxopropan-2-yl)-2-clo-3-metoxybenzoat, 217c, dưới dạng dầu màu đỏ (2,75g, hiệu suất 35%). ^1H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,38 (d, J=8,93Hz, 1H), 7,00 (d, J=8,93Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Dung dịch chứa 217c (2,66g, 7,52mmol) trong 20ml DCM được bổ sung 20ml TFA. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 50ml H_2O, các lớp được tách ra, lớp nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được thu gom, cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, có sử dụng 20% EtOAc/heptan để tạo ra metyl 2-clo-6-(1-xyanoetyl)-3-metoxybenzoat, 217d, dưới dạng dầu không màu (300mg, 15,7%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (d, J=8,68Hz, 1H), 7,04 (d, J=8,68Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,94 (s, 3H), 3,89 (q, J=7,21Hz, 1H), 1,61 (d, J=7,21Hz, 3H).

Este 217d (0,35g, 1,4mmol) và coban (II) clorua hexhydrat (0,98g, 4,1mmol) được hòa tan trong 15ml MeOH, và dung dịch màu tím đỏ được làm lạnh trong chậu nước đá. NaBH4 (0,26g, 6,9mmol) được thêm vào từng phần, và hỗn hợp phản ứng được để ấm đến nhiệt độ trong phòng và gia nhiệt ở 50°C trong 36 giờ. Dung môi được làm bay hơi, bã được bổ sung H_2O (50ml) và EtOAc (50ml), điều chỉnh độ pH = 3-4 bằng cách bổ sung từ từ HCl đậm đặc, siêu âm để đảm bảo rằng mọi muối vô cơ đều hòa tan, và lớp nước được điều chỉnh đến độ pH=8-9 bằng dung dịch KOH 30% và chiết bằng EtOAc (3 x 75ml). Lớp hữu cơ được thu gom và cô, tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột, có sử dụng 30% EtOAc/heptan để tạo ra 8-clo-7-metoxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on, 217e, dưới dạng chất rắn màu trắng (0,18g, hiệu suất 62%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,18 (br. s., 1H), 7,10 (d, J=8,80Hz, 1H), 7,01 (d, J=8,44Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,51 (dt, J=12,41, 3,88Hz, 1H), 3,16 (ddd, J=12,56, 6,14, 4,40Hz, 1H), 2,93 - 3,04 (m, 1H), 1,28 (d, J=6,97Hz, 3H).

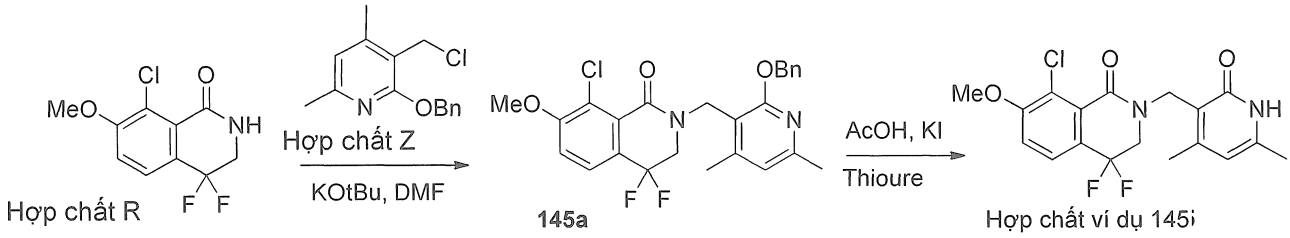
Hỗn hợp bao gồm 217e (50mg, 0,22mmol) và 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất Z, 61mg, 0,23mmol) trong 3ml dioxan được bổ sung KHMDS trong THF (1,0 M, 0,55ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ, và sau đó làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và 20ml H_2O được thêm vào. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc 3 x 20ml, sau đó cô và tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột có sử dụng 100% EtOAc để tạo ra 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-8-clo-7-metoxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on, 217f, dưới dạng chất rắn màu trắng (94mg, hiệu suất

94%). ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ ppm 7,46 (d, J=6,85Hz, 2H), 7,28 - 7,39 (m, 3H), 6,93 - 7,02 (m, 2H), 6,63 (s, 1H), 5,37 - 5,50 (m, 2H), 4,97 (d, J=14,31Hz, 1H), 4,88 (d, J=14,31Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,30 (dd, J=12,72, 4,16Hz, 1H), 3,01 (dd, J=12,72, 6,11Hz, 1H), 2,76 (td, J=6,54, 4,28Hz, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,28 - 2,39 (m, 3H), 1,00 (d, J=6,97Hz, 3H).

217f (90mg, 0,2mmol) được bổ sung 1ml TFA, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. TFA dư được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bã được bổ sung 1ml MeOH, và dung dịch này được trung hòa bằng 1,5m dung dịch NH_3 7N trong MeOH. Sản phẩm được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế để tạo ra hợp chất của Ví dụ 217 dưới dạng chất rắn màu trắng (56mg, 77%). ^{1}H NMR (700MHz, DMSO-17mm) δ ppm 11,54 (br. s., 1H), 7,23 (d, J=8,36Hz, 1H), 7,20 (d, J=8,36Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,64 (d, J=13,86Hz, 1H), 4,55 (d, J=13,65Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45 (dd, J=12,87, 3,85Hz, 1H), 3,20 (dd, J=12,98, 5,50Hz, 1H), 2,93 (dd, J=11,00, 5,72Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,06 (d, J=6,82Hz, 3H); MS: 361 [M + 1].

Phương pháp W

Ví dụ 145: 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4,4-diflo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



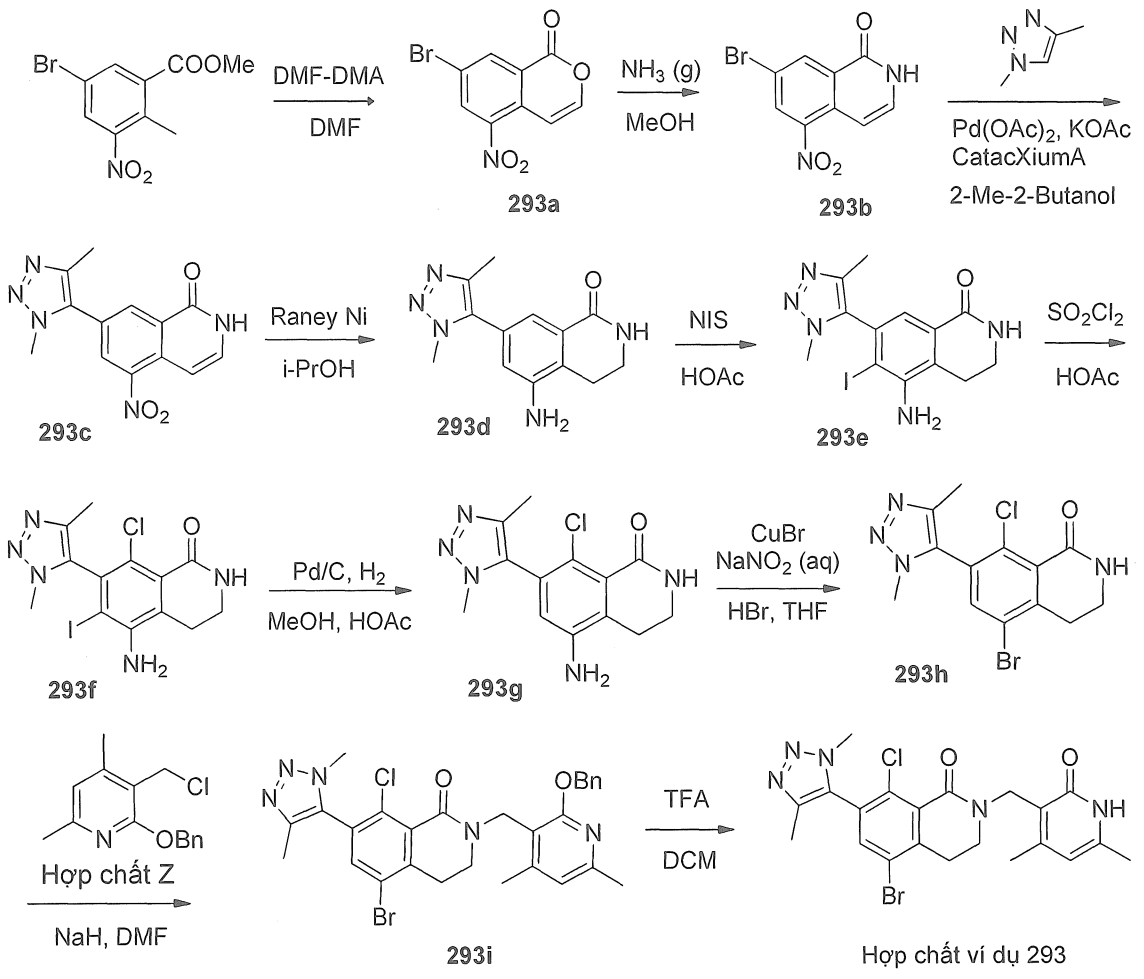
Dung dịch chứa hợp chất R (0,0370g, 0,149mmol) trong DMF (4,0ml) trong chậu nước đá được bổ sung kali t-butoxit (1,0M trong THF, 0,145ml, 0,145mmol). Sau 5 phút, hợp chất Z (0,0421g, 0,161mmol) được thêm vào, và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 0,5 giờ trong chậu nước đá. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng AcOH (1 giọt), làm loãng bằng etyl axetat, rửa bằng nước (2X) và nước muối, và cô trong chân không. Dầu tạo ra được tinh chế trên silicagel (Biotage SNAP, 10g, gradien 0-50% etyl axetat trong heptan) để tạo ra 145a (0,059g, 84%) dưới dạng dầu trong suốt, dầu này hóa rắn khi để yên. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-d) δ 7,51

(d, J=8,59Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,59Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,94 (s, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,59 (t, J=11,62Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,31 (s, 3H); MS 473 $[M + H]^+$.

Dung dịch chứa hợp chất 145a (0,057g, 0,12mmol) trong axit axetic (2,0ml) được bổ sung kali iodua (0,062g, 0,37mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 1 giờ và sau đó thioure (0,018g, 0,24mmol) được cho vào để tẩy benzyl iodua. Sau 20 phút nữa ở 50°C, benzyl iodua đã hết. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, và nước (10ml) được thêm vào. Chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng nước, và làm khô trong chân không cao để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục của Ví dụ 145 (0,042g, 91%) dưới dạng bột màu trắng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,63 (br. s., 1H), 7,64 (d, J=8,56Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,68Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,02 (t, J=12,17Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS 383 $[M + H]^+$.

Phương pháp X

Ví dụ 293: 5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Dung dịch chứa metyl 5-bromo-2-metyl-3-nitrobenzoat (29,0g, 106mmol) và N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (42,0ml, 317mmol) trong N,N-dimetylformamit (200ml) được khuấy ở 110°C qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (300ml) và nước (300ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước (2 x 300ml) và nước muối (1 x 300ml), cô đến khô với sự có mặt của silicagel, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0-80% etyl axetat trong heptan) để tạo ra 7-bromo-5-nitro-1H-isochromen-1-on (293a, 9,62g, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-d) δ 8,76 (d, J=1,47Hz, 1H), 8,60 (d, J=2,20Hz, 1H), 7,46 (d, J=6,11Hz, 1H), 7,34 (d, J=6,11Hz, 1 H). MS: 269 [M+1].

Ống kín chứa 7-bromo-5-nitro-1H-isochromen-1-on (293a, 9,20g, 34,1mmol) và dung dịch amoniac 7N trong metanol (100ml) được khuấy ở 60°C qua đêm. Sau khi làm lạnh trong chậu nước đá, chất kết tủa tạo ra được thu hồi bằng cách lọc, rửa bằng metanol lạnh, và làm khô trong không khí để tạo ra 7-

bromo-5-nitroisoquinolin-1(2H)-on (293b, 7,6g, hiệu suất 83%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,82 (br. s., 1H), 8,56 - 8,64 (m, 2H), 7,48 (d, J=7,58Hz, 1H), 6,89 (d, J=7,58Hz, 1 H). MS: 267/269 [M-1].

Hỗn hợp bao gồm 7-bromo-5-nitroisoquinolin-1(2H)-on (293b, 4,00g, 14,9mmol), 1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol (2,17g, 22,3mmol), paladi axetat (334mg, 1,49mmol), CatacXiumA (butyl di-1-adamantylphosphin) (1,10g, 2,97mmol), và kali axetat (7,30g, 74,3mmol) trong 2-metyl-2-butanol (100ml) được loại khí bằng nitơ, và gia nhiệt ở 120°C trong ống kín qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được phân bố giữa etyl axetat (300ml) và nước (300ml). Pha hữu cơ được tách ra, rửa bằng nước muối (1 x 300ml), làm khô bằng natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng gradien 0%-10% metanol trong etyl axetat), tạo ra 7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-on (293c, 2,55g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,95 (br. s., 1H), 8,57 (s, 2H), 7,55 (d, J=5,38Hz, 1H), 6,98 (d, J=7,34Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS: 284 [M-1].

Dung dịch chứa 7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-5-nitroisoquinolin-1(2H)-on (293c, 1,0g, 3,5mmol) và niken Raney (6g) trong isopropanol (60ml) trong ống kín được gia nhiệt ở 110-120°C trong ba ngày. Mười sáu mẻ 1g (tổng cộng 16g hợp chất 293c) được điều chế bằng phương pháp này, và sau đó gộp lại để tinh chế. Dung dịch thu gom được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và lọc. Phần lọc được cô trong chân không đến ~30ml, tạo ra chất kết tủa. Chất kết tủa được thu hồi bằng cách lọc để tạo ra 5-amino-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293d, 4,0g, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Bánh lọc ướt thứ nhất chứa niken Raney được hòa tan trong metanol/diclometan (1:1, 400ml x 4), khuấy trong 30 phút, lọc, và phần lọc cô trong chân không để tạo ra mẻ thứ hai của 5-amino-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293d, 8,0g, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu xám.

N-iodosucxinimit (5,27g, 23,43mmol) được bổ sung từng phần dung dịch chứa 5-amino-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-

on (293d, 5,5g, 21,3mmol) trong axit axetic băng (400ml) và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ba ngày. Sau đó, phần thứ hai của N-iodosucxinimit (2,6g, 12,7mmol) được thêm vào và việc khuấy trộn được tiếp tục ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô trong chân không để loại bỏ axit axetic. Bã được hòa tan trong metanol (200ml), cô đến khô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1 đến 1:2) và sau đó bằng diclometan/metanol (100:1 đến 50:1)), để tạo ra 5-amino-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-6-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293e, 5,0g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hai mẻ 5-amino-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-6-iodo-3,4-dihydroiso-quinolin-1(2H)-on (293e, 2,5g/6,5mmol mỗi mẻ, tổng cộng 5,0g/13mmol) trong axit axetic băng (100ml mỗi mẻ) được xử lý bằng sulfuryl clorua (1g, 75mmol mỗi mẻ), được thêm nhỏ giọt ở 20-25°C. Hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ, sau đó thu gom và cô trong chân không để loại bỏ chất dễ bay hơi. Bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (diclometan/metanol (10:1)) để tạo ra 5-amino-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-6-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293f, 5,5g, độ tinh khiết 90%, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Hai mẻ được điều chế bằng phương pháp sau: hỗn hợp bao gồm 5-amino-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-6-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293f, 2,9g, 6,9mmol mỗi mẻ) và paladi trên than (2,9g) trong axit axetic băng (29ml) và metanol (290ml) được khuấy trong điều kiện bóng hydro ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng thu gom được lọc qua xelit, và đệm lọc được rửa bằng metanol (300ml). Phần lọc được cô và bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng diclometan/metanol (10:1)) tạo ra 5-amino-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293g, 3,6g, hiệu suất 65%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 8,12 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,29-3,28 (m, 2H), 2,70-2,67 (m, 2H), 2,07 (s, 3H). MS: 292 [M+1].

Dung dịch chứa 5-amino-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293g, 300mg, 1,03mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) đã được làm lạnh trong chậu nước đá-nước được bổ sung dung dịch axit hydrobromic 40% trong nước (6,86g, 33,93mmol). Hỗn hợp được để khuấy trộn ở nhiệt độ trong phòng trong ba giờ, và sau đó làm lạnh lần nữa đến 0°C. Đồng (I) bromua (295mg, 2,06mmol) được thêm vào, tiếp đó là natri nitrit (78mg, 1,13mmol), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C trong hai giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng natri hydroxit rắn và chiết bằng etyl axetat (2 x 100ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel để tạo ra 5-bromo-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293h, 60mg, hiệu suất 16,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

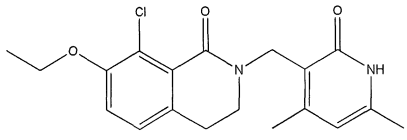
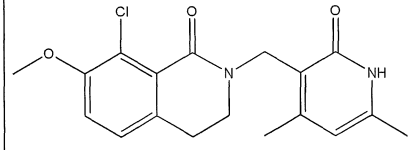
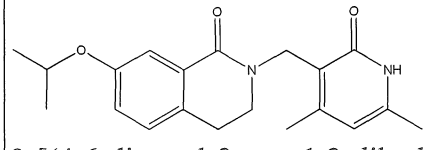
Natri hydrua (phân tán 60% trong dầu khoáng, 18mg, 0,45mmol) được cho vào dung dịch đã được làm lạnh trong chậu nước đá chứa 5-bromo-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293h, 80mg, 0,225mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (15ml), và hỗn hợp tạo ra được khuấy ở 0°C trong 30 phút. 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin rắn (hợp chất Z, 59mg, 0,225mmol) được thêm vào và việc khuấy trộn được tiếp tục ở 0°C trong một giờ. Trong lúc vẫn lạnh, hỗn hợp phản ứng được tôi bằng nước (20ml). Dung dịch tạo ra được chiết bằng etyl axetat (2 x 50ml). Các phần chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (5 x 50ml), làm khô bằng natri sulfat, cô, và tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng ete dầu mỏ/etyl axetat (1:1)) để tạo ra 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5-bromo-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293i, 76mg, hiệu suất 58%) dưới dạng dầu màu vàng tươi.

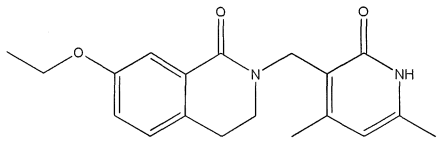
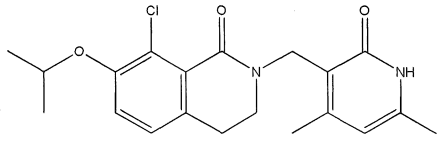
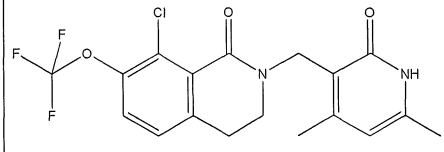
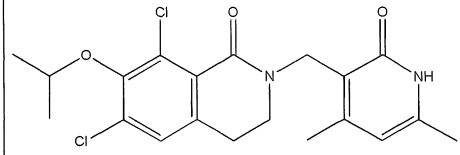
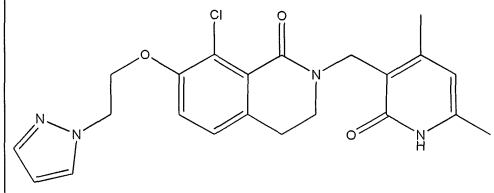
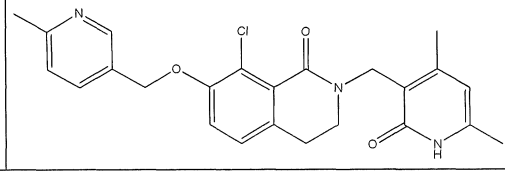
Dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-5-bromo-8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (293i, 76mg, 0,13mmol) trong diclometan (4ml) được làm lạnh trong chậu nước đá-nước. Axit trifloaxetic (6ml) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy và để ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi loại bỏ chất dễ bay hơi trong chân

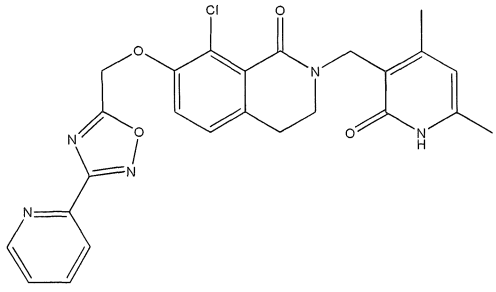
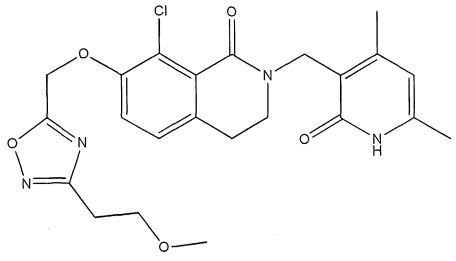
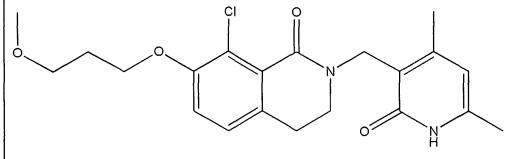
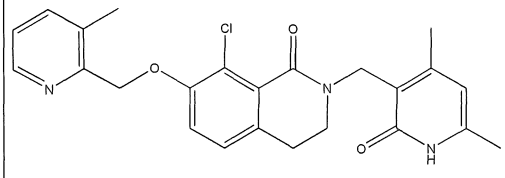
không, bã được tinh chế bằng phương pháp sắc ký silicagel (rửa giải bằng diclometan/metanol (10:1)) để tạo ra 5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất ví dụ 293, 56,9mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng). ^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,79 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,59 (t, J = 6,2Hz, 2H), 3,07 (t, J = 6,2Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H). MS: 492 [M + 1].

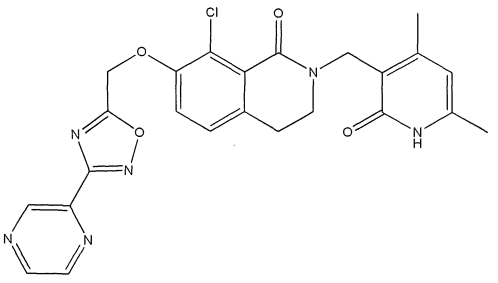
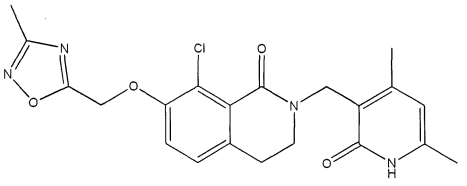
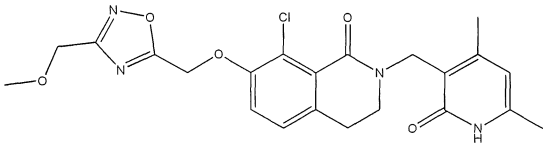
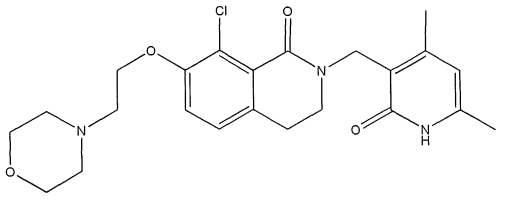
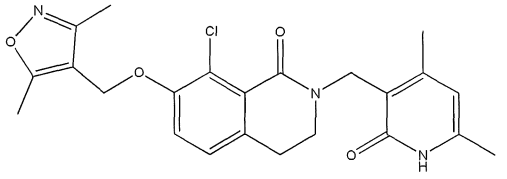
Các hợp chất khác theo sáng chế được điều chế bằng các biến đổi của phương pháp được ví dụ ở đây. Các hợp chất được chọn được điều chế và số liệu đặc trưng tương ứng được thể hiện trong bảng 1 và bảng 2 dưới đây.

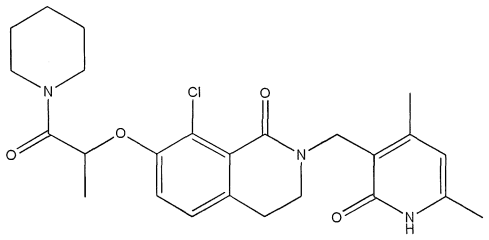
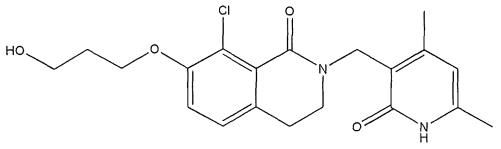
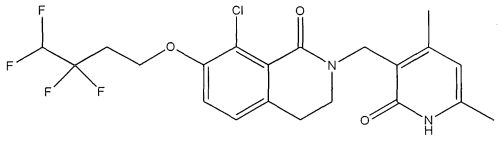
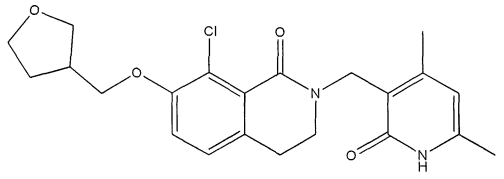
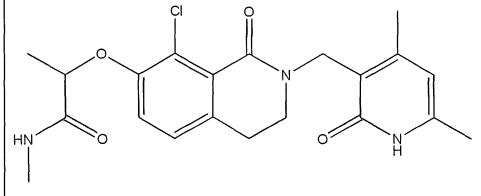
Bảng 1

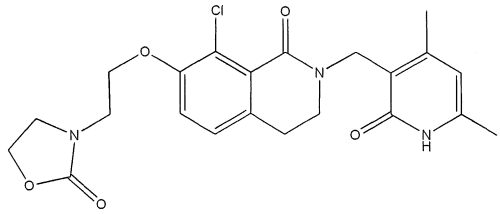
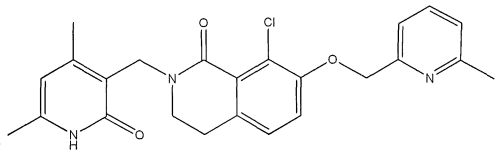
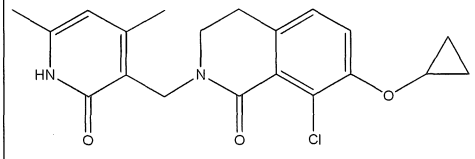
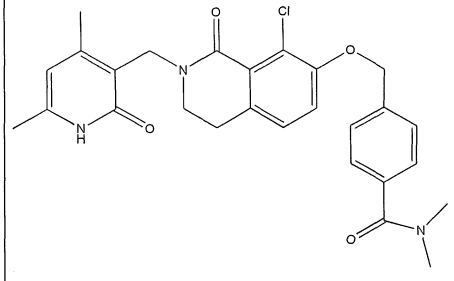
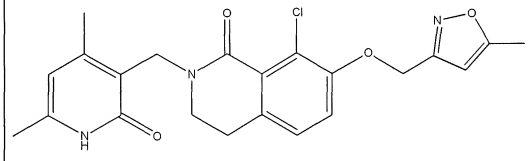
Ví dụ	**Cấu trúc/tên**	**^{1}H NMR; LC-MS**	**Phương pháp**
2	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 11,03 (s, 1H), 6,98-6,91 (q, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,11-4,05 (q, 2H), 3,58-3,55 (t, 2H), 2,77-2,74 (t, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,47-1,43 (t, 3H).; MS: 360,9 [M+1]+	A
3	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,14 (s, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,45 (t, J=6Hz, 2H), 3,21 (t, J=6Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS: 347,1 [M+1]+; 369,1 [M+23]+; 715,2 [2M+23]+.	A
4	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,49 (d, J=2,8Hz, 1H), 7,15-7,13 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,02-6,99 (dd, J=2,8Hz, 8,4Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66-4,60 (m, J=6Hz, 1H), 3,56-3,52 (t, J=2,4Hz, 2H), 2,85-2,82 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,34-1,32 (d, J=6Hz, 6H). MS: 340,9 [M+1]+	A

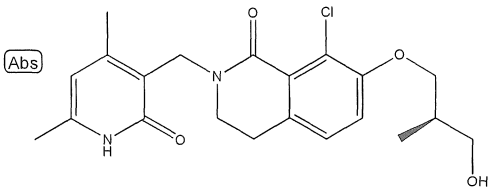
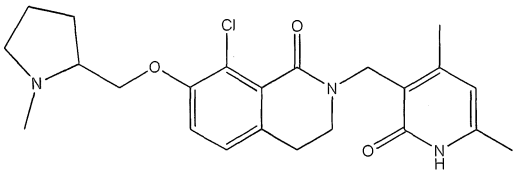
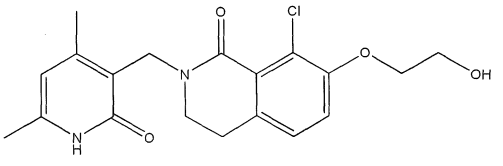
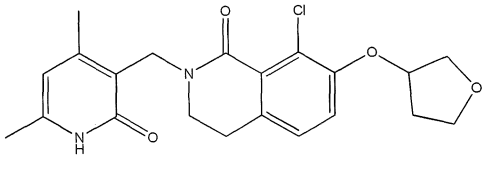
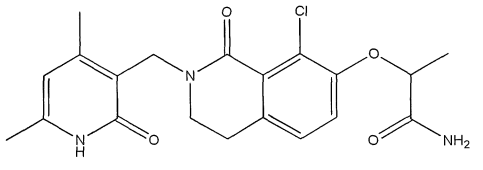
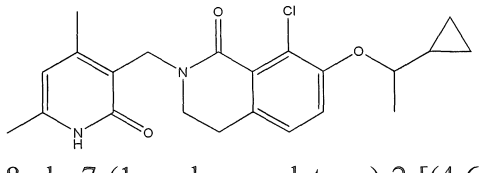
5	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-etoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,49 (s, 1H), 7,16-7,14 (d, J=8Hz, 1H), 7,03-7,01 (d, J=8Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,10-4,05 (q, J=6,8Hz, 1H), 3,55-3,52 (t, J=6Hz, 2H), 2,86-2,82 (t, J=6Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,43-1,4 (d, J=6,8Hz, 6H). MS: 327,1 [M+1]+	A
6	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,15 (d, J=8,44Hz, 1H), 7,22 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,36 - 3,43 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS: 375,1 [M + 1]	A
7	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(triflometoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,33 (d, J=8,19Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,67 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,87 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS: 401,1 [M + 1]	A
8	 6,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,54 (s, 3H), 3,38-3,45 (m, 4H), 2,78 (t, J=6,14Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,24Hz, 6H); MS: 409,1 [M + 1]	A
9	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 427 [M + 1]	A
10		MS: 438 [M + 1]	A

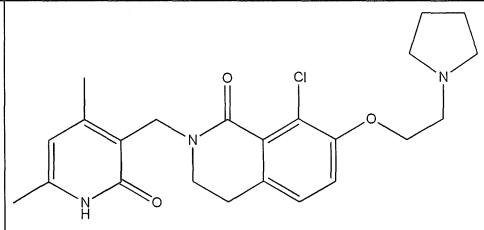
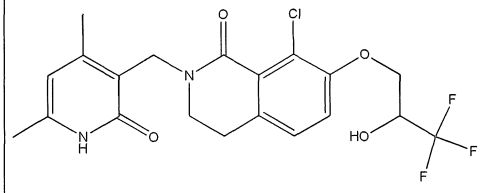
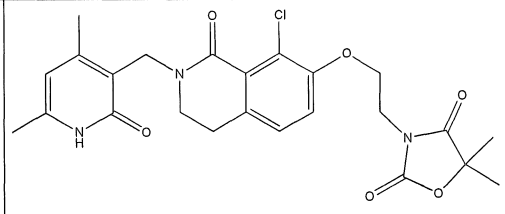
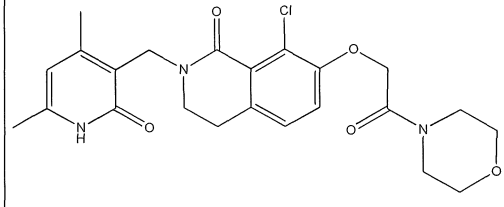
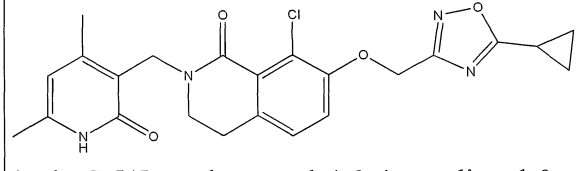
	8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(6-metylpyridin-3-yl)metoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
11	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[3-(pyridin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metoxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 492 [M + 1]	A
12	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[3-(2-metoxyetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metoxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 473 [M + 1]	A
13	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(3-metoxypropoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 405 [M + 1]	A
14	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3-metylpyridin-2-yl)metoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 438 [M + 1]	A

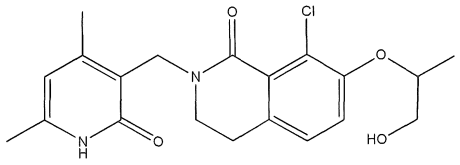
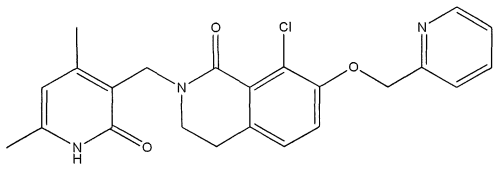
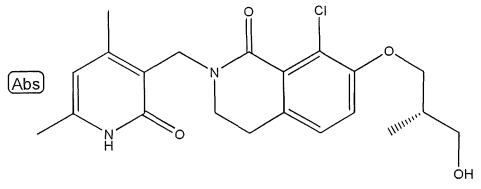
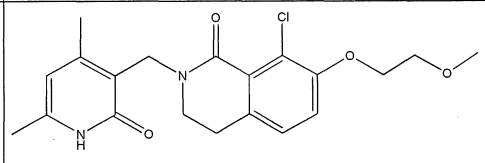
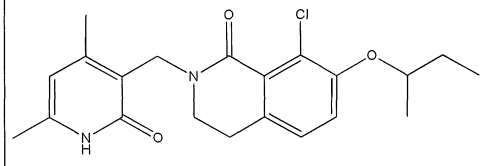
15	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[3-(pyrazin-2-yl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metoxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 493 [M + 1]	A
16	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 429 [M + 1]	A
17	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[3-(metoxymetyl)-1,2,4-oxadiazol-5-yl]metoxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 459 [M + 1]	A
18	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-(morpholin-4-yl)etoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 446 [M + 1]	A
19	 8-clo-7-[(3,5-dimetyl-1,2-oxazol-4-yl)metoxy]-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 442 [M + 1]	A

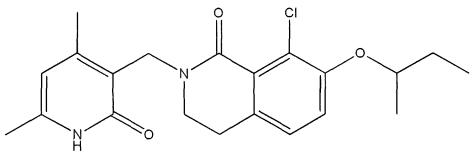
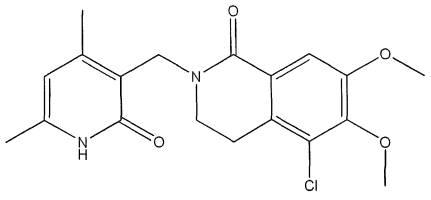
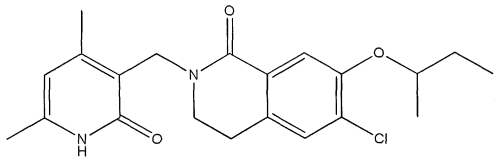
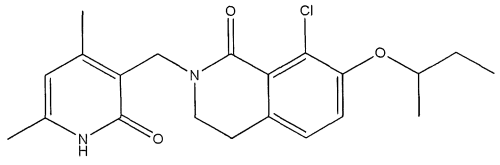
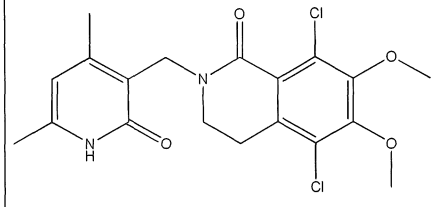
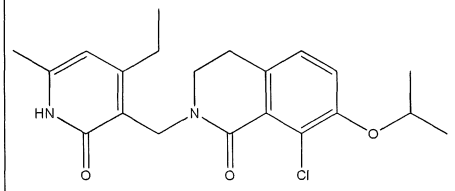
20	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-oxo-1-(piperidin-1-yl)propan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 472 [M + 1]	A
21	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(3-hydroxypropoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 391 [M + 1]	A
22	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(3,3,4,4-tetraflobutoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 461[M + 1]	A
23	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(tetrahydrofuran-3-ylmetoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 417 [M + 1]	A
24	 2-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}oxy)-N-metylpropanamit	MS: 418 [M + 1]	A

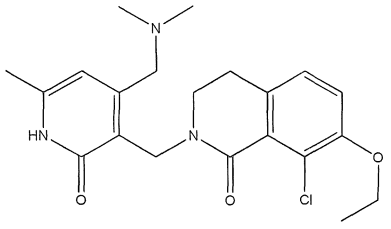
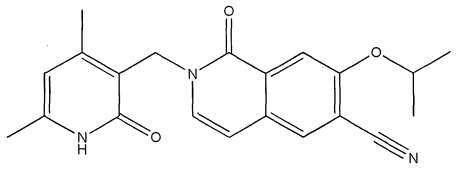
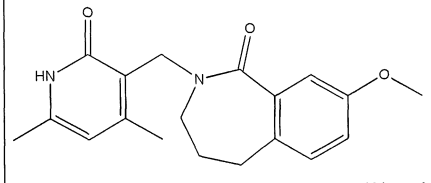
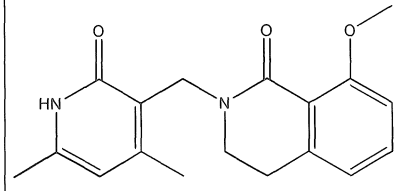
25	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-(2-oxo-1,3-oxazolidin-3-yl)etoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 446 [M + 1]	A
26	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(6-metylpyridin-2-yl)metoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 438 [M + 1]	A
27	 8-clo-7-(xyclopropyloxy)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 373 [M + 1]	A
28	 4-[({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}oxy)metyl]-N,N-dimetylbenzamit	MS: 494 [M + 1]	A
29	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(5-metyl-1,2-oxazol-3-yl)metoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 428 [M + 1]	A

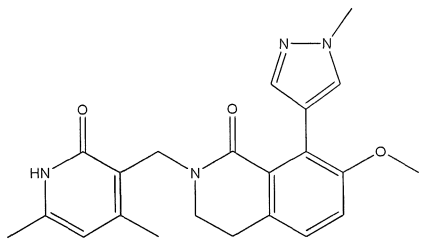
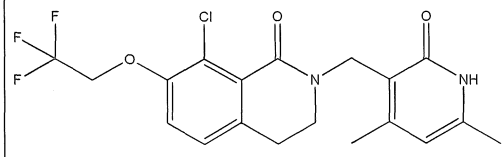
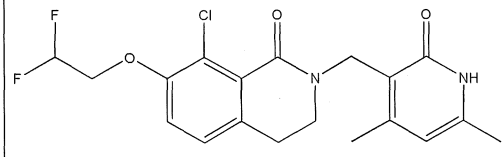
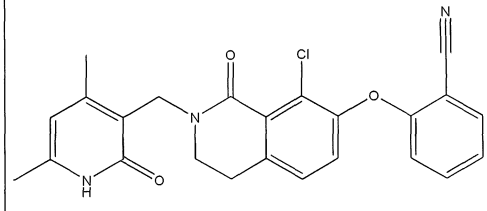
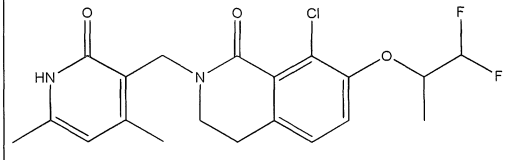
30	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(2R)-3-hydroxy-2-metylpropoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 405 [M + 1]	A
31	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1-metylpyrolidin-2-yl)metoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 430 [M + 1]	A
32	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxyetoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 377[M + 1]	A
33	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(tetrahydrofuran-3-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 403 [M + 1]	A
34	 2-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}oxy)propanamit	MS: 404 [M + 1]	A
35	 8-clo-7-(1-xyclopropyletoxy)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-	MS: 401 [M + 1]	A

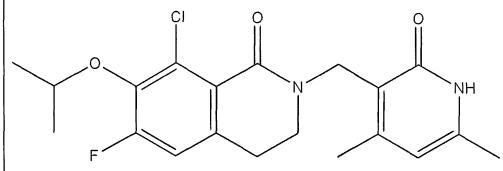
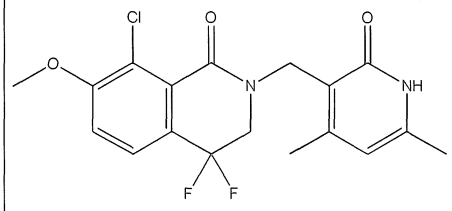
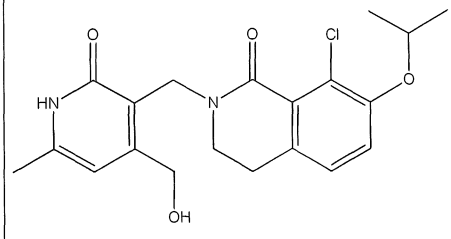
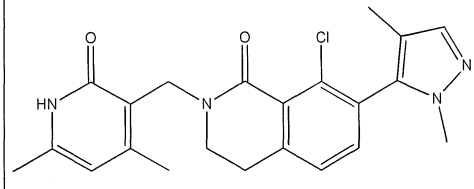
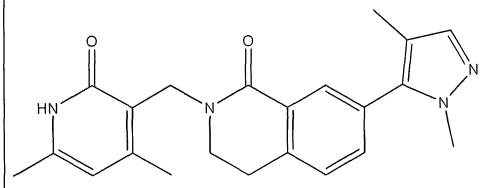
	yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
36	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-(pyrolidin-1-yl)etoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 430 [M + 1]	A
37	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(3,3,3-triflo-2-hydroxypropoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 445 [M + 1]	A
38	 3-[2-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}oxy)etyl]-5,5-dimetyl-1,3-oxazolidin-2,4-dion	MS: 488 [M + 1]	A
39	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-(morpholin-4-yl)-2-oxoetoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 460 [M + 1]	A
40	 8-clo-7-[(5-xyclopropyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)metoxy]-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 455 [M + 1]	A

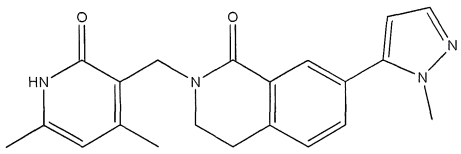
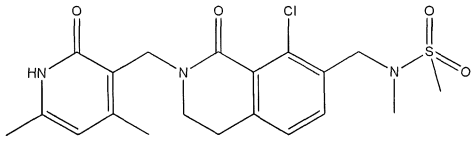
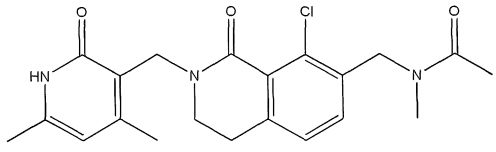
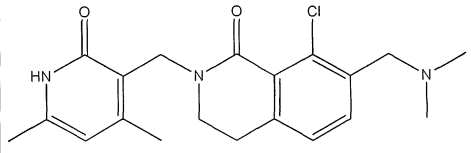
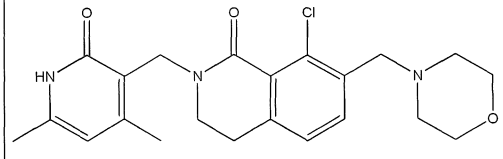
41	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1-hydroxypropan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 391 [M + 1]	A
42	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(pyridin-2-ylmetoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 424 [M + 1]	A
43	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(2S)-3-hydroxy-2-metylpropoxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 405 [M + 1]	A
44	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-metoxyetoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 391 [M + 1]	A
45	 7-(butan-2-yloxy)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,08-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,11Hz, 3H), 1,03 (t, J=7,46Hz, 3H); MS: 389,1 [M+1]	A

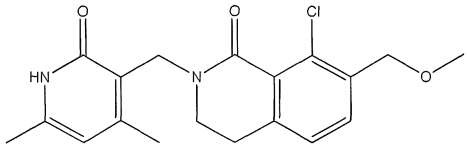
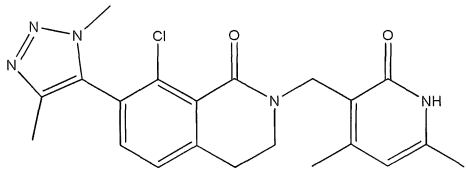
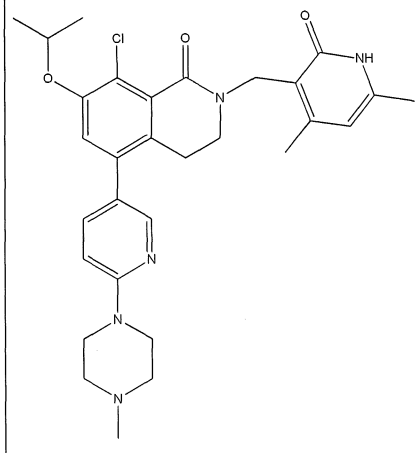
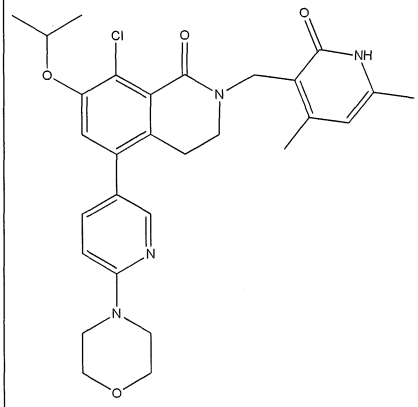
46	 7-(butan-2-yloxy)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,08-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,11Hz, 3H), 1,03 (t, J=7,46Hz, 3H); MS: 389,1 [M+1]	A
47	 5-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6,7-dimetoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,60 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,56 (t, J=6,82Hz, 2H), 2,92 (t, J=6,82 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS: 377,0 [M+1]	A
48	 7-(butan-2-yloxy)-6-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 389,2 [M+1]	A
49	 7-(butan-2-yloxy)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,08-7,20 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,33-4,49 (m, 1H), 3,41-3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,62-1,86 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,11Hz, 3H), 1,03 (t, J=7,46Hz, 3H); MS: 389,2 [M+1]	A
50	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6,7-dimetoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 6,10 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,49 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS: 411,1 [M+1]	A
51	 8-clo-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 6,97 (s, 2H), 5,98 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,50 (spt, J=6,1Hz, 1H), 3,56 (t, J=6,1Hz, 2H), 2,83 - 2,68 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,37 (d,	A

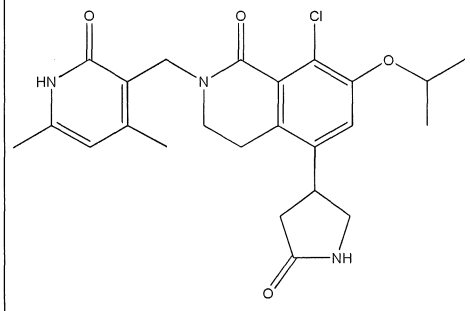
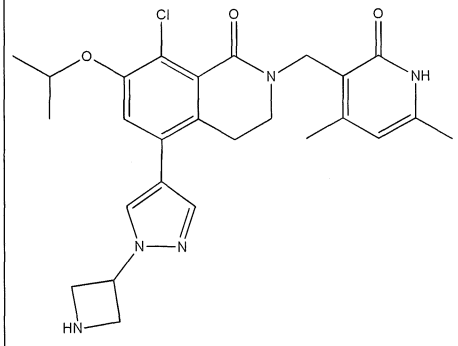
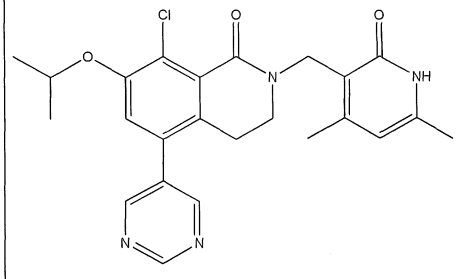
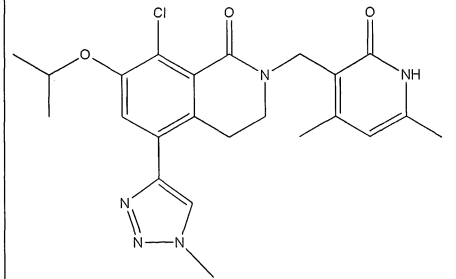
	dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	J=6,1Hz, 6H), 1,13 (t, J=7,6Hz, 3H); MS: 389,2 [M + 1]	
52	 8-clo-2-({4-[(dimetylamino)metyl]-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}metyl)-7-etoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,08 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,74 (t, J=5,9Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,34 (t, J=6,8Hz, 3H); MS: 404 [M+1]	A
54	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2-dihydroisoquinolin-6-carbonitril	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,62 (br. s., 1H), 8,17 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 (d, J=7,58Hz, 1H), 6,56 (d, J=7,34Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,84 - 4,94 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57 (s, 6H) 1,36 (d, J=6,11Hz, 6H); MS: 364,2 [M + 1]	B
55	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metoxy-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (br. s., 1H), 7,10 (d, J=8,31Hz, 1H), 7,04 (d, J=2,81Hz, 1H), 6,92-6,97 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,29 (br. s., 1H), 3,13-3,19 (m, 2H), 2,53-2,56 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,56-1,65 (m, 2H); MS: 327,2 [M + 1]	B
56	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,34 (t, J=7,96Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,34Hz, 1H), 6,78 (d, J=7,58Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,33-3,39 (m, 2H), 2,73 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,11 (s, 3H); MS: 313,1 [M + 1]	

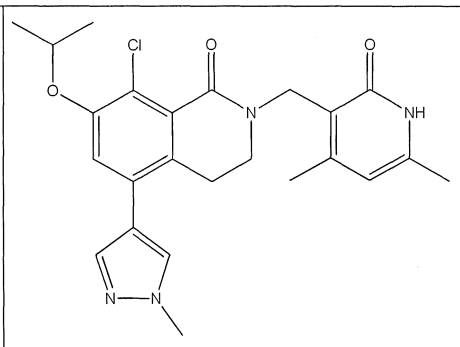
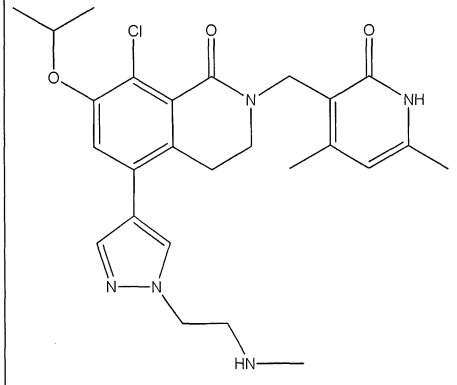
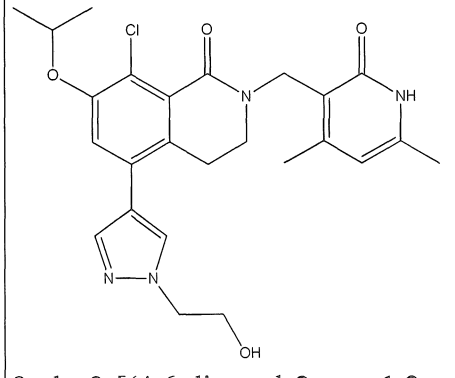
57	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-8-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (d, J=1,71Hz, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,27 (d, J=1,59Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,49 (t, J=6,54Hz, 2H), 2,82 (t, J=6,54Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS: 393,3 [M + 1]	B
59	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2,2,2-trifloetoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,25-7,19 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,63-4,59 (m, 2H), 3,48-3,45 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS: 415,0 $[M+1]^+$	C
60	 8-clo-7-(2,2-difloetoxy)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 10,89 (br, 1H), 7,03-6,97 (m, 2H), 6,29-5,99 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,25-4,18 (m, 2H), 3,61-3,58 (t, J=6Hz, 2H), 2,81-2,78 (t, J=6Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS: 397,0 [M+1]+	C
61	 2-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}oxy)benzonitril	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,58 (s, 1H), 7,93-7,9 (d, J=9,2Hz,1H), 7,62 (t, 1H) 7,45-7,43 (d, J=8,0Hz, 1H), 7,37-7,35 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,29-7,25 (t, 1H), 6,73-6,71 (d, J=8,4Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,49-3,46 (m, 2H), 2,86-2,89 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS: 433,9 [M+1]+	C
62	 8-clo-7-[(1,1-diflopropan-2-yl)oxy]-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,273-7,252 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,177-7,156 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,14-5,86 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,49-3,46 (t, 2H), 2,86-2,83 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,415-1,399 (d, J = 6,4Hz, 3H); MS: 411,1 [M+1]	C

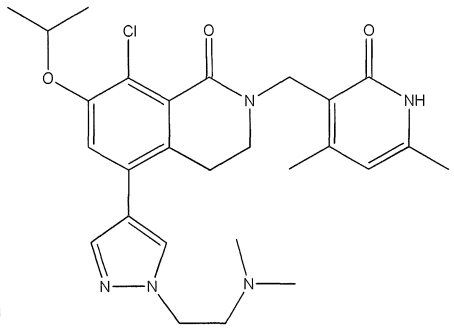
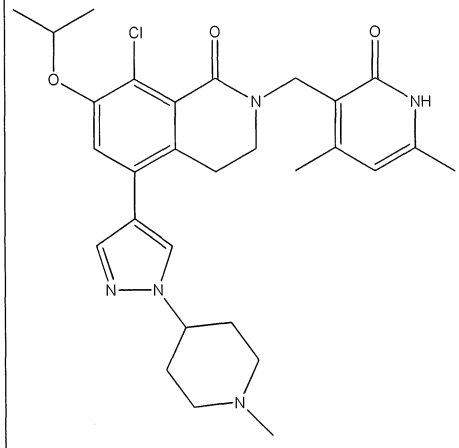
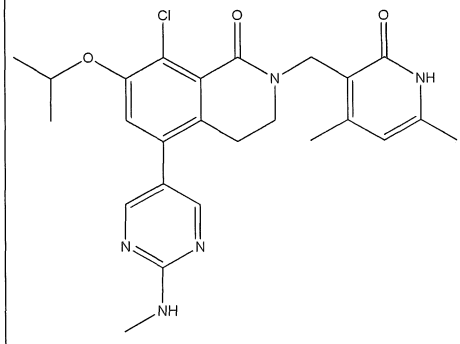
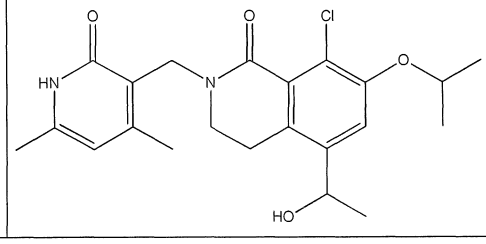
63	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-flo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,23 (d, J=10,51Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,39 (td, J=5,99, 12,23Hz, 1H), 3,41 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,79 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (d, J=5,99Hz, 6H); MS: 393,2 [M+1]	C
64	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4,4-diflo-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,62 (br. s., 1H), 7,63 (d, J=8,56Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,68Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,02 (t, J=12,17 Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS: 383,1 [M+1]	C
65	 8-clo-2-{[4-(hydroxymetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 6,96 (s, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,70 (br. s., 2H), 4,68 (br. s., 2H), 4,47 (td, J=5,9, 12,1Hz, 1H), 3,88 (br. s., 2H), 2,83 (t, J=5,5Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,34 (d, J=5,9Hz, 6H); MS: 391 [M+1]	C
67	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 7,23 (d, J=7,58Hz, 1H), 7,16 (d, J=7,58Hz, 1H), 7,40 (br. s., 1H), 6,01 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,73 (br. s., 2H), 3,64 (s, 3H), 2,94 (d, J=4,04Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89 (s, 3H); MS: 411,0 [M + 1]	D
68	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br. s, 1H), 7,84 (d, J=1,71Hz, 1H), 7,51 (dd, J=7,76, 1,90Hz, 1H), 7,41 (d, J=7,82Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,54 (t, J=6,54Hz, 2H), 2,93 (t, J=6,54Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (s, 3H); MS: 377,2 [M + 1]	D

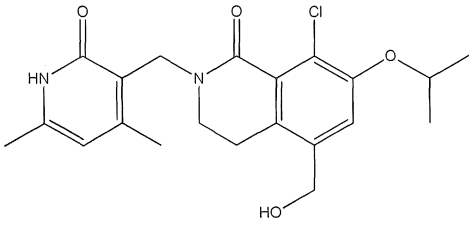
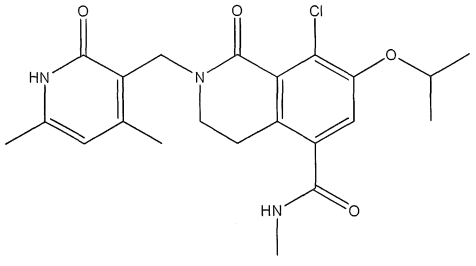
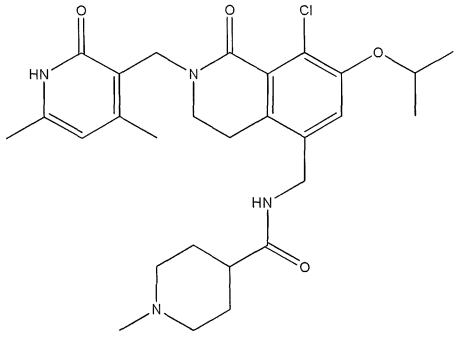
69	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (br. s., 1H), 7,97 (d, J=1,83Hz, 1H), 7,63 (dd, J=7,76, 2,02Hz, 1H), 7,49 (d, J=1,83Hz, 1H), 7,40 (d, J=7,95Hz, 1H), 6,43 (d,J=1,83Hz, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,53 (t, J=6,54Hz, 2H), 2,92 (t, J=6,54Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS: 363,1 [M + 1]	D
70	 N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}metyl)-N-metylmetansulfonamit	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,48 (d, J=7,83Hz, 1H), 7,28 (d, J=7,83Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 3,40 (t, J=6,06Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,82 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 438,0 [M + 1]	D
71	 N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}metyl)-N-metylaxetamit	^{1}H NMR (400MHz, 80°C, DMSO-d6) δ 7,09 (br. s., 2H), 5,76 (s, 1H), 4,52 (s, 4H), 3,35 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,74 (t, J=5,75Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (s, 4H); MS: 402,1 [M + 1]	D
72	 8-clo-7-[(dimetylamino)metyl]-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,54 (d, J=7,58Hz, 1H), 7,22 (d, J=7,83Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,83 (s, 2H), 3,48 (t, J=6,19Hz, 2H), 2,89 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,41 (s, 6H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS: 374,1 [M + 1]	D
73	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,51 (d, J=7,74Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,74Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,53-3,63 (m, 4H), 2,79 (t, J=6,02Hz, 2H), 2,41 (br. s., 4H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H);MS: 416,1 [M + 1]	D

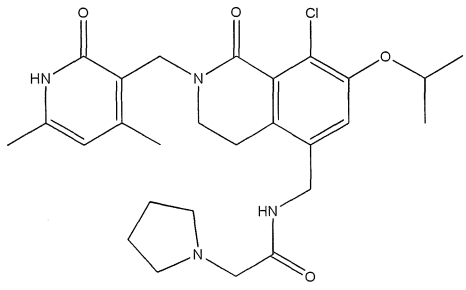
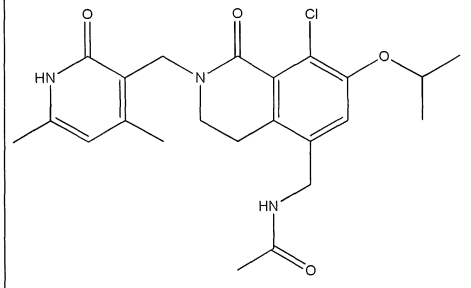
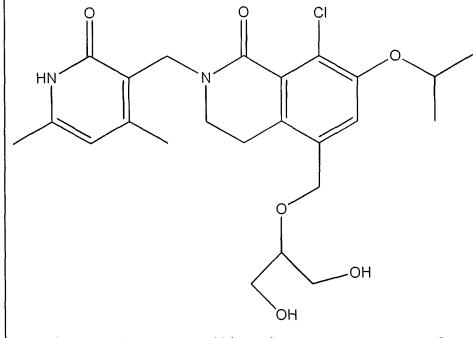
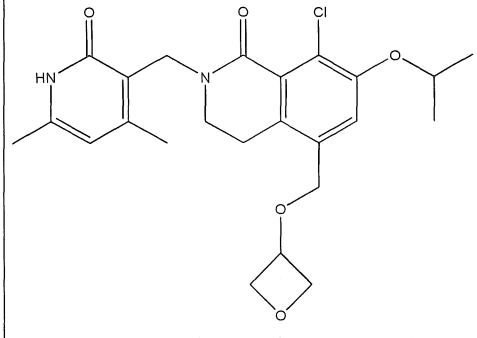
74	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,46 (br. s., 1H), 7,40 (d, J=7,58Hz, 1H), 7,15 (d, J=7,83Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 3,30-3,33 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,73 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,04 (s, 3H); MS: 361,1 [M + 1]	D
75	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,50-7,48 (d, J = 7,6Hz, 1H), 7,41-7,39 (d, J = 7,6 Hz 1H), 5,90 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, J = 5,6Hz, 2H), 2,94-2,91 (t, J = 6Hz 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS: 412,1 [M+1]	D
78	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[6-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,52 (br. s., 1H), 8,14 (d, J=2,02Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,84, 2,27Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,87 (d, J=8,84Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,65 - 4,77 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,49 - 3,55 (m, 4 H), 3,25 - 3,27 (m, 2H), 2,63 - 2,71 (m, 2H), 2,35 - 2,43 (m, 4 H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,29 (d, J=5,81Hz, 6H); MS: 550,2 [M + 1]	F
79	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[6-(morpholin-4-yl)pyridin-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,19 (br. s., 1H), 8,12 (d, J=2,20Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,74, 2,51Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,83 (d, J=8,80Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,60 - 4,72 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,67 - 3,75 (m, 4 H), 3,46 - 3,54 (m, 4 H), 3,30 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,66 (t, J=5,93Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,30 (d, J=5,99Hz, 6H); MS: 537,2 [M + 1]	F

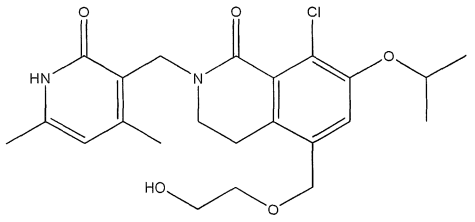
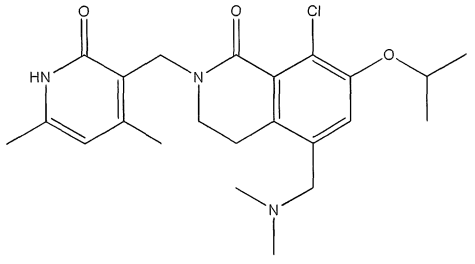
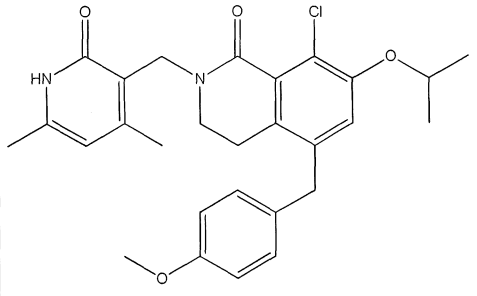
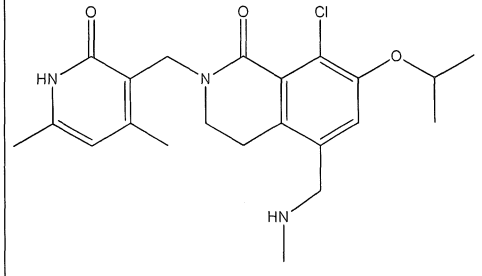
80	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(5-oxopyrolidin-3-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,70 (s, 1H), 7,21 (br. s., 1H), 5,88 (s, 1H), 4,63 - 4,70 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,74 (t, J=7,92Hz, 1H), 3,54 (t, J=8,69Hz, 1H), 3,18 (dd, J=9,46, 7,48Hz, 1H), 2,74 (q, J=6,31Hz, 2H), 2,46 (dd, J=16,40, 8,69Hz, 1H), 2,33 (dd, J=16,29, 8,58Hz, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,26 (d, J=5,94Hz, 6H); MS: 458,1 [M + 1]	F
81	 5-[1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,36 (m, 2H), 5,49 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,60-4,58 (d, J = 8Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,43-2,41 (d, J = 8Hz, 3H), 2,35-2,33 (d, J = 8Hz, 3H), 1,38-1,37 (d, J = 4Hz, 6H); MS: 496,0 [M+1]	F
82	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-5-(pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,57 (s, 1H), 9,23(s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,36(s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,80-4,77 (t, J=5,2Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,31-3,29 (d, J= 6,4Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32-1,30 (d, J=6,0Hz,6H); MS: 452,9 [M+1]	F
83	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 12,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32-1,31 (d, J=5,6Hz, 6H); MS: 456,0 [M+1]	F

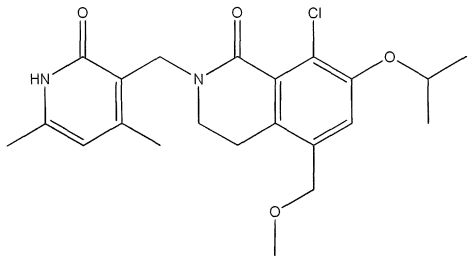
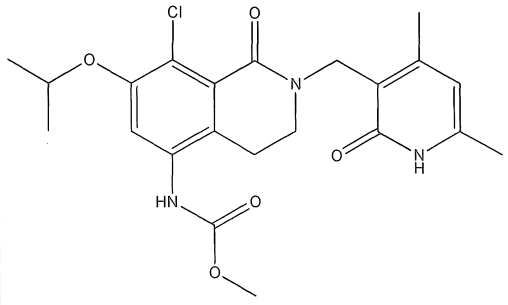
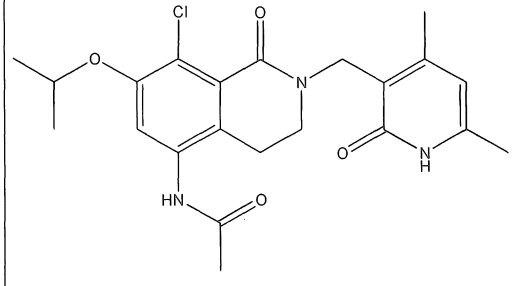
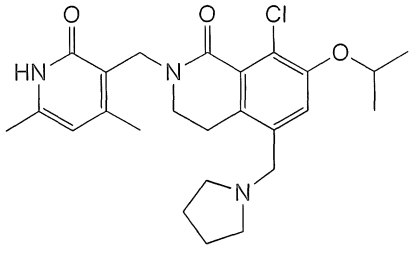
84	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d): δ 12,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,51 (t, 1H, J=6), 3,94 (s, 3H), 3,51-3,48 (t, 2H, J=5,6), 2,81-2,79 (t, 2H, J=5,6), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38-1,36 (d, 6H, J=6); MS: 455,1 [M+1]	F
85	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-{1-[2-(metylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,89 (s, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38-1,37 (d, 6H,J=6); MS: 498,0 [M+1]	F
86	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,94-4,91 (t, 1H, J = 5,2), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18-4,15 (t, 2H, J = 6), 3,78-3,74 (q, 2H), 3,35-3,31 (t, 2H), 2,81 (s, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30-1,29 (d, J=6,0Hz, 6H); MS: 485,1 [M+1]	F

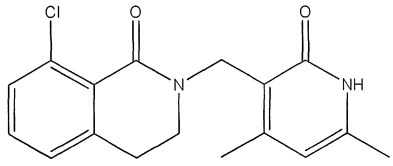
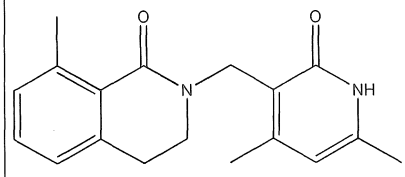
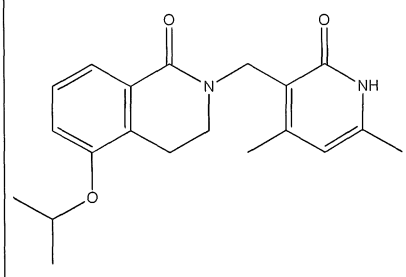
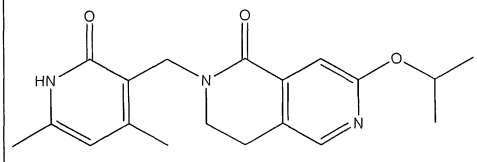
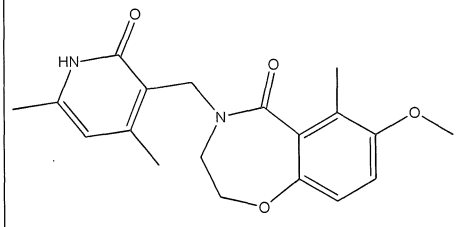
87	 8-clo-5-{1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,23-4,20 (t, 3H, J = 6), 3,31 (s, 3H), 2,80 (s, 2H), 2,71-2,68 (t, 2H, J = 6,4), 2,18 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (s, 6H); MS: 512 [M+1]	F
88	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,35-4,35 (m, 1H), 3,39-3,36 (t, J=5,6Hz, 2H), 3,18-3,15 (d, J=10,8Hz ,2H), 2,89-2,86 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,49 (br. s., 5H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,36-1,35 (d, J=6,4Hz, 6H); MS: 538,0 [M+1]	F
89	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 11,56 (s, 1H), 8,35(s, 2H), 7,32-7,33(d, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 2,83-2,84 (d, 3H), 2,68-2,70 (m, 2H), 2,12-2,17 (d, 6H), 1,29-1,30 (d, 6H); MS: 482,0 [M+1]	F
91		^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,32 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,31 (br. s., 1H), 4,87 (q, J=6,38Hz, 1H), 4,53 - 4,62 (m, 3H), 3,33 - 3,37 (m, 1H), 3,30 (ddd, J=12,87, 9,24, 4,07Hz,	G

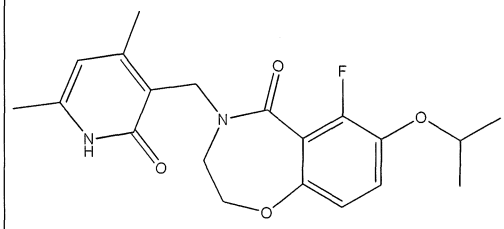
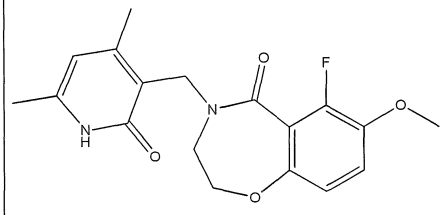
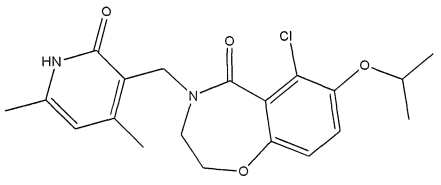
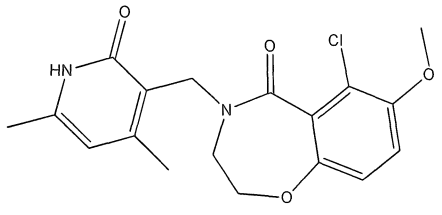
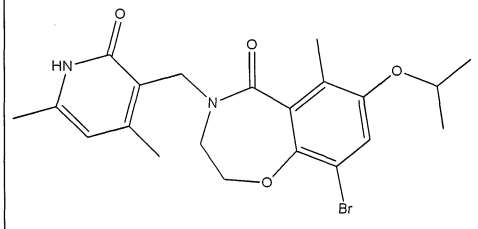
	8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-hydroxyetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	1H), 2,77 (ddd, J=15,85, 6,71, 4,07Hz, 1H), 2,63 - 2,69 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, J=5,94Hz, 3H), 1,29 (d, J=6,16Hz, 3H), 1,25 (d, J=6,38Hz, 3H); MS: 419,1 [M + 1]	
92	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,25 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 - 4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,33 - 3,35 (m, 2H), 2,65 (t, J=6,27Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS: 405,1 [M + 1]	G
93	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-N-metyl-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxamit	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 8,23 - 8,34 (m, 1H), 7,15 - 7,27 (m, 1H), 5,90 (d, J=3,52Hz, 1H), 4,62 - 4,75 (m, 1H), 4,49 - 4,62 (m, 2H), 3,35 (br. s., 2H), 2,76 - 2,80 (m, 2 H)2,74 (t, J=4,95Hz, 3H), 2,15 - 2,19 (m, 3H), 2,14 (d, J=2,64Hz, 3H), 1,30 (dt, J=5,50, 2,97Hz, 6H); MS: 432,1 [M + 1]	G
94	 N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}metyl)-1-metylpiperidine-4-carboxamit	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (br. s., 2H), 8,27 (t, J=5,14Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 3H), 4,20 (d, J=5,50Hz, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 2H), 2,89 (d, J=9,54Hz, 2H), 2,67 (t, J=5,96Hz, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 3H), 2,11 - 2,21 (m, 7 H) 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 1,28 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 529,2 [M + 1]	G

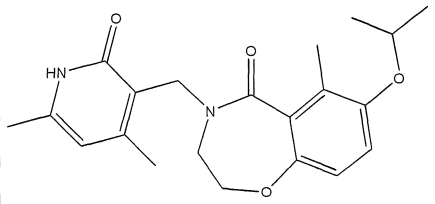
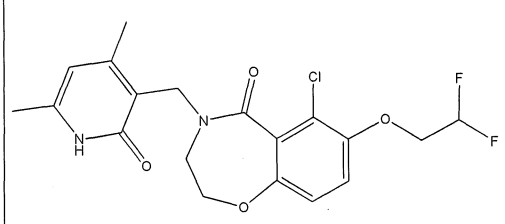
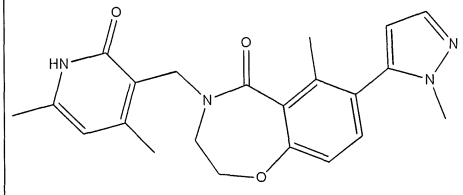
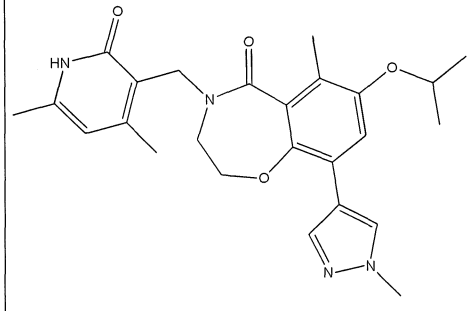
95	 N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}metyl)-2-(pyrolidin-1-yl)axetamit	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 8,34 (br. s., 1H), 8,24 (t, J=5,87Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,50 - 4,55 (m, 1H), 4,24 (d, J=5,87Hz, 2H), 3,33 - 3,36 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 2,71 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,50 (br. s., 4 H) 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 2H), 1,69 (br. s., 4 H) 1,28 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 515,2 [M + 1]	G
96	 N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}metyl)axetamit	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 8,42 (br. s., 1H), 8,24 (d, J=4,95Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,51 - 4,61 (m, 3H), 4,20 (d, J=5,69Hz, 2H), 3,32 - 3,38 (m, 2H), 2,69 (t, J=5,96Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,85 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 446,1 [M + 1]	G
97	 8-clo-5-{[(1,3-dihydroxypropan-2-yl)oxy]metyl}-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 10,58 (br. s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,52 (dt, J=12,13, 6,06Hz, 1H), 3,76 (dd, J=11,62, 4,29Hz, 2H), 3,69 (dd, J=11,62, 4,80Hz, 2H), 3,57 (t, J=5,94Hz, 2H), 3,48 - 3,54 (m, 1H), 2,80 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (d, J=6,06Hz, 6H); MS: 479,1 [M + 1]	G
98	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[(oxetan-3-yloxy)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 9,86 (br. s., 1H), 7,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,69 - 4,76 (m, 2H), 4,56 - 4,65 (m, 3H), 4,48 - 4,56 (m, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,61 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,78 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,38 (d, J=6,11Hz, 6H); MS: 461,1 [M + 1]	G

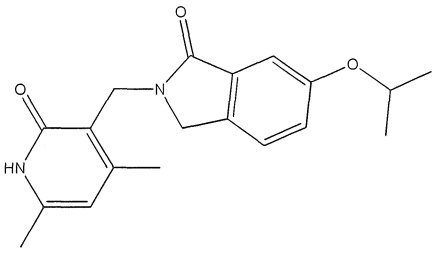
	dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
99	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[(2-hydroxyetoxy)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 7,27 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61 (dt, J=11,88, 6,08Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 3,31 - 3,36 (m, 2H), 2,69 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (d, J=5,87Hz, 6H); MS: 449,1 [M + 1]	G
100	 8-clo-5-[(dimetylamino)metyl]-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 7,15 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,58 - 4,63 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,34 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 2,76 (d, J=7,52Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 6H) 1,27 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 432,1 [M + 1]	G
101	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(4-metoxybenzyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,02 (m, J=8,44Hz, 2H), 6,82 (m, J=8,62Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,55 - 4,62 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,28 (t, J=5,78Hz, 2H), 2,54 - 2,59 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,25 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 495,0 [M + 1]	G
102	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[(metylamino)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6) δ 7,22 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,57 - 4,63 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,30 - 3,34 (m, 2H), 2,65 - 2,73 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 418,1 [M + 1]	G

103	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(metoxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,24 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,62 (quin, J=6,05Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 3,37 - 3,39 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,69 (t, J=6,16Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (d, J=5,94Hz, 6H); MS: 419,1 [M + 1]	G
104	 Metyl {8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}carbamat	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7,24 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,49-4,52 (m, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,26-3,29 (t, J = 5,8Hz, 2H), 2,53-2,56 (t, J = 6Hz, 2H), 2,11-2,13 (d, J = 12Hz, 6H), 1,25-1,26 (d, J = 6Hz, 6H); MS: 448,2 [M+1]	F
105	 N-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}axetamit	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9,61 (br. s., 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,50-4,54 (m, 3H), 3,30-3,33 (t, J = 6Hz, 2H), 2,53-2,56 (t, J = 6Hz, 2H), 2,11-2,14 (d, J = 12,4Hz, 6H), 2,02 (s, 3H), 1,26-1,28 (d, J = 6Hz, 6H); MS: 432,2 [M+1]	F
106	 N-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-5-(pyrolidin-1ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br. s., 1H), 9,67 (br. s., 1H), 7,46 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,66 (dt, J=12,10, 6,05Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,33 - 4,45 (m, 2H), 3,42 - 3,46 (m, 4 H) 3,11 (br. s., 2H), 2,86 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,05 (br. s., 2H), 1,87 (d, J=5,94Hz, 2H), 1,33 (d, J=5,94Hz, 6H); MS: 458,1 [M+1]	G

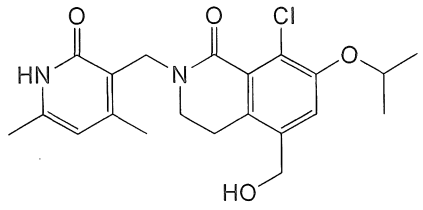
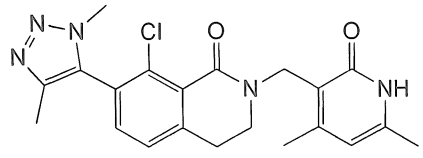
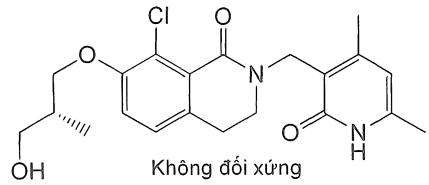
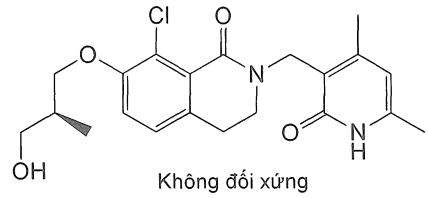
109	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 11,40 (s, 1H), 7,35-7,32 (d, J=8Hz, 1H), 7,26-7,22 (t, 1H), 7,04-7,03 (d, J=7,2Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,62-3,59 (t, 2H), 2,85-2,82 (t, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS: 316,9 $[M+1]^+$	I
110	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,28-7,26 (t, J=7,6Hz, 1H), 7,14-7,12 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,05-7,03 (d, J=7,2 Hz 1H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,42-3,39 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,85-2,82 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,25 (s, 3H); MS: 296,9 [M+1]+, 318,9 [M+23]+	I
111	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d): δ 12,21 (brs, 1H), 7,70-7,68 (d, J=7,2Hz, 1H), 7,24-7,22 (t, J=7,6Hz, 1H), 6,97-6,95 (d, J=8Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,51-4,48 (t, J=5,6Hz, 1H), 3,60-3,59 (t, J=3Hz, 2H), 2,85-2,84 (t, J=3Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,38-1,30 (d, J=26Hz, 6H); MS: 340,9 [M+1]+	I
113	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,56 (br. s., 1H), 8,11 (s, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,22 (quin, J=6,17Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,48Hz, 2H), 2,78 (t, J=6,48Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS: 342,2 [M + 1]	J
115	 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-6-metyl-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,58 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,84Hz, 1H), 6,83 (d, J=8,84Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 3,92 (t, J=5,43Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,33 (t, J=5,56Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS: 343,1 [M + 1]	K

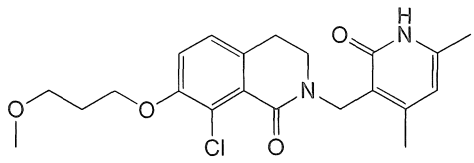
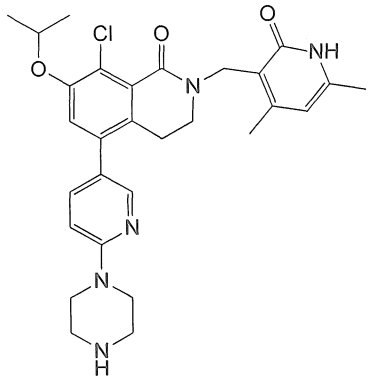
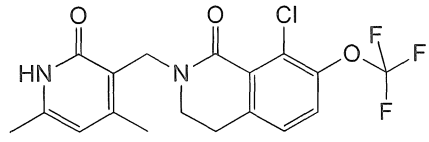
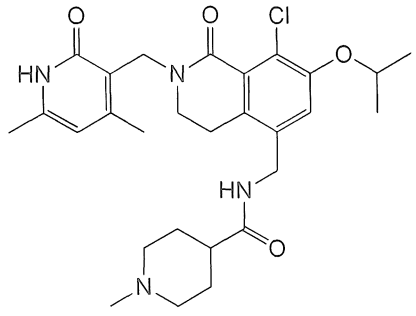
117	 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-flo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 12,62 (br. s., 1H), 6,99 (t, J=8,84Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,84Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,44 (spt, J=6,02Hz, 1H), 4,05 (t, J=5,43Hz, 2H), 3,62 (t, J=5,31Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,06Hz, 6H); MS: 375,2 [M + 1]	L
118	 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-flo-7-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, clorofom-d) δ 12,36 (br. s., 1H), 6,97 (t, J=8,84Hz, 1H), 6,75 (dd, J=8,84, 1,77Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 4,04 (t, J=5,56Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,62 (t, J=5,56Hz, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS: 347,2 [M + 1]	L
119	 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,21 (d, J=8,60Hz, 1H), 6,97 (d, J=9,03Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,58 (td, J=6,08, 12,37Hz, 1H), 3,98 (br. s., 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,02Hz, 6H); MS: 391,1 [M + 1]	L
120	 6-clo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,19 (d, J=8,60Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,03Hz, 1H), 5,93 (br. s., 1H), 4,62 (br. s., 2H), 3,99 (br. s., 2H), 3,83 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (br. s., 3H); MS: 363,0 [M + 1]	L
121	 9-bromo-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-d6) δ 7,28 (1 H, s), 5,93 (1 H, s), 4,63 (2 H, s), 4,57 (1 H, spt, J=6,02 Hz), 3,96 (2 H, br. s.), 2,20 (3 H, s), 2,14 (3 H, s), 2,09 (3 H, s), 1,25 (6 H, d, J=5,94 Hz); MS: 449,1 [M + 1]	L

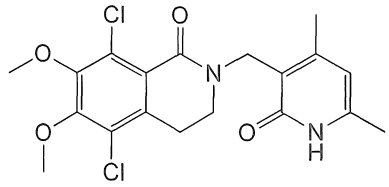
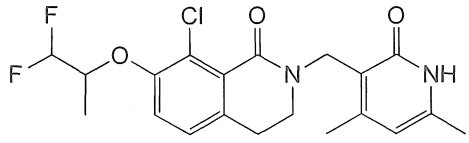
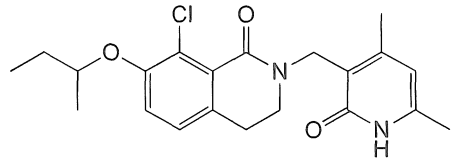
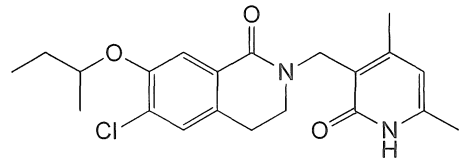
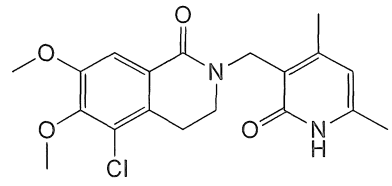
122	 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,59 (br. s., 1H), 7,00 (d, J=8,80Hz, 1H), 6,81 (d, J=8,80Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,50 (dt, J=12,04, 6,08Hz, 1H), 3,92 (t, J=5,26Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,14 (d, J=1,96Hz, 6H) 1,21 - 1,30 (m, 6H); MS: 371,1 [M + 1]	L
125	 6-clo-7-(2,2-difloetoxy)-4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,61 (br. s., 1H), 7,30 (d, J=8,93Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,93Hz, 1H), 6,20 - 6,59 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,39 (td, J=14,46, 3,24Hz, 2H), 4,01 (br. s., 2H), 3,41 (br. s., 2H), 2,22 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS: 413,1 [M + 1]	N
127	 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-7-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,60 (br. s., 1H), 7,49 (d, J=1,77Hz, 1H), 7,29 (d, J=8,34Hz, 1H), 6,98 (d, J=8,34Hz, 1H), 6,24 (d, J=1,77Hz,1H), 5,93 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,08 (t, J=5,31Hz, 2H), 3,56 (s, 3H), 3,44 (t, J=5,43Hz, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); MS: 393,1 [M + 1]	O
129	 4-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metyl-9-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-1,4-benzoxazepin-5(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,58-4,71 (m, 3H), 3,91 (br. s., 2H), 3,85 (s, 3H), 3,34 (br. s., 2H), 2,23 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,06Hz, 6H); MS: 451,2 [M + 1]	P

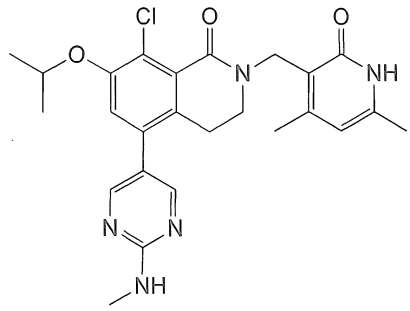
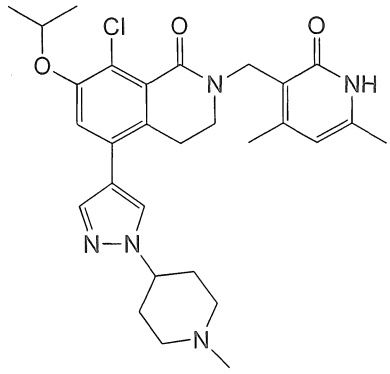
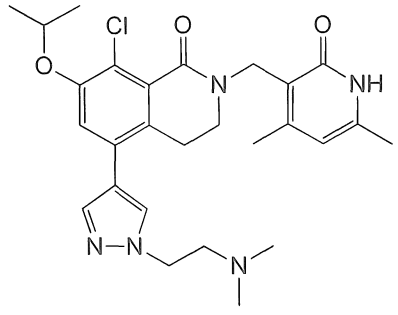
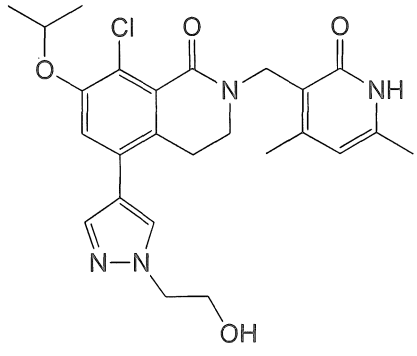
135	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-(propan-2-yloxy)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,39-7,37 (d, J=8,4 Hz 1H), 7,26-7,25 (d, J=2,4 Hz 1H), 7,12-7,09 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68-4,62 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,34-1,31 (m, 6H); MS: 327,0 [M+1]+	U

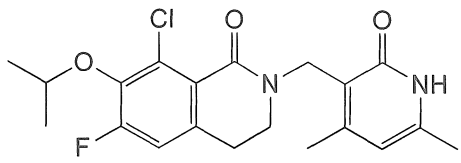
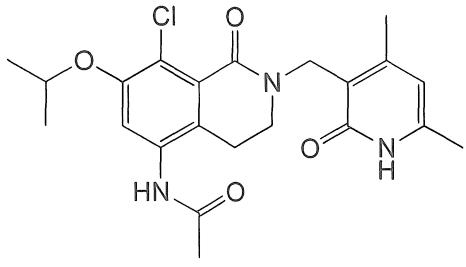
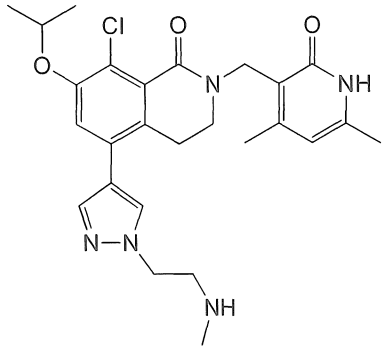
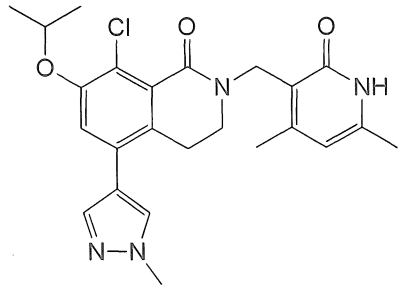
Bảng 2

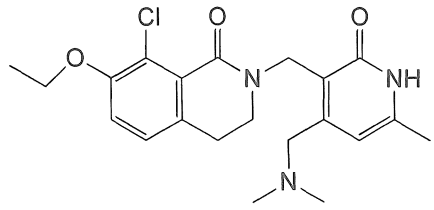
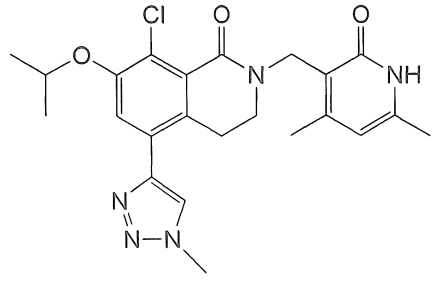
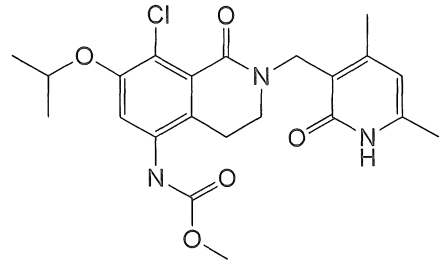
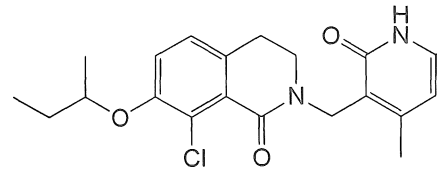
Ví dụ	Cấu trúc/tên gọi	1H NMR/LCMS (M+H)	Phương pháp
136	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(hydroxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,25 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 - 4,60 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,33 - 3,35 (m, 2H), 2,65 (t, J=6,27Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 1,28 (s, 3H); MS: 405 [M + 1]	G
137	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,50-7,48 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,51-3,48 (m, 2H), 2,94-2,91 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS: 412 [M + 1]	D
138	 Không đối xứng 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S)-3-hydroxy-2-metylpropyl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,60-4,57 (d, J= 12, 3H), 4,06-3,89 (m, 3H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,74 (s, 2H), 2,14-2,01 (m, 7H), 0,98-0,97 (d, J= 4, 3H); MS: 427 [M + Na]	A
139	 Không đối xứng 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,56 (s, 1H), 7,19-7,14 (t, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,61-4,57 (m, 3H), 3,99-3,88(m, 3H), 3,45-3,40 (m, 3H), 2,75-2,72 (t, 2H), 2,14-1,98 (m, 7H), 0,98-0,97 (m, J= 4Hz, 7H);	A

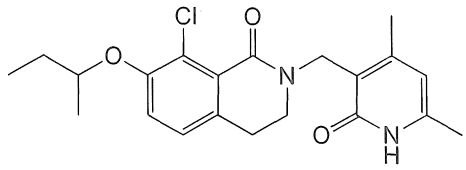
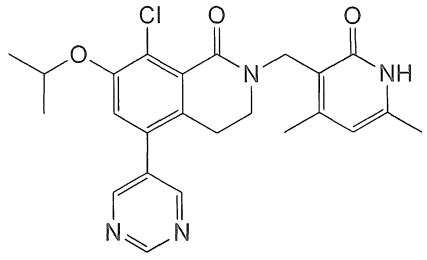
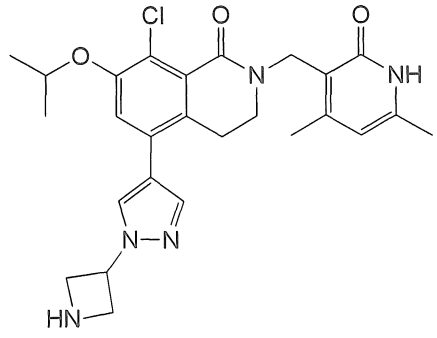
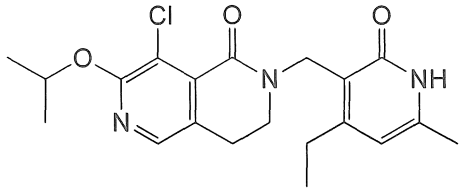
	dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2R)-3-hydroxy-2-metylpropyl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 405 [M + 1]	
140	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(3-metoxypropoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,54 (br. s., 1H), 7,10-7,28 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,07 (t, J=6,24Hz, 2H), 3,50 (t, J=6,24Hz, 2H),3,36 (t, J=5,75Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,74 (t, J=5,62Hz, 2H), 2,13 (d, J=11,25Hz, 6H), 1,96 (quin, J=6,11Hz, 2H); MS: 405 [M + 1]	C
141	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[6-(piperazin-1-yl)pyridin-3-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm 8,09 (d, J=2,27Hz, 1H), 7,56 (dd, J=8,59, 2,53Hz, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,88 (d, J=8,84Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,60 - 4,70 (m, 1H), 3,55 - 3,63 (m, 4 H), 3,35 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,92 - 3,02 (m, 4 H), 2,75 (t, J=6,06Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,36 (d, J=5,81Hz, 6H); MS: 536 [M + 1]	F
142	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(triflometoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 7,33 (d, J=8,19Hz, 1H), 7,09 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,67 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,87 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS: 401 [M + 1]	A
144	 N-({8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm 8,35 (br. s., 2H), 8,27 (t, J=5,14Hz, 1H), 7,07 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,50 - 4,60 (m, 3H), 4,20 (d, J=5,50Hz, 2H), 3,32 - 3,37 (m, 2H), 2,89 (d, J=9,54Hz, 2H), 2,67 (t, J=5,96Hz, 2H), 2,22 - 2,28 (m, 3H), 2,11 - 2,21 (m, 7 H) 2,02 - 2,11 (m, 2H), 1,58 - 1,71 (m, 4 H) 1,28 (d, J=6,05Hz, 6H); MS: 529 [M + 1]	G

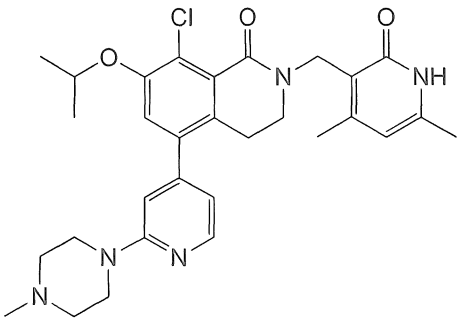
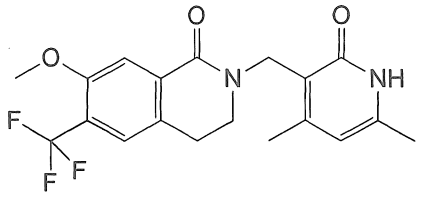
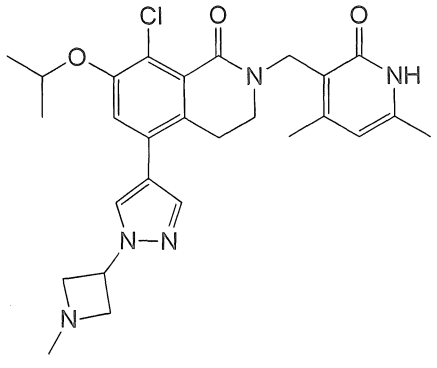
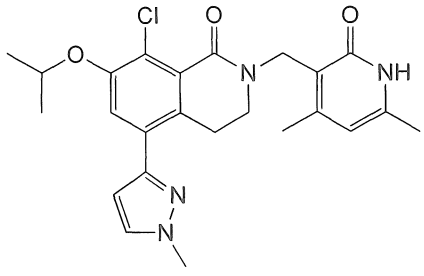
	tetrahydroisoquinolin-5-yl}metyl)-1-metylpiperidine-4-carboxamit		
146	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6,7-dimetoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 6,10 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,48 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H); MS: 411 [M + 1]	C
147	 8-clo-7-[(1,1-diflopropan-2-yl)oxy]-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,26 (d, J = 8,4Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,14-5,86 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,65-4,59 (m, 1H), 3,48 (t, J = 6Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41 (d, J = 6,4Hz, 3H); MS: 411 [M + 1]	C
148	 7-(butan-2-yloxy)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,07-7,15 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,39 (sxt, J=5,97Hz, 1H), 3,44 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,79 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,60-1,82 (m, 2H), 1,28 (d, J=6,11Hz, 3H), 1,00 (t, J=7,46Hz, 3H); MS: 389 [M + 1]	C
149	 7-(butan-2-yloxy)-6-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 389 [M + 1]	C
150	 5-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6,7-dimetoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,52 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,49 (t, J=6,82Hz, 2H), 2,85 (t, J=6,69Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS: 377 [M + 1]	C

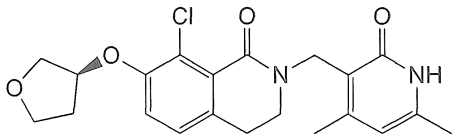
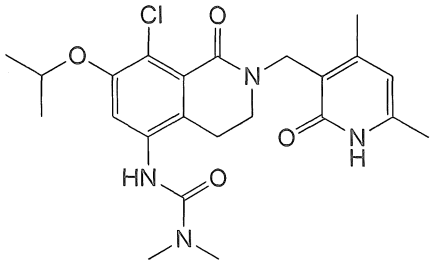
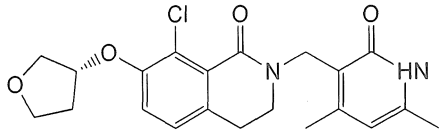
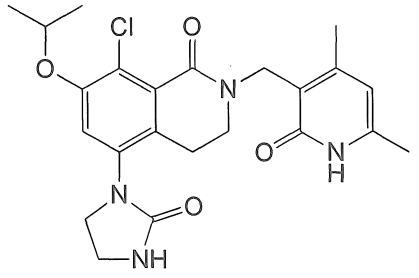
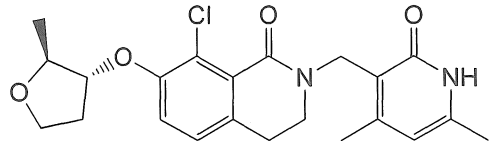
151	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[2-(metylamino)pyrimidin-5-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 8,35(s, 2H), 7,32-7,33(d, 1H), 7,20 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,73-4,76 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,27-3,28 (m, 2H), 2,83-2,84 (d, 3H), 2,68-2,70 (m, 2H), 2,12-2,17 (d, 6H), 1,29-1,30 (d, 6H); MS: 482 [M + 1]	F
152	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 7,90 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 2H), 4,35-4,35 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,49 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,25-2,10 (m, 4H), 1,36-1,35 (m, 6H); MS: 538 [M + 1]	F
153	 8-clo-5-{1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 8,27 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,21 (t, J =6,0Hz, 2H), 3,31 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,69 (t, J = 6,4Hz, 2H), 2,18 (s, 9H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, J= 6,0Hz, 6H); MS: 512 [M + 1]	F
154	 OH	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,58 (brs, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 (t, J = 5,2Hz, 1H), 4,73 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,16 (t, J =6,0Hz, 2H), 3,78-3,74 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 2H), 2,81 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,30 (d, J=6,0Hz, 6H); MS: 485 [M +	F

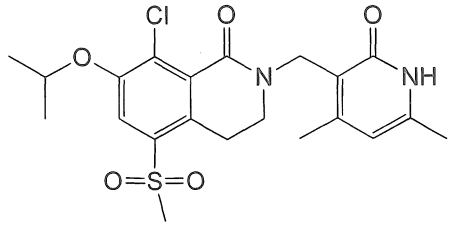
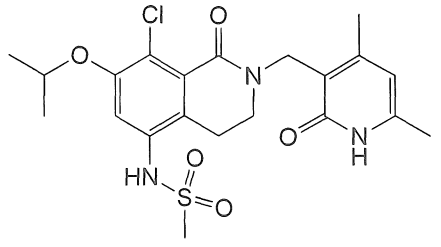
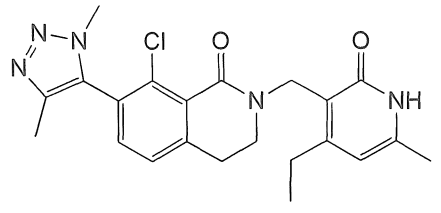
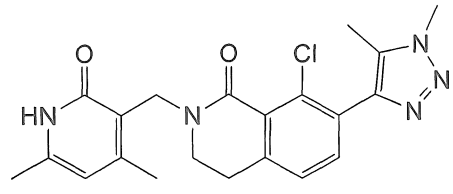
	8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	1]	
155	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-flo-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,54 (br. s., 1H), 7,23 (d, J=10,51Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,39 (td, J=5,99, 12,23Hz, 1H), 3,41 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,79 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (d, J=5,99Hz, 6H); MS: 393 [M+1]	C
156	 N-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}axetamit	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 9,62 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,54-4,51 (m, 3H), δ 3,35-3,44 (m, 2H), 2,55-2,53 (m, 2H),2,16-2,12 (d, 6H), 2,03 (s, 3H),1,29-1,27 (s, 6H); MS: 432 [M + 1]	Y
157	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-{1-[2-(metylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (s, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,78 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,37 (d, J=6Hz, 6H); MS: 498 [M + 1]	F
158	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-metyl-1H-	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,16 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,51 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,49 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,80 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,37 (d, J=6Hz, 6H); MS: 455 [M + 1]	F

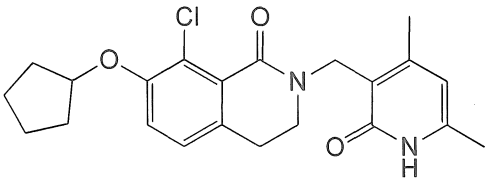
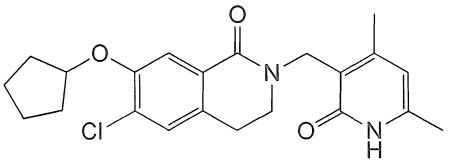
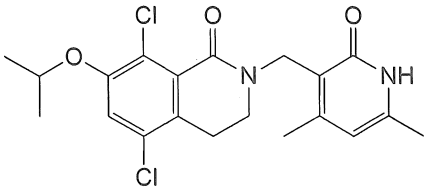
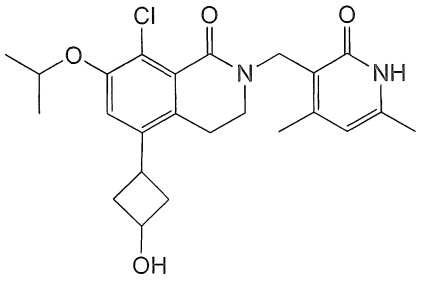
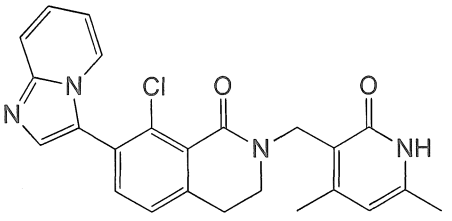
	pyrazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
159	 8-clo-2-({4-[(dimetylamino)metyl]-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl}metyl)-7-etoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d 7,20 - 7,16 (m, 1H), 7,16 - 7,13 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,08 (q, J=7,0Hz, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,74 (t, J=5,9Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 6H), 1,34 (t, J=6,8Hz, 3H); MS: 404 [M+1]	C
160	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 12,00 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,35-3,30 (m, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32-1,31 (m, 6H); MS: 456 [M + 1]	F
161	 metyl {8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}carbamat	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 9,39 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), δ 4,50 (t, J=9,0Hz, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,32-3,30 (m, 2H), 2,57 (t, J=5,8Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,0Hz, 6H); MS: 448 [M + 1]	Y
162	 7-(butan-2-yloxy)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,20 (d, J=8,56Hz, 1H), 7,13 (d, J=8,19Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,42 (sxt, J=5,97Hz, 1H), 3,35-3,40 (m, 2H), 2,73 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,55-1,73 (m, 2H), 1,23 (d, J=5,99Hz, 3H), 0,93 (t, J=7,40Hz, 3H); MS: 389 [M + 1]	C

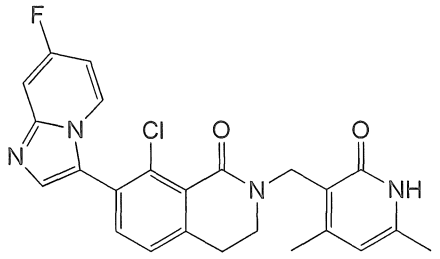
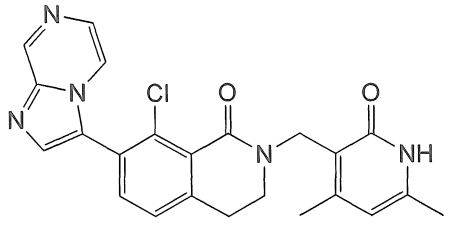
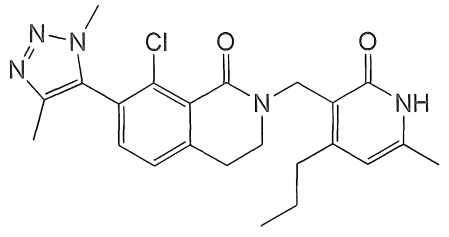
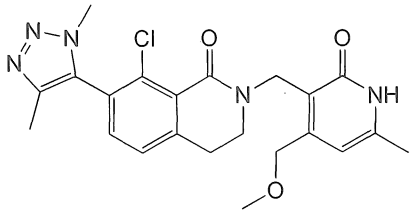
163	 7-(butan-2-yloxy)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,21 (d, J=8,31Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,56Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,43 (sxt, J=5,92Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 2H), 2,74 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,65 (tq, J=6,72, 13,37Hz, 2H), 1,24 (d, J=6,11Hz, 3H), 0,94 (t, J=7,46Hz, 3H); MS: 389 [M + 1]	C
164	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-5-(pyrimidin-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,57 (brs, 1H), 9,23(s, 1H), 8,92 (s, 2H), 7,36(s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78 (t, J=5,2Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 3,30 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,0Hz, 6H); MS: 452 [M + 1]	F
165	 5-[1-(azetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δppm 7,93 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,35-6,46 (m, 2H), 5,44-5,54 (m, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 1H), 4,59 (d, J = 8Hz, 4H), 3,49 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,42 (d, J = 8Hz, 3H), 2,34 (d, J = 8Hz, 3H), 1,38 (d, J = 4Hz, 6H); MS: 496 [M + 1]	F
166	 8-clo-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydro-2,6-naphtyridin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,56 (br. s., 1H), 8,02 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,25 (quin, J=6,14Hz, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,42 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,76 (t, J=5,87Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,31 (d, J=6,11Hz, 6H), 1,00 (t, J=7,58Hz, 3H); MS: 390 [M+1]	J

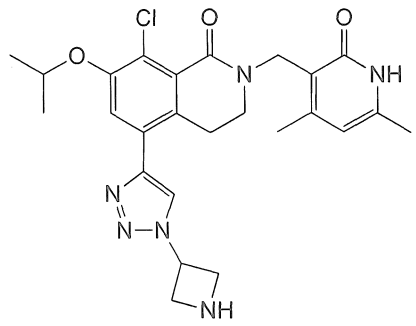
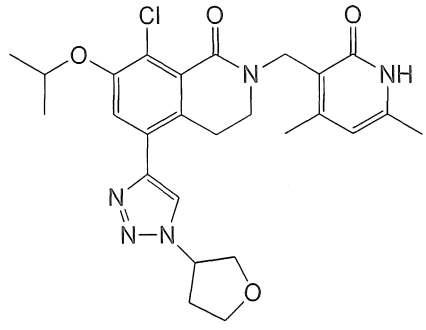
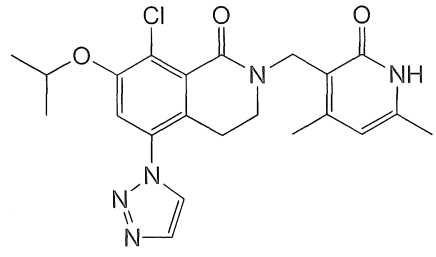
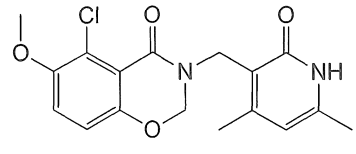
167	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[2-(4-metylpiperazin-1-yl)pyridin-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 8,21 (d, J=5,2Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,74 (d, J= 4,8Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,90 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,67 (m, 2H), 3,77 & 3,05 (m, 8H), 2,75 (t, J= 6,4Hz, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,37 (d, J= 6,0Hz, 6H); MS: 550 [M + 1].	F
168	 2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-6-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 7,74 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,73 (t, J=6,66Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,66Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H); MS: 381 [M + 1]	B
169	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(1-metylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δppm 7,97 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,05-4,13 (m, 2H), 3,85-3,94 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,90 (t, J = 6Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (d, J = 4Hz, 6H); MS: 510 [M + 1]	F
170	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74-4,71 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,33-3,30 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,29 (d, J=6Hz, 6H); MS: 455 [M + 1]	F

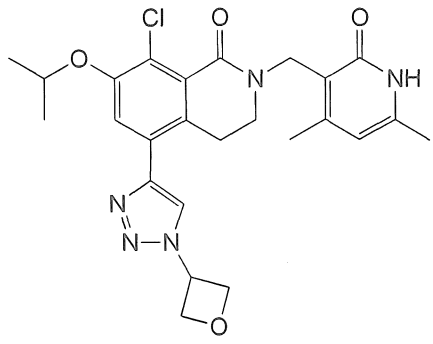
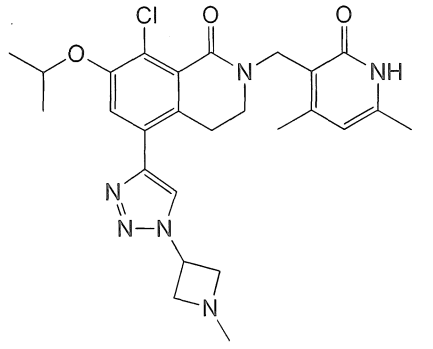
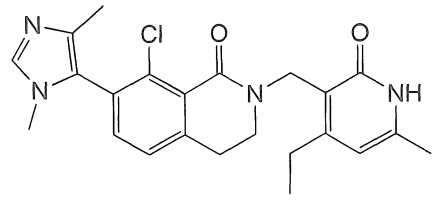
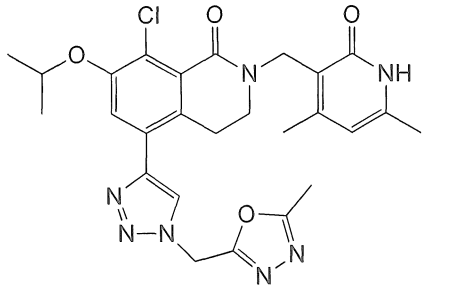
171	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 7,21 (d, J=8,19Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,44Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,06-5,12 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,74-3,93 (m, 4H), 3,38 (t, J=5,87Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,17-2,26 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,01 (m, 1H); MS: 403 [M+1]	C
172	 3-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}-1,1-dimetylurea	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), δ 4,53-4,49 (m, 3H), 3,31-3,29 (m, 2H), 2,90 (s, 6H), 2,47 (s, 2H), 2,16-2,12 (d, 6H), 1,30-1,28 (d, 6H); MS: 461 [M + 1]	Y
173	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,30 (br. s., 1H), 7,20 (d, J=8,31Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,73-3,92 (m, 4H), 3,37 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,74 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,92-2,01 (m, 1H); MS: 403 [M+1]	C
174	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(2-oxoimidazolidin-1-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,64-4,54 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,41-3,31 (m, 2H), 2,58-2,57 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J=6,0Hz, 6H); MS: 459 [M + 1]	X
175	 2,5-anhydro-3-O-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,35 (br. s., 1H), 7,19-7,23 (m, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,61-4,67 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (dq,	C

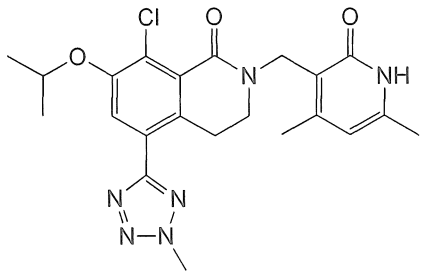
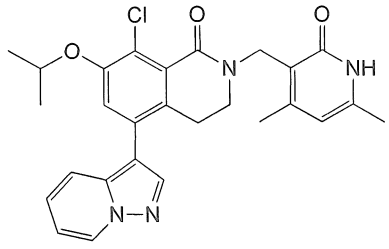
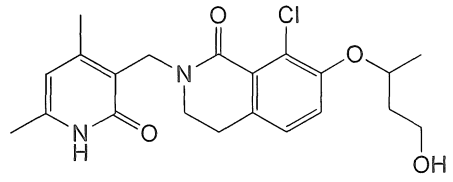
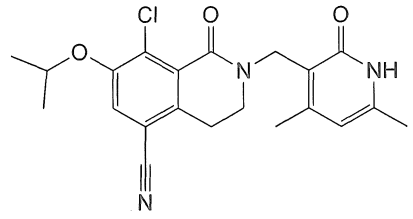
	oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1,4-dideoxy-D-erythro-pentitol	J=2,38, 6,46Hz, 1H), 3,92 (dt, J=3,00, 8,34Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 1H), 3,37 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,19-2,32 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,86-1,95 (m, 1H), 1,18 (d, J=6,60Hz, 3H); MS: 417 [M+1]	
176	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(metylsulfonyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, (CD3)2CO): δ 7,69 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79-4,76 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,32-3,29 (m, 2H), 3,22 (S, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40-1,39 (d, J= 6,0, 6H); MS: 453 [M + 1]	X
177	 N-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}metansulfonamit	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,58 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), δ 4,61-4,55 (m, 3H), 3,31-3,25 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,76-2,73 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,29 (d, J=6,4Hz, 6H); MS: 490 [M+Na]	X
178	 8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,47-7,40 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,84 (s, 3H), 3,86 (s, 3H), 3,68 (t, J = 6,0Hz, 2H), 3,01 (t, J = 6,8Hz, 2H), 2,71 (d, J = 7,6Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,16 (t, J=7,6Hz, 3H); MS: 426 [M + 1]	D
179	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,5-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,55 (br. s., 1H), 7,41 (d, J=7,70Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,70Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,46 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,88 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS: 412 [M + 1]	D

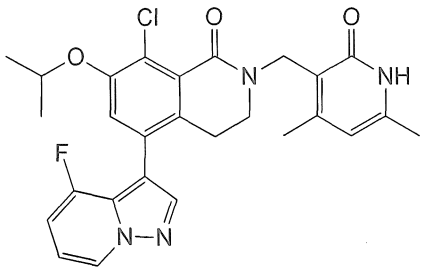
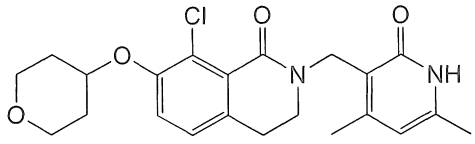
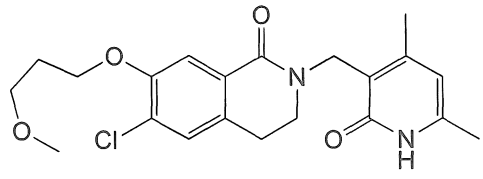
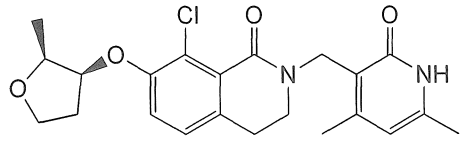
180	 8-clo-7-(xyclopentyloxy)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) δ 7,06-7,20 (m, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,82 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,79-2,04 (m, 6H), 1,68 (br. s., 2H); MS: 401 [M + 1]	C
181	 6-clo-7-(xyclopentyloxy)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,53 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,92 (t, J=5,62Hz, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,60Hz, 3H), 2,76 (t, J=6,48Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,98 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 4H), 1,57-1,68 (m, 2H); MS: 401 [M + 1]	C
182	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,54 (br. s., 1H), 7,41 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,71 (td, J=6,01, 12,07Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,41 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,80 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (d, J=5,99Hz, 6H); MS: 409 [M+1]	C
183	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(3-hydroxyxyclobutyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): 7,14 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,65 (t, J=6,4, 1H), 4,36 (t, J=5,6, 1H), 3,71 (d, J=6,8, 1H), 3,42 (t, J=5,6, 2H), 2,68 (t, J=5,6, 2H), 2,40 (t, J=7,2, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,36 (d, J=6, 6H); MS: 445 [M + 1]	F
184	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(imidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-	^{1}H NMR (400MHz, D2O): δ 7,99 (d, J=6,8Hz, 1H), 7,85 - 7,81 (m, 3H), 7,45 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,27 (t, J= 6,2Hz, 2H), 2,80 (t, J=6,0Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,07 (s, 3H); MS: 433 [M + 1]	duy nhất

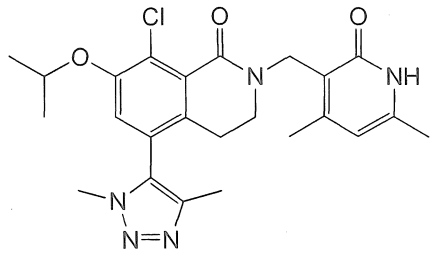
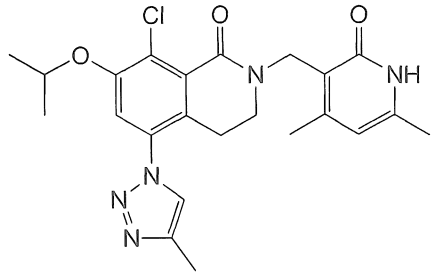
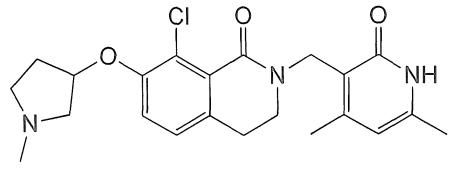
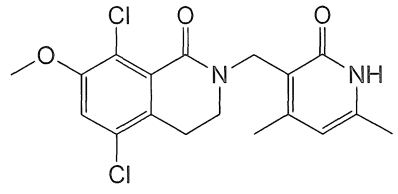
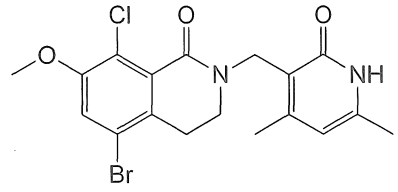
	1(2H)-on		
185	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(7-floimidazo[1,2-a]pyridin-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, D2O): δ 8,19 (t, J=3,8Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71-7,69 (m, 1H), 7,56 (d, J=7,6Hz, 1H), 7,38 (d, J=8Hz, 1H), 7,32 (t, J= 3,8Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 3,39 (t, J= 6Hz, 2H), 2,93 (t, J= 5,8Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS: 451 [M + 1]	duy nhất
186	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(imidazo[1,2-a]pyrazin-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, D2O): δ 9,40 (s, 1H), 8,27 (d, J=5,2Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,21 (d, J=4,8Hz, 1H), 7,50 (d, J=8Hz, 1H), 7,32 (d, J=8Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,32 (t, J=6Hz, 2H), 2,85 (t, J=6,2Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H); MS: 434 [M + 1]	duy nhất
187	 8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(6-metyl-2-oxo-4-propyl-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR: (400MHz, metanol-d4): δ 7,44 (q, J=8,5Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,4Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,2Hz, 2H), 2,66 (t, J = 7,2Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,59 (q, J=7,3Hz, 2H), 0,99 (t, J=7,2Hz, 3H); MS: 440 [M + 1]	D
188	 8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-{[4-(metoxymetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,47-7,40 (m, 2H), 6,40 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,57 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,64 (t, J = 7,2Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,03 (t, J= 6Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,18 (s, 3H); MS: 442 [M + 1]	D

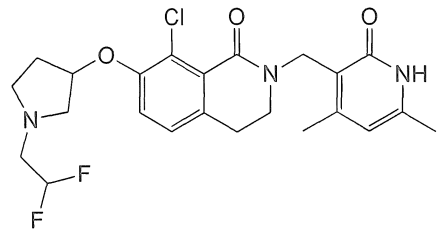
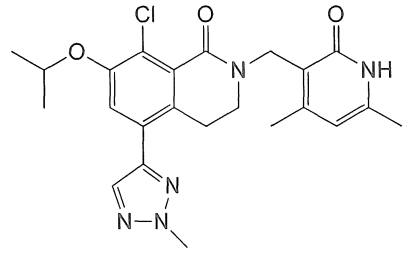
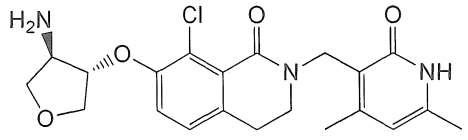
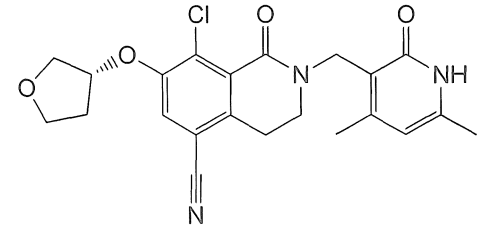
189	 5-[1-(azetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 8,36 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,75-5,70 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 4H), 3,47-3,40 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41-1,39 (m, 6H); MS: 497 [M + 1]	F
190	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-5-[1-(tetrahydrofuran-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 8,24 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,42-5,40 (m, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 3H), 4,00-3,90 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,95-2,90 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6Hz, 6H); MS: 512 [M + 1]	F
191	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-5-(1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,32 (s, 1H), 7,825 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (m, 1H), 3,51 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,41-1,39 (d, J= 6,4Hz, 6H); MS: 442 [M + 1]	F
192	 5-clo-3-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-metoxy-2,3-dihydro-4H-1,3-benzoxazin-4-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,57 (br. s., 1H), 7,30 (d, J=9,05Hz, 1H), 7,01 (d, J=9,05Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,27 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 349 [M + 1]	C

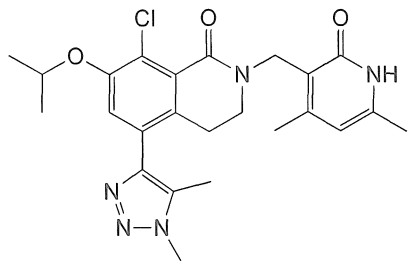
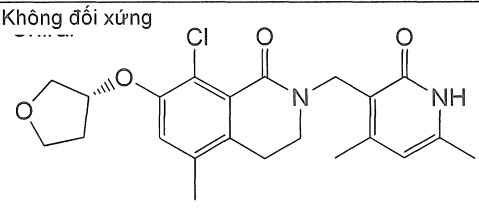
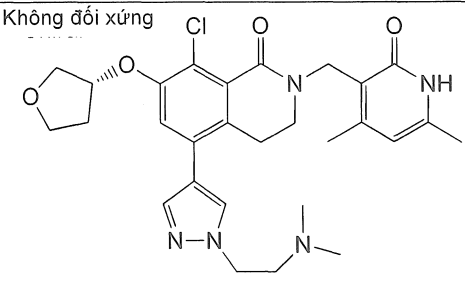
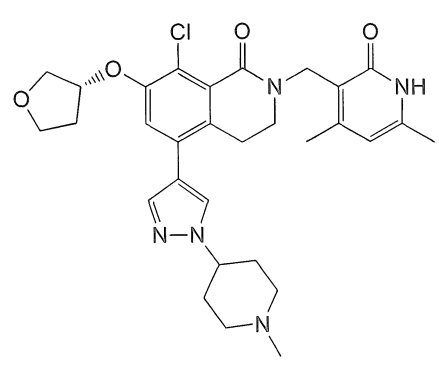
193	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(oxetan-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 8,45 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,92-5,89 (m, 1H), 5,18 (t, J = 7,2Hz, 2H), 5,12 (t, J = 6,4Hz, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,75-4,70 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,4Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6Hz, 6H); MS: 498 [M + 1]	F
194	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(1-metylazetidin-3-yl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 8,36 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,40-5,35 (m, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,75-4,65 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 2H), 3,45-3,40 (m, 2H), 2,95-2,85 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,39 (s, 3H), 1,37 (s, 3H); MS: 511 [M + 1]	F
195	 8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-imidazol-5-yl)-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 8,01 (br, s, 1H), 7,44-7,37 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,55-3,54 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,75-2,65 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,15-1,10 (m, 3H); MS: 425 [M + 1]	D
196	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-{1-[(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl]-1H-1,2,3-triazol-4-yl}-7-(propan-2-yloxy)-3,4-	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 8,40 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 6,02 (s, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,74-4,69 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6,0Hz, 2H), 2,95 (t, J = 6,8Hz, 2H), 2,56 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,4Hz, 6H); MS: 538 [M + 1]	F

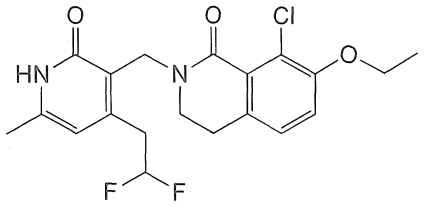
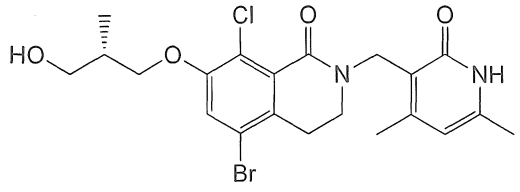
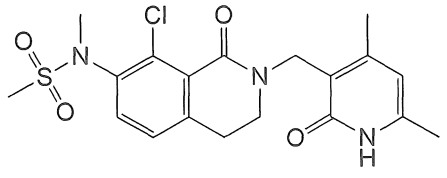
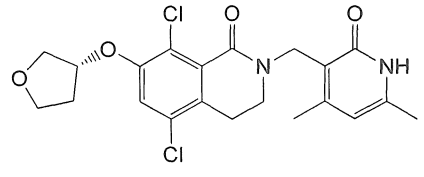
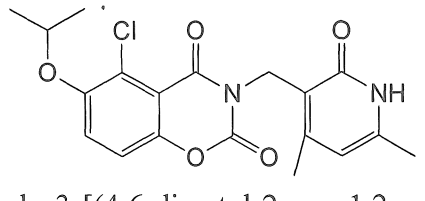
	dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
197	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(2-metyl-2H-tetrazol-5-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 7,76 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,81-4,77 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 3,45 (t, J= 6,2Hz, 2H), 3,16 (t, J= 6Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,39 (d, J= 6Hz, 6H); MS: 457 [M + 1]	F
198	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-5-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,57-11,52 (br s, 1H), 8,75 (d, J= 6,8Hz, 1H), 8,19-8,15 (s, 1H), 7,58 (d, J= 8,8Hz, 1H), 7,31 (t,J= 6,8Hz, 1H), 7,26-7,21 (s, 1H), 6,97 (t, J= 7,0Hz, 1H), 5,92-5,88 (m, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 4,61-4,56 (s, 2H), 3,28-3,23 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 2H), 2,19 (d, J=20Hz, 6H), 1,31 (d, J=6,2Hz, 6H); MS: 491 [M + 1]	F
199	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(4-hydroxybutan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,88 (s, 1H), 7,01-6,96 (m, 2H), 5,93 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 2H), 4,65-4,61 (m, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,57 (t, J = 6Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,05-2,03 (m, 1H), 2,03-1,97 (m, 2H), 1,34 (d, J = 6Hz, 3H); MS: 406 [M + 1]	A
200	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-(propan-2-yloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carbonitril	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 7,56 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,74-4,71 (m, 1H), 3,58 (t, J= 6Hz, 2H), 3,05 (t, J= 6,2Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (d, J= 6Hz, 6H); MS: 400 [M + 1]	F

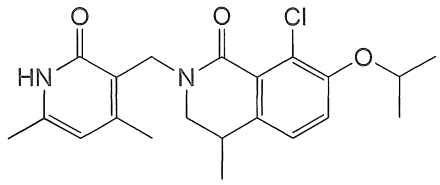
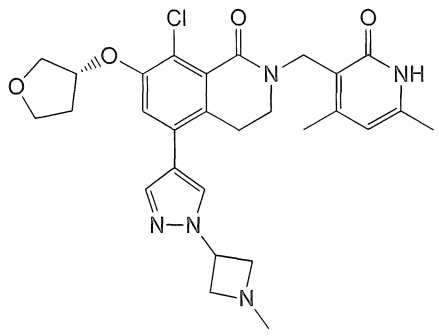
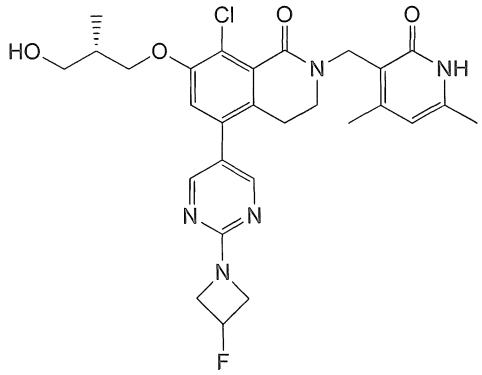
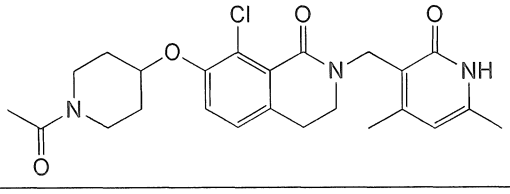
201	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(4-flopyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,56 (s, 1H), 8,66 (d, J= 6,8Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,18 (d, J= 18,8Hz, 1H), 6,95-9,91 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,62-8,68 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,29 - 3,16 (m, 2H), 2,67-2,59 (m, 2H), 2,11 (d, J=26Hz, 6H), 1,29 (d, J=6Hz, 6H); MS: 509 [M + 1]	F
202	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(tetrahydro-2H-pyran-4-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,57 (brs, 1H), 7,29 (d, J = 8,8Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,63-4,62 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,85 (t, J=7,2Hz, 2H), 3,50-3,45 (m, 3H), 3,45-3,37 (m, 1H), 2,74 (t, J=6,2Hz, 2H), 2,14 (d, J = 11,2Hz, 6H), 1,95-1,92 (m, 2H), 1,63-1,61 (m, 2H); MS: 417 [M + 1]	A
203	 6-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(3-metoxypropoxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,53 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,13 (t, J=6,36Hz, 2H), 3,39-3,58 (m, 4H), 3,25 (s, 3H), 2,77 (t, J=6,48Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,94-2,02 (m, 2H); MS: 405 [M + 1]	C
204	 2,5-anhydro-3-O-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-1,4-dideoxy-L-threo-pentitol	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-17mm) d 11,53 (br. s., 1H), 7,20 (d, J=8,58Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,14Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,81-4,85 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93-3,97 (m, 1H), 3,89-3,93 (m, 1H), 3,64 (dt, J=5,94, 8,47Hz, 1H), 3,36 (t, J=6,38Hz, 2H), 2,74 (t, J=6,16Hz, 2H), 2,31-2,37 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (dddd, J=1,76, 5,94, 7,76, 13,59Hz, 1H), 1,27 (d, J=6,38Hz, 3H); MS: 417 [M+1]	A

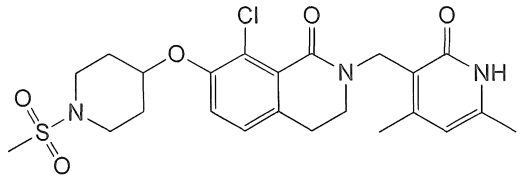
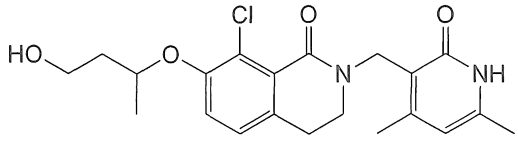
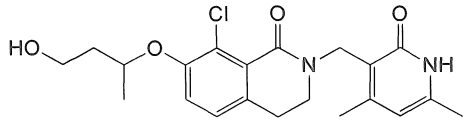
205	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,20 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,39-1,36 (m, 6H); MS: 470 [M + 1]	F
206	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(4-metyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,75 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,41-1,39 (d, J= 6,0Hz, 6H); MS: 456 [M + 1]	F
207	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1-metylpyrolidin-3-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,21 (s, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,58-3,47 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,85 (t, J = 6Hz, 2H), 2,51-2,47 (m, 1H), 2,31-2,66 (m, 7H); MS: 416 [M + 1]	A
208	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,38 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,81 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 381 [M + 1]	C
209	 5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,49 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,41 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,81 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 425 [M + 1]	C

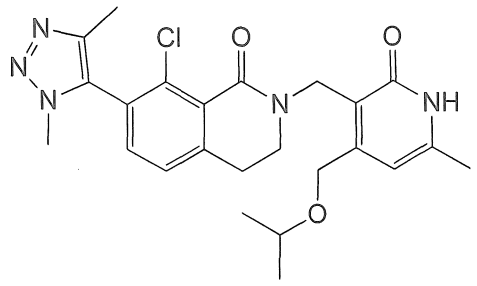
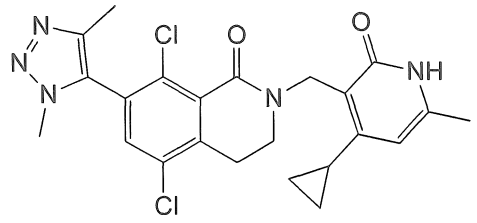
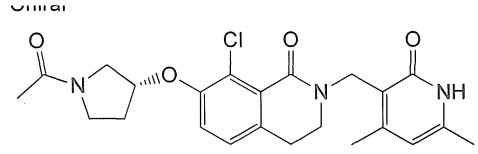
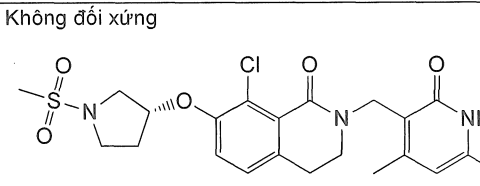
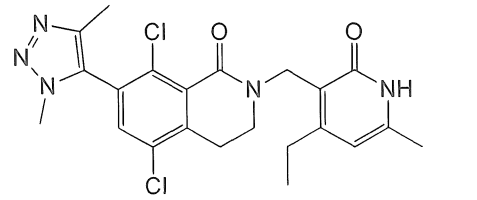
210	 8-clo-7-{[1-(2,2-difloetyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,13 (q, J = 8Hz, 2H), 6,13-5,84 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6Hz, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 2,99-2,92 (m, 4H), 2,84-2,78 (m, 3H), 2,33-2,26 (m, 7H), 2,05-2,01 (m, 1H); MS: 466 [M + 1]	A
211	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(2-metyl-2H-1,2,3-triazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,88 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72-4,69 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,44-3,41 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,38 (d, J= 6Hz, 6H); MS: 456 [M + 1]	F
212	 7-{[(3S,4R)-4-aminotetrahydrofuran-3-yl]oxy}-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,55 (br. s., 1H), 7,30 (d, J=8,44Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,79 (d, J=3,67Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,16 (dd, J=4,34, 10,33Hz, 1H), 4,00 (dd, J=4,28, 8,56Hz, 1H), 3,79 (d, J=10,03Hz, 1H), 3,59-3,67 (m, 2H), 3,38 (t, J=5,93Hz, 2H), 2,76 (t, J=5,75Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 418 [M+1]	A
213	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carbonitril	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,20 (br s, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,94-4,93 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,04-3,94 (m, 4H), 3,68-3,67 (m, 2H), 3,02-3,00 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,28-2,17 (m, 2H); MS: 428 [M + 1]	F

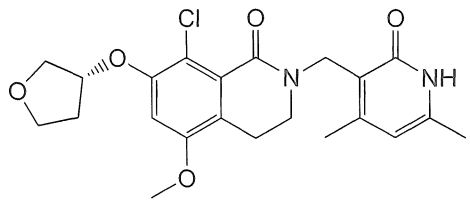
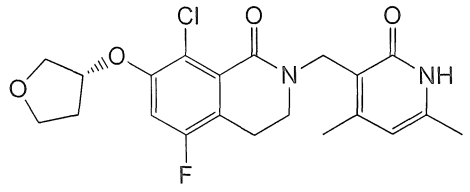
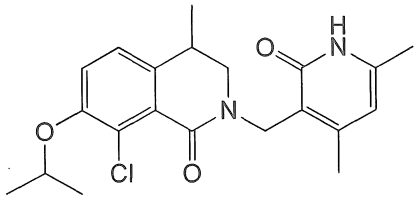
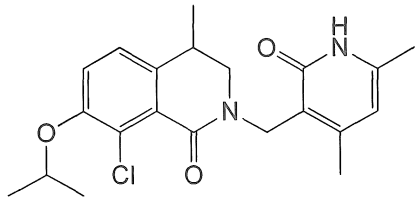
214	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1,5-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,14 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,37-1,35 (m, 6H); MS: 470 [M + 1]	F
215	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-metyl-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,20 (br s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,93-4,91 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,04-3,92 (m, 4H), 3,56-3,55 (m, 2H), 2,69-2,67 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,19-2,16 (m, 2H); MS: 417 [M + 1]	F
216	Không đối xứng  8-clo-5-{1-[2-(dimetylamino)etyl]-1H-pyrazol-4-yl}-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,91 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,14 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,38-4,35 (m, 2H), 4,02-3,91 (m, 4H), 3,41-3,39 (m, 2H), 2,97-2,90 (m, 4H), 2,41 (s, 6H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H); MS: 562 [M+Na]	F
218	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(1-metylpiperidin-4-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,93 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (s, 4H), 4,33 (s, 1H), 3,96-3,92 (m, 4H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,29-3,21 (m, 2H), 2,91-2,89 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,22-2,17 (m, 4H); MS: 566 [M + 1]	F

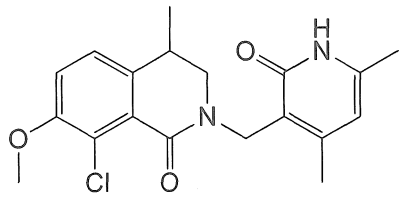
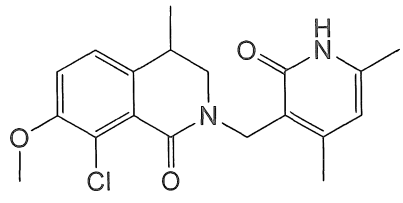
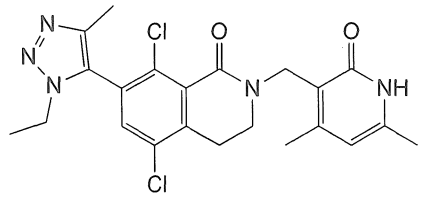
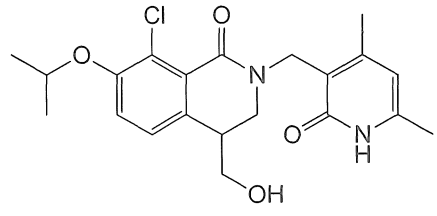
219	 8-clo-2-{[4-(2,2-difloetyl)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}-7-etoxy-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,74 (br. s., 1H), 7,18 (d, J=8,31Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,31Hz, 1H), 6,08-6,41 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,08 (q, J=7,09Hz, 2H), 3,50 (t, J=6,11Hz, 2H), 3,32 (dt, J=4,40, 18,10Hz, 2H), 2,75 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,34 (t, J=6,97Hz, 3H); MS: 411 [M+1]	C
220	Không đối xứng Chiral  5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S)-3-hydroxy-2-metylpropyl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) δ 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,02 (dd, J=5,69, 9,35Hz, 2H), 3,93 (dd, J=6,24, 9,17Hz, 1H), 3,41-3,49 (m, 5H), 2,79 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,96-2,04 (m, 1H), 0,97 (d, J=6,97Hz, 3H); MS: 485 [M + 1]	C
221	 N-{8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-N-metylmetansulfonamit	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm): δ 7,72 (d, J=7,89Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,39 (d, J=8,07Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,63-4,70 (m, 1H), 3,69 (s, 4H), 3,21 (s, 3H), 2,78-3,04 (m, 2H), 2,33-2,45 (m, 6H); MS: 424 [M + 1]	D
222	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,79-3,90 (m, 4H), 3,41-3,43 (m, 2H), 2,80-2,83 (m, 2H), 2,19-2,27 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,91-1,99 (m, 1H); MS: 437 [M + 1]	C
223	 5-clo-3-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-6-(propan-2-yloxy)-2H-1,3-benzoxazine-2,4(3H)-dion	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,26 (s, 1H), 7,64 (d, J = 9,2Hz, 1H), 7,37 (d, J = 9,2Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,73-4,67 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,29 (d, J = 6Hz, 6H); MS: 391 [M + 1]	duy nhất

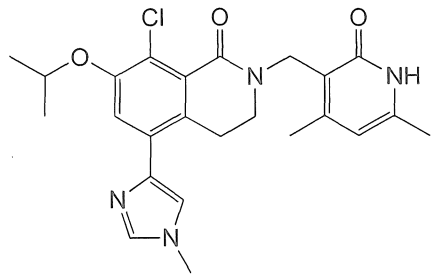
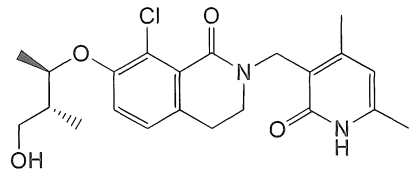
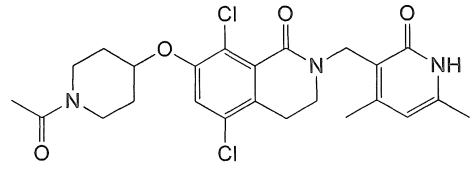
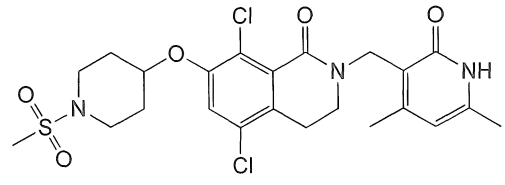
224	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (700MHz, DMSO-17mm) d ppm 11,54 (br. s., 1H), 7,24 (d, J=8,36Hz, 1H), 7,17 (d, J=8,58Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,59 - 4,66 (m, 2H), 4,52 - 4,57 (m, 1H), 3,44 (dd, J=12,76, 3,96Hz, 1H), 3,19 (dd, J=12,98, 5,50Hz, 1H), 2,91 (dd, J=10,89, 5,39Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,29 (dd, J=5,94, 3,08Hz, 6H) 1,05 (d, J=6,82Hz, 3H); MS: 389 [M + 1]	V
225	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[1-(1-metylazetidin-3-yl)-1H-pyrazol-4-yl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 8,39 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,39 (t, J=6,4, 1H), 5,15 (brs, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,66-4,61 (m, 2H), 4,49-4,45 (m, 2H), 4,05-4,00 (m, 3H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,41 (t, J=5,6, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,90 (t, J=5,6, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,26-2,24 (m, 4H), 2,18-2,14 (m, 1H); MS: 538 [M + 1]	F
226	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-[2-(3-floazetidin-1-yl)pyrimidin-5-yl]-7-{[(2S)-3-hydroxy-2-metylpropyl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,53 (br. s., 1H), 8,46 (s, 2H), 7,18 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,53 (sptd, J=3,18, 57,46Hz, 1H), 4,54-4,60 (m, 3H), 4,34-4,47 (m, 2H), 4,12-4,19 (m, 1H), 4,03-4,12 (m, 3H), 3,96 (dd, J=6,24, 9,41Hz, 1H), 3,44 (dtd, J=4,89, 10,55, 15,83Hz, 2H), 3,26 (d, J=6,11Hz, 2H), 2,64-2,71 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 0,98 (d, J=6,85Hz, 3H); MS: 556 [M + 1]	F
227		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,54 (br. s., 1H), 7,30 (d, J=8,56Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,56Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,68 (tt, J=3,30, 6,85Hz, 1H),	C

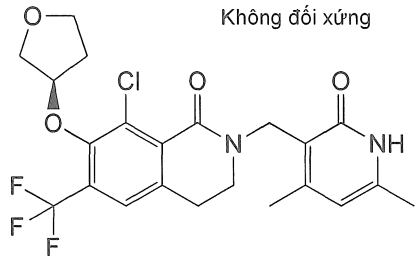
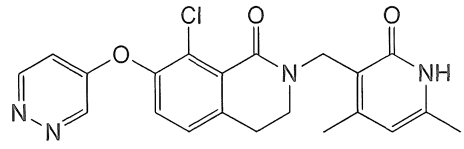
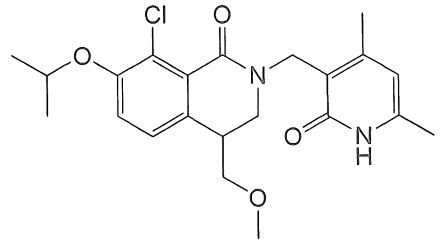
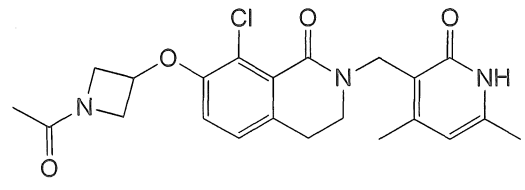
	7-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	4,57 (s, 2H), 3,58-3,71 (m,2H), 3,34-3,46 (m, 4H), 2,75 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,86-1,96 (m, 1H), 1,77-1,86 (m, 1H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,51-1,63 (m, 1H); MS: 458 [M + 1]	
228	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,52 (br. s., 1H), 7,29 (d, J=8,31Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,63 (tt, J=3,24, 6,17Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,38 (t, J=6,11Hz, 2H), 3,25-3,29 (m, J=3,18Hz, 2H), 3,14-3,21 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,75 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,91-2,00 (m, J=4,16, 8,68, 8,68Hz, 2H), 1,80 (dtd, J=3,18, 6,48, 13,20Hz, 2H); MS: 494 [M + 1]	C
230	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(4-hydroxybutan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-d) 11,0 (br. s. 1H), 7,00 (d, J=2,81Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, J=1,71Hz, 2H), 4,62 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,86 (br. s., 1H), 3,59 (t, J= 6,17Hz, 2H), 2,78 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 2,05; MS: 405 [M + 1]	C
231	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(4-hydroxybutan-2-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$-d) 11,0 (br. s. 1H), 7,00 (d, J=2,81Hz, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,81 (d, J=1,71Hz, 2H), 4,62 (br. s., 1H), 3,92 (br. s., 1H), 3,86 (br. s., 1H), 3,59 (t, J= 6,17Hz, 2H), 2,78 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 2,05 (m, 1H), 1,99 - 2,05; MS: 405 [M + 1]	C

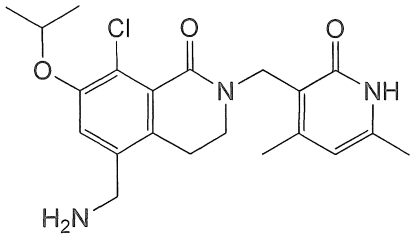
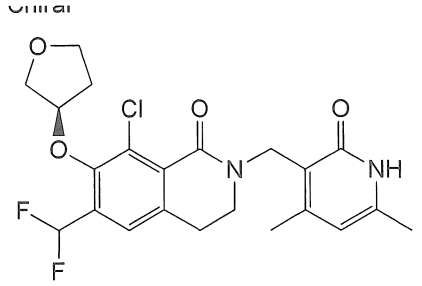
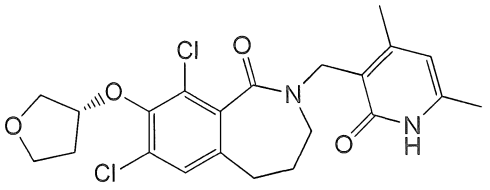
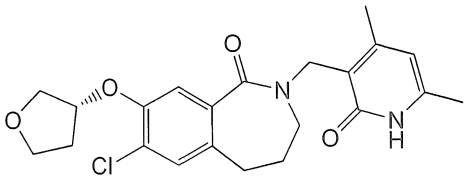
232	 8-clo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-({6-metyl-2-oxo-4-[(propan-2-yloxy)metyl]-1,2-dihydropyridin-3-yl}metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,47-7,42 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,72-3,70 (m, 1H), 3,62 (t, J=6Hz, 2H), 3,03 (t, J = 6,2Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,18 (d, J=6Hz, 6H); MS: 470 [M + 1]	D
233	 5,8-diclo-2-[(4-xyclopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,54 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,46 (t, J=6,36Hz, 2H), 2,98 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,12-2,20 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 0,86-0,92 (m, 2H), 0,70-0,75 (m, 2H); MS: 472, 474 [M+1]	D
234	Không đối xứng  7-{[(3R)-1-axetylpyrolidin-3-yl]oxy}-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,24-7,32 (m, 1H), 7,18 (dd, J=2,45, 8,31Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,04-5,16 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,43-3,84 (m, 4H), 3,38 (t, J=5,50Hz, 3H), 2,75 (t, J=4,52Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 1,95 (d, J=17,12Hz, 3H); MS: 444 [M + 1]	C
235	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(3R)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,53 (br. s., 1H), 7,27 (d, J=8,56Hz, 1H), 7,18 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,10 (br. s., 1H), 4,56 (s, 2H), 3,61 (dd, J=4,16, 11,98Hz, 1H), 3,35-3,46 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 2,76 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,05-2,26 (m, 2H); MS: 480 [M + 1]	C
236		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,56 (br. s., 1H), 7,78 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,54 (t, J=6,60Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,57 (q,	D

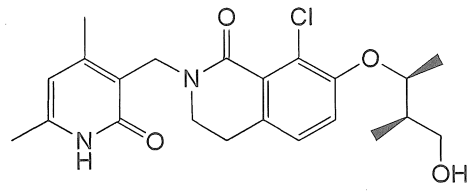
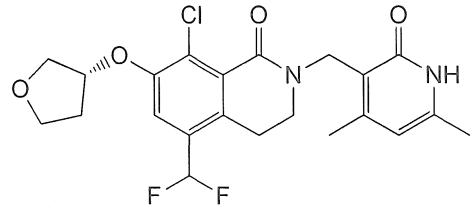
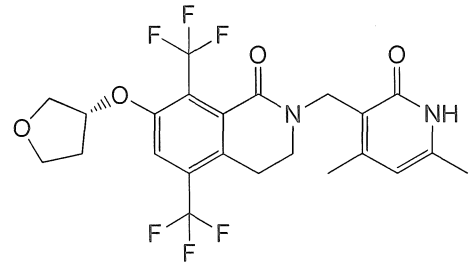
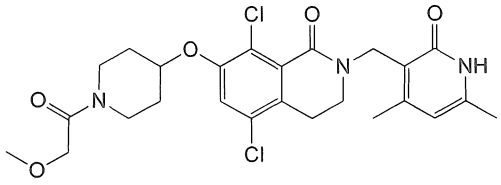
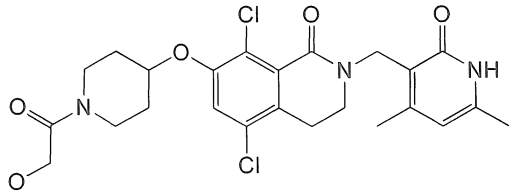
	5,8-diclo-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	J=7,34Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,05 (t, J=7,58Hz, 3H); MS: 460, 462 [M+1]	
237	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-metoxy-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 6,83 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,15-5,14 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,87 (s, 3H), 3,43-3,40-3,39 (m, 2H), 2,77-2,74 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,23-2,17 (m, 2H); MS: 433 [M + 1]	C
238	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-flo-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,70-12,50 (br s, 1H), 6,71 (d, J=9,6Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,02-3,94 (m, 4H), 3,65-3,50 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,16-2,15 (m, 2H); MS: 421 [M + 1]	C
239	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6, NMR với đỉnh nước lớn ở 3,38ppm che khuất một trong số các đỉnh mong muốn) d 11,54 (br. s., 1H), 7,23 (d, J=8,44Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,44Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,61 (t, J=2,75Hz, 1H), 4,57 - 4,64 (m, 1H), 4,49 - 4,56 (m, 1H), 3,18 (d, J=12,65Hz, 1H), 2,87 - 2,92 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (dd, J=5,96, 2,48Hz, 6H), 1,04 (d, J=6,79Hz, 3H); MS: 389 [M + 1]	V
240	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-metyl-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6, NMR với đỉnh nước lớn ở 3,38ppm che khuất một trong số các đỉnh mong muốn) d 11,54 (br. s., 1H), 7,23 (d, J=8,44Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,44Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,61 (t, J=2,75Hz, 1H), 4,57 - 4,64 (m, 1H), 4,49 - 4,56 (m,	V

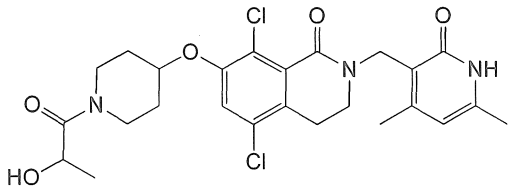
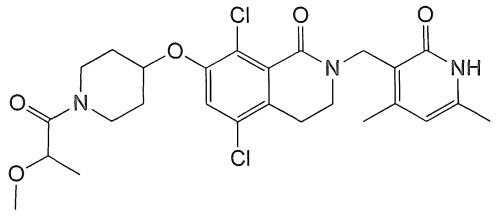
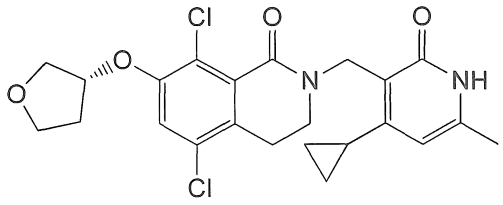
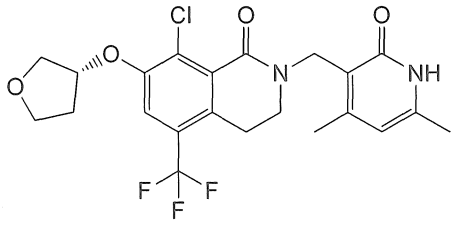
		1H), 3,18 (d, J=12,65Hz, 1H), 2,87 - 2,92 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,27 (dd, J=5,96, 2,48Hz, 6H), 1,04 (d, J=6,79Hz, 3H); MS: 389 [M + 1]	
241	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6, NMR với đỉnh nước lớn ở 3,38ppm che khuất một vài đỉnh trong số các đỉnh mong muốn) 11,55 (br. s., 1H), 7,20 (q, J=8,62Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,62 (d, J=13,76Hz, 2H), 4,53 (d, J=13,75Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,87 - 2,96 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS: 361 [M + 1]	V
242	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-metoxy-4-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-d6, NMR với đỉnh nước lớn ở 3,38ppm che khuất một vài đỉnh trong số các đỉnh mong muốn) 11,55 (br. s., 1H), 7,20 (q, J=8,62Hz, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,62 (d, J=13,76Hz, 2H), 4,53 (d, J=13,75Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,87 - 2,96 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,15 (s, 3H); MS: 361 [M + 1]	V
243	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-etyl-4-metyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) d 11,54 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,00-4,17 (m, 2H), 3,55 (t, J=6,30Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,26 (t, J=7,27Hz, 3H); MS: 460, 462 [M+1]	D
244	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-(hydroxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,60 (br. s., 1H), 7,21-7,32 (m, 1H), 7,10-7,21 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,90 (br. s., 1H), 4,62 (td, J=5,99, 11,98Hz, 1H), 4,41-4,58 (m, 2H), 3,63 (d, J=10,76Hz, 1H), 3,40-3,48 (m, 1H), 2,81 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,16-1,35 (m, 6H); MS: 405 [M + 1]	V

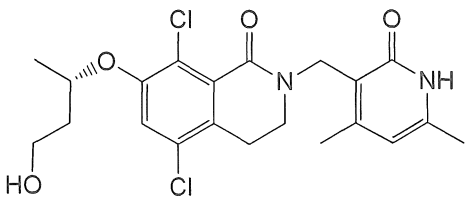
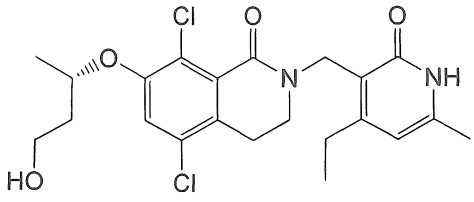
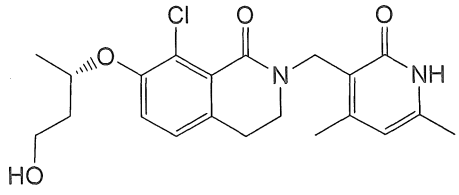
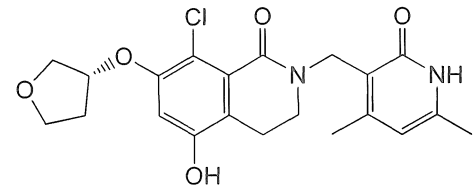
245	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-(1-metyl-1H-imidazol-4-yl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,70 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,63 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,38-3,37 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,97-2,906 (t, J=6,4Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,37-1,36 (d, J= 6Hz, 6H); MS: 455 [M + 1]	F
246	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S,3S)-4-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,16-7,12 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,70-3,65 (m, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 2H), 2,81-2,80 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,15 (s, 1H), 1,94-1,91 (m, 2H), 1,29 (m, 3H), 1,10-1,08 (m, 3H); MS: 419 [M + 1]	A
247	 7-[(1-axetylpiperidin-4-yl)oxy]-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,82-4,81 (d, J = 3,2Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,65-3,63 (t, J = 4,4Hz, 2H), 3,43-3,39 (m, 4H), 2,83-2,80 (t, J = 6Hz, 2H), 2,51(s, 6H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 1,92 (m, 1H), 1,82 (m, 1H); MS: 492 [M + 1]	C
248	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(metylsulfonyl)piperidin-4-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,77-4,76 (t, J = 2,8Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,43-3,42 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 2H), 3,28 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,83-2,82 (t, 2H), 2,15-2,12 (d, J=12,4Hz, 6H), 1,95-1,94 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 2H); MS: 528 [M + 1]	C

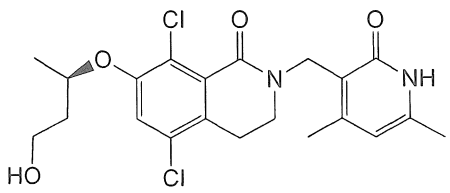
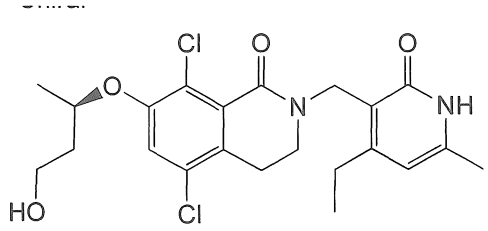
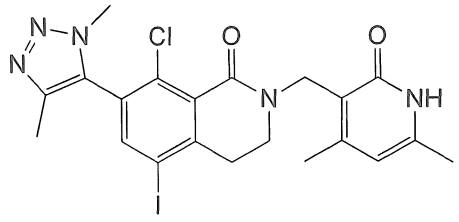
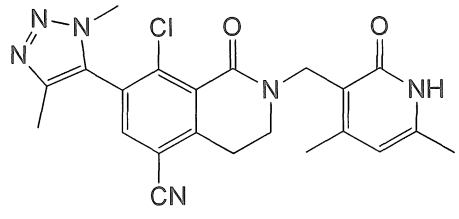
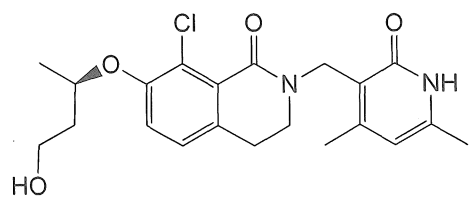
249	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-6-(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 7,62 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,76 (s, 2H), 5,14 (d, J=2,57Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,80-3,95 (m, 3H), 3,67-3,79 (m, 1H), 3,45 (t, J=6,24Hz, 3H), 2,88 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H); MS: 471 [M + 1]	C
250	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(pyridazin-4-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d 11,56 (br. s., 1H), 9,15 (d, J=2,75Hz, 1H), 9,03 (d, J=6,05Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,44Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,25Hz, 1H), 6,96 (dd, J=2,93, 5,87Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,46-3,48 (m, 2H), 2,89 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 411 [M+1]	C
251	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-(metoxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,52 (br. s., 1H), 7,22-7,31 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,70 (d, J=13,69Hz, 1H), 4,62 (td, J=5,96, 12,04Hz, 1H), 4,42 (d, J=13,69Hz, 1H), 3,37-3,55 (m, 2H), 3,24 (dd, J=5,44, 9,23Hz, 1H), 3,11-3,19 (m, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,90-3,00 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,28 (dd, J=4,65, 5,75Hz, 6H); MS: 419 [M + 1]	V
252	 7-[(1-axetylazetidin-3-yl)oxy]-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,52 (br. s., 1H), 7,17 (d, J=8,44Hz, 1H), 6,96 (d, J=8,31Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,06 (tt, J=3,84, 6,50Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,52-4,56 (m, 1H), 4,29 (dd, J=6,30, 10,33Hz, 1H), 4,12 (dd, J=3,12, 9,48Hz, 1H), 3,78 (dd, J=3,85, 10,58Hz, 1H), 3,38 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,76 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79 (s, 3H); MS:	C

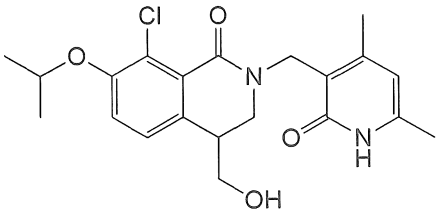
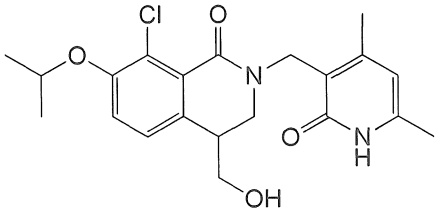
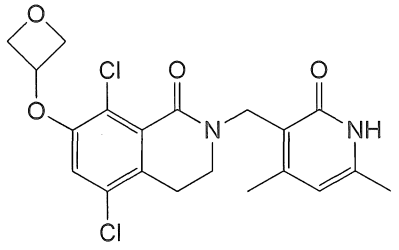
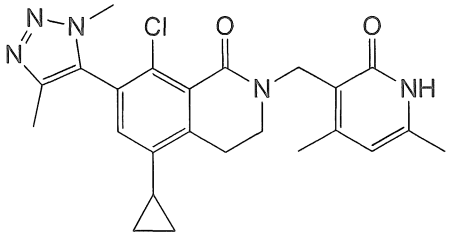
		430 [M + 1]	
254	 5-(aminometyl)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol): δ 7,27 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,64-4,67 (m, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,48-3,50 (t, J=5,6Hz, 2H), 2,84-2,87 (t, J=6,0Hz, 2H), 2,29 (s, 3H),2,24 (s, 3H), 1,36-1,38 (d, J=6,0Hz, 6H); MS: 404 [M + 1]	G
255	Không đối xứng  8-clo-6-(diflometyl)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm): δ 7,48 (s, 1H), 6,67-7,23 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,07 (d, J=3,67Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (q, J=7,83Hz, 1H), 3,84 (d, J=10,64Hz, 1H), 3,71-3,81 (m, 1H), 3,65 (dd, J=3,85, 10,64Hz, 1H), 3,42 (t, J=6,24Hz, 3H), 2,86 (t, J=6,14Hz, 2H), 2,14 (br. s, 3H), 2,06-2,14 (m, 4H); MS: 453 [M + 1]	C
256	Không đối xứng  7,9-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,55 (br. s., 1H), 7,40 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,00 (d, J=2,45Hz, 1H), 4,60 (d, J=4,40Hz, 2H), 3,89-4,07 (m, 2H), 3,70-3,89 (m, 2H), 3,35 (d, J=5,87Hz, 1H), 2,80-2,97 (m, 1H), 2,72 (dd, J=6,36, 13,69Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,13 (s, 4H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,81-1,94 (m, 1H), 1,44-1,62 (m, 1H); MS: 452 [M + 1]	S
257	Không đối xứng  7-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7,11 (s, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,93-5,19 (m, 1H), 4,61 (d, J=3,18Hz, 2H), 3,84-4,00 (m, 2H), 3,72-3,84 (m, 2H), 2,83 (d, J=3,67Hz, 1H), 2,61-2,72 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 2H), 2,20-2,25 (m, 3H), 2,10-2,15 (m, 3H), 1,94-2,03 (m, 2H), 1,83-1,93 (m, 1H), 1,44-1,56 (m, 1H), 1,24 (s, 2H); MS: 417 [M + 1]	S

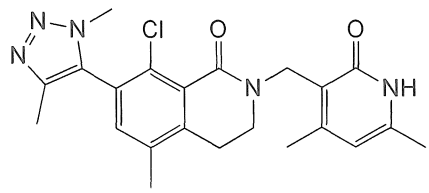
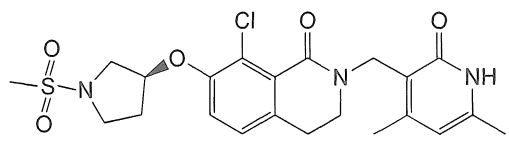
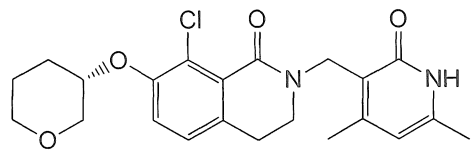
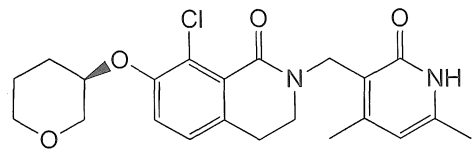
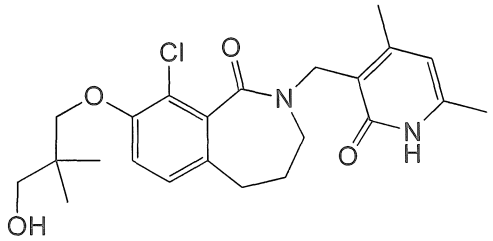
258	Không đối xứng  8-clo-2-[(4, 6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S,3R)-4-hydroxy-3-metylbutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,18-7,11 (m, 2H), 6,11 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,65-3,60 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 2H), 2,82-2,79 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,07-2,03 (m, 1H), 1,27-1,26 (m, 3H), 1,03-1,02 (m, 3H); MS: 419 [M + 1]	A
259	Không đối xứng  8-clo-5-(diflometyl)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4): δ 7,35 (s, 1H), 6,76-7,11 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,16 (br. s., 1H), 4,77 (s, 2H), 3,96-4,08 (m, 3H), 3,92 (dt, J=3,97, 8,28Hz, 1H), 3,50 (t, J=5,93Hz, 2H), 2,94 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,27-2,35 (m, 4H), 2,23-2,28 (m, 4H), 2,05-2,21 (m, 1H); MS: 453 [M + 1]	C
260	Không đối xứng  2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-5,8-bis(triflometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,60 (br. s., 1H), 7,60 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,43 (br. s., 1H), 4,58 (s, 2H), 3,86-4,02 (m, 1H), 3,70-3,86 (m, 3H), 3,50 (t, J=5,62Hz, 2H), 2,89 (br. s., 2H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 1H); MS: 505 [M + 1]	F
261	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(metoxyaxetyl)piperidin-4-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm: 7,53 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,52 - 3,72 (m, 1H), 3,41 - 3,52 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,15Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,81 - 1,96 (m, 2H), 1,55 - 1,72 (m, 2 H); MS: 522 [M + 1]	C
262		^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,55 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,77 - 4,87 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,12 (s, 2H), 3,65 - 3,74 (m, 1H), 3,50 - 3,58	C

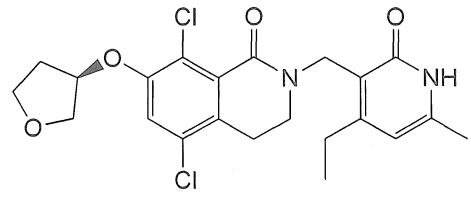
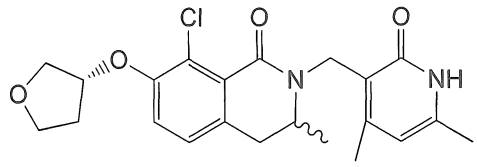
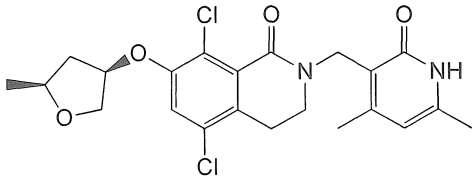
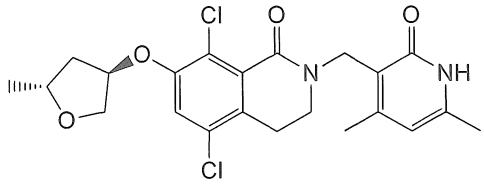
	5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	(m, 1H), 2,82 (t, J=6,15Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,82 - 1,98 (m, 2H), 1,57 - 1,73 (m, 2H), 4H bị che bởi đỉnh H_2O; MS: 508 [M + 1]	
263	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(2-hydroxypropanoyl)piperidin-4-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,54 (s, 1H), 7,16 (br. s., 1H), 5,90 (s, 1H), 4,82 (br. s., 1H), 4,56 (s, 2H), 4,45 (quin, J=6,62Hz, 1H), 3,59 - 3,79 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,29Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,81 - 1,98 (m, 2H), 1,53 - 1,73 (m, 2H), 1,19 (d, J=6,44Hz, 3H). 3H bị che bởi đỉnh H_2O; MS: 522 [M + 1]	C
264	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(2-metoxypropanoyl)piperidin-4-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,54 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,78 - 4,84 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,23 (q, J=6,59Hz, 1H), 3,65 - 3,77 (m, 2H), 3,46 - 3,50 (m, 4 H), 3,21 (s, 3H), 2,82 (t, J=6,22Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,82 - 1,98 (m, 2H), 1,54 - 1,71 (m, 2H), 1,22 (d, J=6,59Hz, 3H); MS: 536 [M + 1]	C
265	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4-xyclopropyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (600MHz, DMSO-17mm) d ppm 7,42 (s, 1H), 5,51 (s, 1H), 5,18 (t, J=5,56Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,85 - 3,92 (m, 2H), 3,75 - 3,85 (m, 2H), 2,82 (t, J=6,15Hz, 2H), 2,19 - 2,27 (m, 1H), 2,08 - 2,14 (m, 4 H), 1,98 (dd, J=12,66, 6,07Hz, 1H), 0,84 - 0,91 (m, 3H), 0,69 - 0,74 (m, 2 H); MS: 463 [M + 1]	C
266	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-5-(triflometyl)-	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,57 (br. s., 1H), 7,48 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,23-5,39 (m, J=4,30Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,83-3,96 (m, 3H), 3,72-3,83 (m, 1H), 3,45 (t, J=5,75Hz, 2H), 2,81-2,93 (m, 2H), 2,19-2,30 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 1H); MS: 471 [M + 1]	F

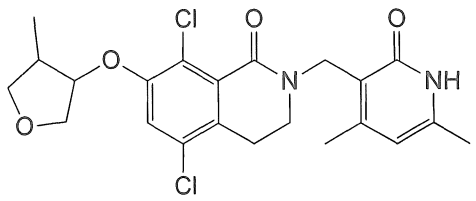
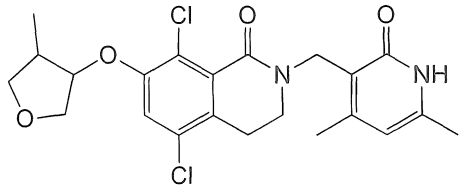
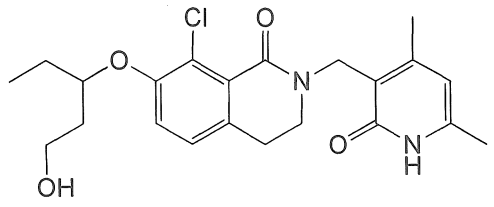
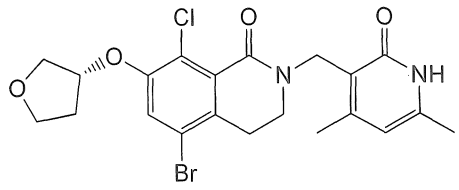
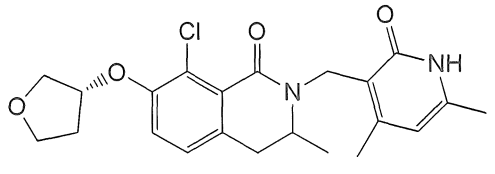
	3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
267	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm: 7,31 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (dq, J=12,23, 6,11Hz, 1H), 3,66 - 3,78 (m, 2H), 3,48 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,90 (t, J= 6,24Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,33 (d, J= 6,11Hz, 3H); MS: 439 [M + 1]	C
268	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm 7,31 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,66 (dq, J=12,20, 6,00Hz, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 2H), 3,47 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,66 (q, J=7,50Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,79 - 1,91 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,11Hz, 3H), 1,13 (t, J=7,58Hz, 3H); MS: 453 [M + 1]	C
269	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2S)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm 7,15 - 7,20 (m, 1H), 7,07 - 7,14 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,63 (dq, J=12,32, 6,12Hz, 1H), 3,69 - 3,78 (m, 2H), 3,39 - 3,48 (m, 2H), 2,79 (t, J=6,17Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95 - 2,06 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,11Hz, 3H); MS: 405 [M + 1]	C
270	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-hydroxy-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,55 (br. s., 1H), 6,69 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,94 (br. s., 1H), 4,56 (s, 2H), 3,70-3,93 (m, 5H), 2,61 (t, J=6,05Hz, 2H), 2,15-2,24 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,88-2,03 (m, 1H); MS: 419 [M + 1]	F

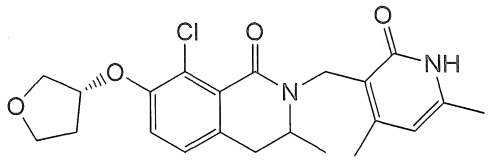
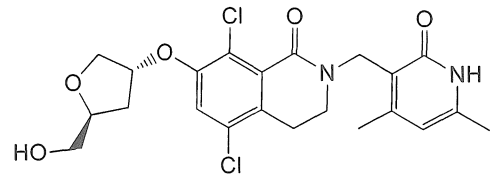
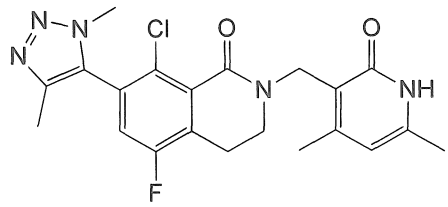
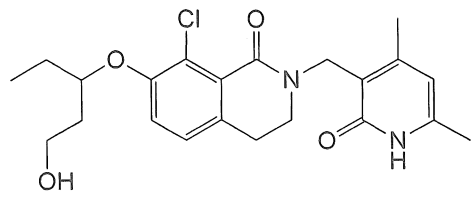
271	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2R)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm 7,31 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,66 (dq, J=12,32, 6,16Hz, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 2H), 3,48 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,94 - 2,05 (m, 1H), 1,79 - 1,90 (m, 1H), 1,33 (d, J=5,99Hz, 3H); MS: 439 [M + 1]	C
272	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2R)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm 7,31 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,66 (dq, J=12,35, 6,11Hz, 1H), 3,67 - 3,76 (m, 2H), 3,47 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,66 (q, J=7,58Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,95 - 2,05 (m, 1H), 1,80 - 1,90 (m, 1H), 1,34 (d, J=6,11Hz, 3H), 1,13 (t, J=7,52Hz, 3H); MS: 453 [M + 1]	C
273	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2- Không đối xứng 3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-5-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ ppm 11,59 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,77 (s, 3H), 3,52 (t, J = 6,2Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,08 (s, 3H); MS: 538 [M + 1]	X
274	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carbonitril	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,60 (br s, 1H), 8,13 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,60-3,57 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,09 (s, 3H); MS: 437 [M + 1]	X
275	Chiral 	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm: 7,14 - 7,20 (m, 1H), 7,08 - 7,14 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,63 (dq, J=12,32, 6,12Hz, 1H), 3,67 - 3,79 (m, 2H), 3,40 - 3,48 (m, 2H), 2,80 (t, J=6,17Hz, 2H),	C

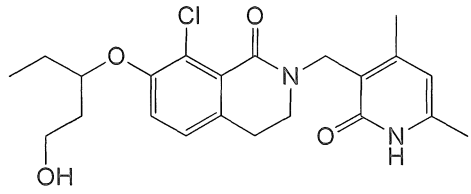
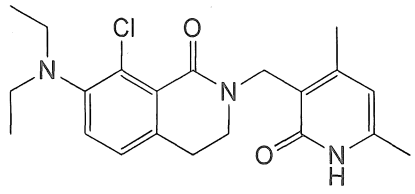
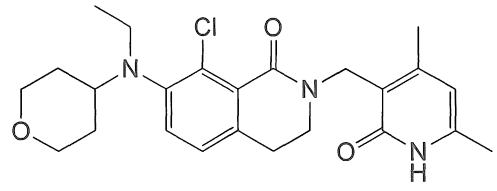
	8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(2R)-4-hydroxybutan-2-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	2,27 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,94 - 2,06 (m, 1H), 1,78 - 1,90 (m, 1H), 1,32 (d, J=6,11Hz, 3H); MS: 405 [M + 1]	
276	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-(hydroxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,60 (br. s., 1H), 7,22-7,30 (m, 1H), 7,11-7,22 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (t, J=5,56Hz, 1H), 4,62 (td, J=6,05, 12,10Hz, 1H), 4,34-4,59 (m, 2H), 3,63 (dd, J=2,75, 13,02Hz, 1H), 3,36-3,48 (m, 3H), 2,81 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,28 (dd, J=4,10, 5,81Hz, 6H); MS: 405 [M + 1]	V
277	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-4-(hydroxymetyl)-7-(propan-2-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,60 (br. s., 1H), 7,22-7,28 (m, 1H), 7,07-7,22 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (t, J=5,38Hz, 1H), 4,62 (td, J=6,01, 12,07Hz, 1H), 4,41-4,58 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 1H), 3,36-3,48 (m, 3H), 2,81 (br. s., 1H), 2,20 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,28 (dd, J=4,03, 5,75Hz, 6H); MS: 405 [M + 1]	V
278	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(oxetan-3-yloxy)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO): δ 11,58 (s, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,41-5,39 (m, 1H), 4,95 (t, J= 6,8, 2H), 4,56 (m, J= 4, 4H), 3,44-3,40 (m, 2H), 2,81 (t, J= 6,8, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H); MS: 423 [M + 1]	C
279	 8-clo-5-xyclopropyl-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,18 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62-3,59 (m, 2H), 3,18-3,16 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,98-1,96 (m, 1H), 1,04-1,01 (m, 2H), 0,71-0,68 (m, 2H); MS: 452 [M + 1]	X

280	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (Metanol-d4 400MHz): δ ppm 7,35 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,58 (t, J = 6,2Hz, 2H), 2,94 (t, J = 6,2Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); MS: 425 [M + 1]	X
281	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[(3S)-1-(metylsulfonyl)pyrolidin-3-yl]oxy}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,80 (s, 1H), 7,02 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,822-4,743 (m, 2H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 4H), 2,91 (s, 3H), 2,80-2,77 (t, 2H), 2,34-2,27 (m, 7H), 2,20-2,10 (m, 1H); MS: 480 [M + 1]	A
282	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3S)-tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,11 (brs, 1H), 7,02 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,97 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,96 (d, J= 11,2 Hz 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H); MS: 417 [M + 1]	A
283	Không đối xứng  8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydro-2H-pyran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,03 (brs, 1H), 7,02-7,00 (d, J = 8,4Hz, 1H), 6,98-6,96 (d, J = 8,4Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,24-4,20 (m, 1H), 3,98-3,95 (d, J= 11,2Hz, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,62-3,56 (m, 4H), 2,79-2,76 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,09-2,05 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,58-1,53 (m, 1H); MS: 417 [M + 1]	A
284		^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br. s., 1H), 7,04-7,12 (m, 2H), 5,91 (s, 1H), 4,55-4,68 (m, 3H), 3,71-3,80 (m, 2H), 2,83 (d, J=3,67Hz, 1H), 2,57-2,71 (m, 1H), 2,39-2,47 (m, 1H), 2,22 (s, 3H),	S

	9-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-8-(3-hydroxy-2,2-dimetylpropoxy)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-2-benzazepin-1-on	2,13 (s, 3H), 1,86 (d, J=6,60Hz, 1H), 1,41-1,52 (m, 1H), 1,24 (br. s., 1H), 0,95 (s, 6H); MS: 433 [M + 1]	
285	Không đối xứng  5,8-diclo-2-[(4-etyl-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl) metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm: 7,43 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,48 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,02 (s, 3H); MS: 451 [M + 1]	C
286	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ 7,19-7,13 (m, 2H), 6,13 (s, 1H), 5,09-5,08 (m, 1H), 4,96-4,92 (m, 1H), 4,65-4,61 (m, 1H), 4,03-4,00 (m, 3H), 3,99-3,92 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 1H), 2,63-2,62 (d, J = 1,6, 3H), 2,59 (s, 3H), 2,59-2,31 (m, 5H), 1,01-0,99 (d, J = 6,8, 2H); MS: 417 [M + 1]	W
287	 2,5-anhydro-1,3-dideoxy-4-O-{5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-L-threo-pentitol	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,54 (brs, 1H), 7,33 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,12 (brs, 1H), 4,54 (s, 2H), 3,98-3,90 (m, 2H), 3,79-3,75 (dd, J = 4,5Hz, 1H), 3,41-3,40 (m, 2H), 3,29 (m, 1H), 2,81-2,78 (t, J = 6Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,54-1,49 (m, 1H), 1,23-1,22 (t, J = 6,3Hz, 3H); MS: 451 [M + 1]	C
288	 1,4-anhydro-3,5-dideoxy-2-O-{5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-D-erythro-pentitol	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ 11,55 (brs, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,17 (brs, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,17-4,01 (m, 2H), 3,70-3,67 (d, J = 10Hz, 1H), 3,41-3,38 (m, 3H), 3,29 (m, 1H), 2,81-2,78 (t, J = 6Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,18-1,17 (t, J = 6,3Hz, 3H); MS: 451 [M + 1]	C

289	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(4-metyltetrahydrofuran-3-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,34 (brs, 1H), 6,88 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,72-4,73 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 4,03-4,05 (t, J= 7,6Hz, 1H), 3,89-3,92 (dd, 1H), 3,60-3,61 (m, 1H), 3,59-3,60 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 2,50-2,51 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,19-1,21 (d, 3H); MS: 451 [M + 1]	C
290	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(4-metyltetrahydrofuran-3-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 11,04 (brs, 1H), 6,87 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,72-4,73 (m, 1H), 4,12-4,13 (m, 1H), 4,03-4,05 (t, J= 7,6Hz, 1H), 3,89-3,92 (dd, 1H), 3,60-3,61 (m, 1H), 3,59-3,60 (m, 2H), 2,85-2,88 (m, 2H), 2,50-2,51 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,19-1,21 (d, 3H); MS: 451 [M + 1]	C
291	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1-hydroxypentan-3-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 11,51 (br. s., 1H), 7,18-7,30 (m, 1H), 7,08-7,18 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50 (t, J=5,01Hz, 1H), 4,42-4,47 (m, 1H), 3,44-3,58 (m, 2H), 3,37 (t, J=6,11Hz, 2H), 2,73 (t, J=5,99Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,70-1,88 (m, 2H), 1,54-1,68 (m, 2H), 0,91 (t, J=7,34Hz, 3H); MS: 419 [M + 1]	C
292	Không đối xứng  5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$): δ 12,38 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,93-4,05 (m, 4H), 3,62- 3,58 (m, 2H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18-2,17 (m, 2H); MS: 483 [M + 1]	C
294		^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 10,60 (br. s., 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,07 (d, J=14,06Hz, 1H), 4,94 (d, J=2,08Hz, 1H), 4,51	duy nhất

	8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	(d, J=14,06Hz, 1H), 4,03 (d, J=4,52Hz, 2H), 3,99 - 4,11 (m, 2H), 3,94 (td, J=8,13, 4,03Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,48 (dd, J=15,41, 1,71Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,60Hz, 3H); MS: 417 [M + 1]	
295	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3-metyl-7-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yloxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) d 10,60 (br. s., 1H), 6,97 (s, 1H), 6,90 - 6,94 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,07 (d, J=14,06Hz, 1H), 4,94 (d, J=2,08Hz, 1H), 4,51 (d, J=14,06Hz, 1H), 4,03 (d, J=4,52Hz, 2H), 3,99 - 4,11 (m, 2H), 3,94 (td, J=8,13, 4,03Hz, 1H), 3,16 (s, 1H), 2,48 (dd, J=15,41, 1,71Hz, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,12 - 2,23 (m, 2H), 1,08 (d, J=6,60Hz, 3H); MS: 417 [M + 1]	duy nhất
297	Không đối xứng  1,4-anhydro-3-deoxy-2-O-{5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-D-erythro-pentitol	^{1}H NMR (400MHz, metanol-d4) d ppm: 7,28 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,13 (t, J=4,65Hz, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,24 - 4,32 (m, 1H), 4,17 (dd, J=10,15, 4,28Hz, 1H), 3,96 (d, J=10,15Hz, 1H), 3,65 - 3,73 (m, 1H), 3,56 (dd, J=11,80, 5,07Hz, 1H), 3,48 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,90 (t, J=6,24Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,12 - 2,19 (m, 1H), 2,01 - 2,10 (m, 1H); MS: 467 [M + 1]	C
298	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-5-flo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, MeOD): δ7,42 (d, J= 8,8Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 3,03-2,99 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H); MS: 430 [M + 1]	X
299		MS: 419 [M + 1]	C

	8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1-hydroxypentan-3-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on		
300	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1-hydroxypentan-3-yl)oxy]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	MS: 419 [M + 1]	C
301	 8-clo-7-(dietylamino)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7,23 (d, J=8,07Hz, 1H), 7,09-7,17 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,34-3,42 (m, 5H), 3,03 (q, J=7,01Hz, 4H), 2,75 (t, J=5,87Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62 (s, 2H), 0,92 (t, J=6,97Hz, 6H); MS: 389 [M + 1]	A
302	 8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[etyl(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)amino]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 7,32 (d, J=8,07Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,07Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,83 (d, J=11,00Hz, 3H), 3,35-3,44 (m, 5H), 3,24 (t, J=11,07Hz, 3H), 3,07 (q, J=6,85Hz, 4H), 2,76 (t, J=5,81Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,64 (d, J=11,25Hz, 2H), 1,53 (br. s., 2H), 0,80 (t, J=6,97Hz, 3H); MS: 445 [M + 1]	A

Thử nghiệm và số liệu sinh học

Tinh chế WT và EZH2 Y641N đột biến

WT và EZH2 đột biến được tinh chế bằng cách sử dụng cùng một quy trình. Các gen biểu hiện protein EZH2, EED, SUZ12, và RBBP4 được tách dòng thành các vectơ pBacPAK9 (Clontech). RBBP4 được gắn FLAG lên đầu tận cùng N. Việc biểu hiện baculovirut của các protein này được sử dụng để đồng chuyển nhiễm tế bào côn trùng SF9. Hạt tế bào côn trùng được phân giải trong dung dịch đệm chứa Tris (pH=8,0) 25mM, NaCl 300mM, TCEP 0,5mM, chất ức chế proteaza

không chứa cOmplete EDTA (Roche), NP-40 0,1%. Phần nổi lên trên từ dịch phân giải được ủ với nhựa chứa kháng thể FLAG® M2 (Sigma). Nhựa này được rửa trên cột sắc ký và rửa giải bằng peptit FLAG 0,2mg/ml. Dịch rửa giải được ủ với nucleaza omnicleave (Epicentre Technologies) ở 4°C qua đêm, sau đó cô và cho lên cột Superdex 200 (GE Healthcare). Cột Superdex 200 được rửa giải bằng Tris (pH=8,0) 25mM, NaCl 150mM, TCEP 0,5mM. Các phân đoạn chứa phức chất PRC2 được thu gom.

Phương pháp thử nghiệm nucleosom:

Phương pháp tương tự được sử dụng để thử nghiệm WT và EZH2 Y6412N đột biến.

A. Chuẩn bị hợp chất:

1. Điều chế dung dịch gốc nồng độ 10mM trong DMSO 100% từ chất rắn

2. Làm loãng hàng loạt dung dịch gốc 10mM chứa hợp chất gấp 2 hoặc 3 lần trong DMSO 100% để tạo ra hợp chất cho mười một điểm đáp ứng liều lượng

B. Chuẩn bị chất phản ứng:

1. Điều chế dung dịch đệm thử nghiệm ở nồng độ 1x chứa Tris 100mM (pH=8,5), DTT 4mM và Tween-20 0,01%

2. Làm loãng oligonucleosom HeLA đã tinh chế và histon H1 tái tổ hợp (New England Biolabs) trong dung dịch đệm thử nghiệm đến nồng độ 1,67x.

3. Làm loãng phức chất protein PRC2 4 (EZH2, EED, SUZ12, RbAp48) 3,5x trong dung dịch đệm thử nghiệm

4. Điều chế dung dịch 10x ^{3}H SAM trong dung dịch đệm thử nghiệm bằng cách sử dụng SAM có hoạt tính phóng xạ (Perkin Elmer) 0,94µCi/lỗ và một lượng SAM (Sigma) không được đánh dấu vừa đủ để đạt được nồng độ cuối cùng 1,5µM.

5. Làm loãng TCA đến nồng độ 20% trong nước DI

C. Phản ứng enzym:

1. Điều kiện phản ứng cuối cùng là phức chất protein PRC2 4 ở nồng độ 4nM khi sử dụng WT EZH2 hoặc 6nM khi sử dụng EZH2 Y641N đột biến, SAM 1,5µM, oligonucleosom 25µg/ml, rH1 50nM trong thể tích phản ứng 50µl.

2. Bổ sung 1µl hợp chất đã làm loãng vào đĩa thử nghiệm (đĩa polypropylen 96 lỗ, đáy chữ V) hoặc 1µl DMSO đối với lỗ đối chứng.

3. Bổ sung 30µl nucleosom vào đĩa thử nghiệm

4. Bổ sung 14µl hoặc WT hoặc phức chất protein PRC2 4 Y641N đột biến vào đĩa thử nghiệm

5. Bổ sung 5µl ^{3}H SAM để bắt đầu phản ứng.

6. Dừng phản ứng sau 60 phút bằng cách bổ sung 100µl TCA 20%

7. Chuyển 150µl dung dịch phản ứng đã được tôi vào đĩa lọc đã được chuẩn bị (Millipore #MSIPN4B10)

8. Hút chân không đĩa lọc để lọc hỗn hợp phản ứng qua màng

9. Rửa đĩa lọc bằng 5x200µl PBS, làm khô vết và làm khô trong lò trong 30 phút

10. Bổ sung 50µl dung dịch nhấp nháy microscint-20 (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ, đợi 30 phút và đếm trên máy đếm nhấp nháy chất lỏng.

D. Phân tích số liệu:

1. Giá trị IC_{50} được xác định bằng cách làm khớp số liệu với phương trình IC_{50} 4 thông số bằng cách sử dụng phần mềm làm khớp đường cong Proprietary.

Điều chế oligonucleosom của HeLA:

Chất phản ứng:

– Hạt tế bào: 15L HeLa S3 (Accelgen) + 6L HeLa S3 (trong nhà)

– Mnaza (Worthington Biochemicals)

Thiết bị:

– Rôto SW-28

– Thiết bị đồng nhất hóa Dounce/chày B

Dung dịch đệm:

– Dung dịch phân giải: Hepes 20mM (pH=7,5), Sucroza 0,25M, $MgCl_2$ 3mM, Nonidet P-40 0,5%, TCEP 0,5mM, 1 viên nén proteaza Roche

– B: Hepes 20mM (pH=7,5), $MgCl_2$ 3mM, EDTA 0,5mM, TCEP 0,5mM, 1 viên nén proteaza Roche

– MSB: Hepes 20mM (pH=7,5), NaCl 0,4M, EDTA 1mM, Glyxerol 5% thể tích, TCEP 0,5mM, PMSF 0,2mM

– LSB: Hepes 20mM (pH=7,5), NaCl 0,1M, EDTA 1mM, TCEP 0,5mM, PMSF 0,2mM

– NG: Hepes 20mM (pH=7,5), EDTA 1mM, NaCl 0,4m, PMSF 0,2mM, TCEP 0,5mM

– Chất bảo quản: Hepes 20mM (pH=7,5), EDTA 1mM, Glyxerol 10%, PMSF 0,2mM, TCEP 0,5mM

Phương pháp:

A. Nhân:

1. Tái tạo huyền phù ~10l hạt trong 2x40ml dung dịch phân giải bằng cách sử dụng thiết bị làm đồng nhất Dounce
2. Quay 3000xg, 15 phút
3. Lặp lại 2 lần nữa
4. Tái tạo huyền phù hạt trong 2x40ml B
5. Quay 3000xg, 15 phút

B. Tái tạo huyền phù nhân:

1. Tái tạo huyền phù hạt trong 2x40ml MSB. Quay 5000xg, 20 phút
2. Tái tạo huyền phù hạt trong 2x15ml HSB
3. Thu hồi và đồng nhất hóa bằng 40 chu kỳ để cắt ADN
4. Hạt 10000xg, 20 phút
5. Thẩm tách O/N 4°C trong LSB ngoại trừ đối với Mẻ A được thẩm tách bằng LSB ở NaCl 50nM trong 3 giờ

C. Thủy phân Mnaza:

Thử nghiệm thủy phân Mnaza (200ul)

1. Làm ấm đến 37°C trong 5 phút
2. Bổ sung $CaCl_2$ đến 3mM và bổ sung 10U Mnaza
3. 37°C, 30 phút lấy 25µl mẫu mỗi 5 phút

4. Quy trình phản ứng với 1µl EDTA 0,5M, 40µl H_2O, 15µl SDS 10%, 10µl NaCl 5M, và 100µl phenol-clorofom, khuấy mạnh sau mỗi lần thêm

5. Quay 5 phút 13k

6. Chạy 5µl trong pha nước trên 1% gel agaroza

7. Thu được các mảnh khoảng 2kb

8. Chọn lựa 15 phút đối với Mẻ A và B và 20 phút đối với Mẻ C và D

Bổ sung NaCl đến nồng độ 0,6M

D. Gradien 1 của sucroza:

1. Rót 6x 34ml gradien sucroza từ 5 đến 35% trong NG bằng cách sử dụng thiết bị tinh chế AKTA trong ống polyalome 38,5ml

2. Đổ khoảng ~4,0ml lên trên dung dịch thủy phân MN1

3. Quay 26k, 16 giờ, 4°C

4. Lấy ra các phân đoạn 2ml ở trên

5. Chạy trên gel Page

6. Thủy phân các phân đoạn 7-14 0/N 4°C trong 4l LSB ngoại trừ Mẻ D có 2x 2 giờ

7. Lặp lại 3X

E. Cuối cùng:

1. Thu hồi mọi thứ và cô trong Amicon (hơi đục)

2. Bổ sung glyxerol 10%

3. Quay 5K, 15 phút

4. 1,8mg/ml ở 80ml đối với toàn bộ 144mg

Hoạt tính sinh học

Hoạt tính sinh học của các ví dụ chọn lọc trong thử nghiệm nucleosom EZH2 được thể hiện trên Bảng 3. Số liệu được thể hiện dưới dạng giá trị IC_{50} của WT EZH2 và Y641N EZH2 đột biến (µM).

Bảng 3

Ví dụ số	WT EZH2 IC_{50} (μM)	EZH2 Y641N đột biến IC_{50} (μM)	Ví dụ số	WT EZH2 IC_{50} (μM)	EZH2 Y641N đột biến IC_{50} (μM)
1	0,538	-	155	0,931	5,29
2	0,128	0,924	156	0,205	0,867
3	0,346	-	157	0,0209	0,0663
4	8,09	66,5	158	0,0326	0,117
5	21,3	-	159	5,66	29,1
6	0,0411	0,161	160	0,0250	0,141
7	7,41	36,8	161	0,0705	0,272
8	2,42	8,25	162	0,0129	0,0522
9	-	-	163	0,0203	0,0844
10	-	-	164	0,306	1,08
11	-	-	165	0,0062	0,019
12	0,466	2,58	166	0,260	1,49
13	0,211	1,01	167	0,059	0,176
14	-	-	168	>200	>200
15	-	-	169	0,0224	0,0682
16	0,449	2,26	170	0,168	0,701
17	0,248	1,73	171	0,190	0,704
18	1,12	5,53	172	0,536	2,17
19	-	-	173	0,0285	0,110
20	3,13	11,1	174	0,665	3,39
21	0,111	0,685	175	0,0342	0,153
22	0,0788	0,342	176	0,0657	0,393
23	0,0327	0,217	177	2,74	9,39
24	0,654	3,35	178	0,0101	0,0651
25	0,306	1,86	179	4,21	22,9
26	0,795	5,64	180	0,0365	0,127
27	0,0615	0,415	181	7,96	31,3
28	0,0869	0,724	182	0,00947	0,0361
29	0,312	1,65	183	0,555	2,00
30	0,0502	0,262	184	0,385	1,23
31	0,199	1,04	185	0,426	1,56
32	0,670	2,82	186	0,434	1,78
33	0,0357	0,207	187	0,0253	0,184
34	0,356	2,13	188	0,792	4,96
35	0,148	0,729	189	0,0195	0,0680

36	0,919	3,83	190	0,0526	0,229
37	0,177	0,977	191	0,132	0,450
38	1,62	5,02	192	17,3	>200
39	1,60	6,55	193	0,0184	0,0774
40	0,491	2,07	194	0,0166	0,0672
41	0,147	0,766	195	0,688	4,59
42	0,207	1,25	196	0,0302	0,0952
43	0,0398	0,258	197	0,0280	0,127
44	0,184	0,822	198	0,214	0,474
45	0,0203	0,0844	199	0,0747	0,350
46	0,0129	0,0522	200	0,163	0,846
47	25,0	>200	201	0,286	1,33
48	61,0	>200	202	0,0298	0,119
49	0,0116	0,0536	203	16,5	36,8
50	0,246	1,24	204	0,0834	0,398
51	0,0185	-	205	6,57	26,6
52	5,66	29,1	206	0,0944	0,400
53	>200	>200	207	0,0878	0,475
54	>200	-	208	0,214	1,63
55	50,2	>200	209	0,142	0,725
56	>176	-	210	0,186	0,788
57	5,21	6,31	211	0,09	0,353
58	0,0317	0,196	212	0,540	1,90
59	0,0912	-	213	0,0846	0,400
60	0,233	0,994	214	0,0194	0,0710
61	0,682	6,10	215	0,017	0,066
62	0,0389	0,177	216	0,0214	0,0603
63	0,931	5,29	217	0,172	1,14
64	1,91	12,3	218	0,0381	0,136
65	10,2	33,1	219	1,29	10,8
66	0,288	1,93	220	0,0262	0,116
67	0,0243	0,312	221	15,3	65,5
68	24,7	-	222	0,00644	0,0224
69	17,4	-	223	>200	>200
70	0,219	0,830	224	0,0567	0,216
71	2,04	-	225	0,008	0,024
72	5,43	-	226	0,380	1,70
73	0,269	-	227	0,0309	0,133
74	0,569	-	228	0,0277	0,140

75	0,0171	0,0756	229	0,00952	0,0273
76	5,20	40,1	230	0,275	1,67
77	0,0123	0,0429	231	0,0351	0,129
78	0,0205	0,0584	232	0,263	8,27
79	0,0759	0,339	233	0,00993	0,104
80	0,333	-	234	0,114	0,556
81	0,006	0,019	235	0,0130	0,0432
82	0,306	1,08	236	0,00526	0,0188
83	0,0250	0,141	237	0,0897	0,444
84	0,0326	0,117	238	0,0536	0,292
85	0,0209	0,0663	239	0,0334	0,144
86	0,0547	0,212	240	0,0459	0,195
87	0,04	0,126	241	0,276	1,63
88	0,00661	0,0177	242	0,0941	0,553
89	0,115	0,450	243	0,00858	0,0248
90	0,595	-	244	0,170	0,772
91	0,121	-	245	0,373	1,21
92	0,0437	0,227	246	0,0335	0,137
93	0,490	-	247	0,0154	0,0627
94	0,176	0,656	248	0,0128	0,0487
95	0,404	1,57	249	1,97	8,40
96	0,295	1,26	250	0,170	0,677
97	0,305	1,21	251	0,883	3,85
98	0,377	1,29	252	0,267	1,22
99	0,193	0,746	253	<0,00383	0,00507
100	1,29	5,53	254	0,502	3,41
101	0,0611	0,229	255	1,29	5,01
102	1,06	5,71	256	1,81	11,3
103	0,124	-	257	0,0714	0,467
104	0,0705	0,272	258	0,0186	0,0629
105	0,205	0,867	259	0,0390	0,276
106	2,20	-	260	0,0453	0,284
107	0,283	1,85	261	0,0180	0,101
108	0,0844	0,474	262	0,0129	0,0539
109	17,0	150	263	0,0109	0,0410
110	15,0	56,1	264	0,0954	0,406
111	>154	-	265	0,0291	0,290
112	0,121	0,626	266	0,0294	0,151
113	112	-	267	<0,00502	0,0200

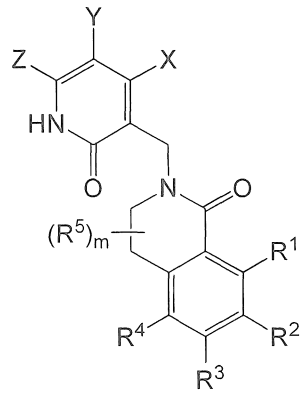
114	0,911	5,26	268	<0,00440	0,0150
115	0,321	-	269	0,0501	0,241
116	0,112	0,681	270	0,222	1,07
117	7,93	-	271	0,0715	0,418
118	11,4	-	272	0,0479	0,339
119	0,215	-	273	0,00357	0,00656
120	0,476	-	274	0,0402	0,230
121	0,0536	0,244	275	0,380	2,16
122	0,129	-	276	0,563	3,56
123	93,9	-	277	0,0869	0,516
124	0,566	-	278	0,0530	0,311
125	0,454	-	279	0,0640	0,220
126	0,158	1,46	280	0,00696	0,0271
127	0,233	-	281	0,253	1,59
128	0,0471	0,234	282	0,102	0,633
129	0,0911	0,517	283	0,150	0,844
130	84,5	-	284	0,135	0,845
131	0,558	6,35	285	0,00717	0,0259
132-A	0,143	1,41	286	0,152	0,806
132-B	63	>200	287	0,0271	0,105
133	99,6	-	288	-	-
134	>200	-	289	0,0373	0,140
135	>200	-	290	0,0513	0,189
136	0,0437	0,227	291	0,0652	0,517
137	0,0171	0,0756	292	0,0121	0,0357
138	0,0398	0,258	293	0,00794	0,0314
139	0,0502	0,262	294	13,4	137
140	0,211	1,01	295	0,0361	0,271
141	0,0123	0,0429	296	0,0172	0,0888
142	7,41	36,8	297	0,0692	0,396
143	0,404	1,57	298	0,0356	0,202
144	0,176	0,656	299	0,125	0,905
145	1,91	12,3	300	0,0336	0,256
146	0,246	1,24	301	0,0148	0,053
146	0,0389	0,177	302	0,0037	0,0063
148	0,0116	0,0536			
149	61,0	>200			
150	25,0	>200			
151	0,115	0,450			

152	0,00661	0,0177			
153	0,04	0,126			
154	0,0547	0,212			

Mặc dù sáng chế nêu trên được mô tả chi tiết phần nào bằng cách minh họa và lấy ví dụ, người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này sẽ dễ dàng nhận thấy rằng một số phương án thay thế và sửa đổi có thể được thực hiện mà không nằm ngoài phạm vi của phần yêu cầu bảo hộ.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (II-A):



(II-A)

hoặc muối dược dụng của nó,

trong đó:

R^1 là C_1-C_4 alkyl hoặc halo;

R^2 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32};

R^3 là H;

R^4 là H hoặc halo;

m bằng 0 và R^5 là không có mặt;

mỗi nhóm R^{32} độc lập là -Cl, -F, -OH, -CH_3, -CH_2CH_3, -CF_3, -CH_2OH, -CH_2OCH_3, -OCH_3, -OC_2H_5, -OCF_3, -CN, -C(O)NH_2, -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$N(CH_3)_2$, -$NHC(O)CH_3$, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, xyclopropyl, dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh, trong đó dị vòng có từ 4 đến 6 cạnh, phenyl hoặc heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh này tùy ý được thế bằng nhóm thế độc lập được chọn từ 1 đến 3 nguyên tử halogen, C_1-C_4 alkyl hoặc C_1-C_4 alkoxy;

X và Z độc lập là C_1-C_4alkyl; và

Y là H.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là clo.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^2 là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm pyrazolyl hoặc triazolyl, mỗi nhóm trong số chúng tùy ý được thế bằng từ 1 đến 3 nhóm R^{32}.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó mỗi nhóm R^{32} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm $-CH_3$ và $-CH_2CH_3$.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^4 là halo.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1,4-dimetyl-1H-1,2,3-triazol-5-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on, hoặc muối dược dụng của nó.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược dược dụng.

8. Tổ hợp chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, hoặc muối dược dụng của nó, và chất chống ung thư.