(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) **1-0023811**

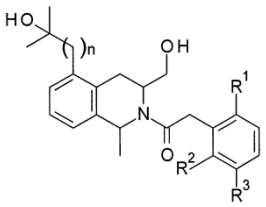
(51)[7] **C07D 217/16**; A61P 25/18; A61K 31/472; A61P 25/16

(13) **B**

(21) 1-2015-04674
(22) 27/05/2014
(86) PCT/US2014/039494 27/05/2014
(87) WO2014/193781 04/12/2014
(30) 61/828,740 30/05/2013 US; 61/905,329 18/11/2013 US
(45) 25/05/2020 386
(43) 25/02/2016 335A
(73) ELI LILLY AND COMPANY (US)
Lilly Corporate Center, Indianapolis, Indiana 46285, United States of America
(72) BEADLE, Christopher David (GB); COATES, David Andrew (US); HAO, Junliang (US); KRUSHINSKI JR., Joseph Herman (US); REINHARD, Matthew Robert (US); SCHAUS, John Mehnert (US); WOLFANGEL, Craig Daniel (US)
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT 3,4-DIHYDROISOQUINOLIN-2(1H)-YL VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề xuất một số hợp chất 3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl, cụ thể là các hợp chất có công thức I, và các dược phẩm chứa chúng. Các hợp chất này là hữu hiệu để điều trị chứng suy giảm nhận thức đi kèm với bệnh Parkinson hoặc bệnh tâm thần phân liệt.



I

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến một số hợp chất 3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl và dược phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh Parkinson là một rối loạn thoái hóa thần kinh, tiến triển, mạn tính, có đặc trưng là số lượng tế bào thần kinh tiết dopamin trong não bị suy giảm. Bệnh Parkinson gây run khi ngồi yên, nghỉ ngơi và đồng thời gây các triệu chứng vận động khác (ví dụ chứng mất vận động và chứng cử động chậm) và các triệu chứng không liên quan đến vận động (ví dụ chứng suy giảm nhận thức, các rối loạn giấc ngủ, và chứng trầm cảm). Liệu pháp điều trị bệnh Parkinson hiện nay là sử dụng các tiền chất dopamin như levodopa, và các chất chủ vận dopamin như pramipexol. Các liệu pháp dùng dopamin tác động trực tiếp này có hiệu quả hạn chế, một phần là do gây suy giảm nhận thức khi dùng liều cao, có nguy cơ gây bệnh động kinh (như quan sát thấy ở động vật gặm nhấm khi dùng một số chất chủ vận D1), và có biểu hiện kháng thuốc. Cho đến nay vẫn rất cần một liệu pháp điều trị bệnh Parkinson an toàn và hiệu quả.

Các chất điều biến dị lập thể là các tác nhân mà làm thay đổi từ xa quá trình tương tác của các phối tử với các thụ thể của chúng bằng cách làm thay đổi môi trường liên kết phối tử. Một ví dụ về kiểu điều biến này là nếu quá trình liên kết của chất điều biến với vị trí dị lập thể (bậc hai) tạo ra sự thay đổi cấu hình protein thụ thể mà được đưa đến vị trí liên kết đồng lập thể (bậc nhất) của phối tử. Hiệu quả của tác động dị lập thể được cho là có lợi khi mà chất điều biến tạo điều kiện thuận lợi cho hoặc tạo khả năng gây tương tác hoặc là bất lợi khi mà nó ức chế tương tác của phối tử với vị trí liên kết đồng lập thể.

Công bố đơn yêu cầu patent châu Âu số EP 330360 bộc lộ một số hợp chất isoquinolin là các chất chủ vận của thụ thể Kappa opioit và dùng làm các thuốc giảm

đau.

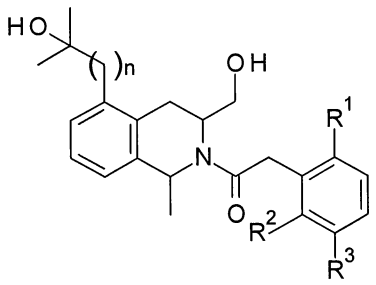
Patent Mỹ số 5236934 bộc lộ một số hợp chất 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin là các chất ức chế thụ thể angiotensin II và dùng để điều trị các rối loạn CNS, gồm cả chứng loạn chức năng nhận thức.

Công bố đơn yêu cầu patent Mỹ số 2006/0287359 bộc lộ một số hợp chất tetrahydroisoquinolin là các chất đối kháng thụ thể estrogen và dùng để điều trị các rối loạn liên quan đến estrogen, gồm cả bệnh ung thư vú.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất một số hợp chất mới là các chất điều biến dương dị lập thể (Positive Allosteric modulator - PAM) đối với thụ thể dopamin 1 (D1) và vì vậy hữu hiệu trong điều trị các tình trạng bệnh lý liên quan đến D1 như bệnh Parkinson và bệnh tâm thần phân liệt, gồm cả việc làm thuyên giảm các triệu chứng đi kèm như chứng suy giảm nhận thức nhẹ ở bệnh Parkinson cũng như chứng suy giảm nhận thức và các triệu chứng bất lợi ở bệnh tâm thần phân liệt. Các hợp chất này cũng hữu hiệu trong điều trị các triệu chứng của bệnh Alzheimer như chứng suy giảm nhận thức, cải thiện các triệu chứng vận động ở bệnh Parkinson khi được sử dụng ở dạng liệu pháp đơn, điều trị chứng trầm cảm và rối loạn tăng động thiếu tập trung (Attention Deficit-Hyperactivity Disorder - ADHD). Các hợp chất mới theo sáng chế có thể là cơ sở để xây dựng một phương thức điều trị khác cho các rối loạn này. Sáng chế còn đề xuất các hợp chất mới ở dạng đồng kết tinh.

Sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I:



I

trong đó,

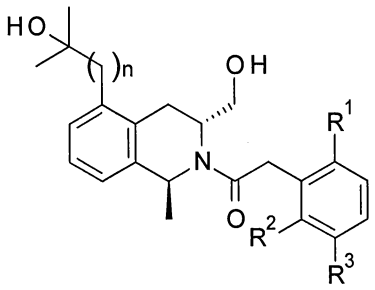
n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là halogen;

R^2 là halogen, H, CN, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl; và

R^3 là H, halogen, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức Ia:



Ia

trong đó,

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là halogen;

R^2 là halogen, H, CN, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl; và

R^3 là H, halogen, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc Ia:

trong đó,

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là halogen;

R^2 là halogen; và

R^3 là H hoặc C1 – C3 alkoxy.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc Ia:

trong đó,

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là Cl, F hoặc Br;

R^2 là Cl, OCH_3, H, F, CN hoặc CH_3; và

R^3 là OCH_3, H, CH_2CH_3, Cl, $OCH(CH_3)_2$, OCH_2CH_3, F, $CH(CH_3)_2$ hoặc CH_3.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức I hoặc Ia:

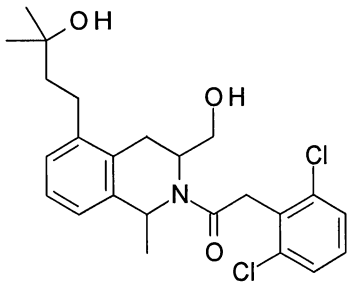
n bằng 0 hoặc 2;

R^1 là Cl;

R^2 là Cl hoặc F; và

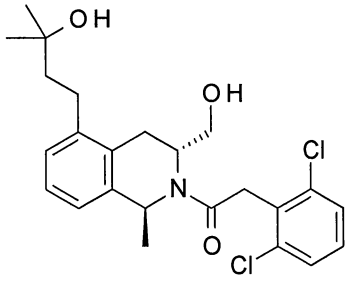
R^3 là H hoặc OCH_3.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức Ib:



Ib.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên là hợp chất có công thức Ic:



Ic.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên là 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic theo tỷ lệ khoảng một trên một.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic ở dạng đồng kết tinh.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic ở dạng đồng kết tinh bền.

Sáng chế còn đề xuất chế phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic ở dạng đồng kết tinh có đặc trưng về phổ nhiễu xạ bột tia X khi sử dụng bức xạ CuKα là có đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ 2θ là 18,2° kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm gồm có 16,0°, 25,4°, và 7,0°; với dung sai đối với góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 độ.

Hợp chất có công thức I được ưu tiên là 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on.

Sáng chế còn đề xuất 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on ở dạng tinh thể có đặc trưng về phổ nhiễu xạ bột tia X khi sử dụng bức xạ CuKα là có đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ 2θ là 14,27° kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm gồm có 15,71°, 18,01°, 18,68°, 22,43°, và 25,08°; với dung sai đối với góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 độ.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức I, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh Parkinson bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu.

Ngoài ra, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị các rối loạn thần kinh nhận thức đi kèm với bệnh Parkinson bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu.

Ngoài ra, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh tâm thần phân liệt bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu.

Ngoài ra, bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị bệnh Alzheimer bao gồm việc cho đối tượng cần điều trị dùng hợp chất có công thức I với lượng hữu hiệu.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị bệnh.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I dùng làm thuốc.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị bệnh Parkinson.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị bệnh tâm thần phân liệt.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức I dùng để điều trị bệnh Alzheimer.

Bản mô tả bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức I để sản xuất thuốc chữa bệnh Parkinson.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa 2(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

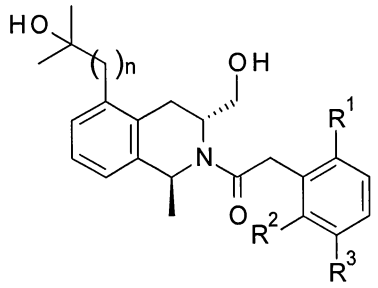
Hợp chất có công thức I có thể được sử dụng kết hợp với các thuốc khác mà được sử dụng trong điều trị/phòng ngừa/ngăn chặn hoặc làm thuyên giảm các bệnh hoặc các tình trạng bệnh lý mà các hợp chất có công thức I hữu dụng, gồm cả bệnh Parkinson và bệnh tâm thần phân liệt. Có thể dùng (các) thuốc khác theo đường và với lượng thường được sử dụng, đồng thời với hoặc lần lượt so với hợp chất có công thức I. Khi hợp chất có công thức I được sử dụng đồng thời với một hoặc nhiều thuốc khác, dược phẩm dạng liều đơn vị chứa các thuốc khác ngoài hợp chất có công thức I là được ưu tiên. Theo đó, các dược phẩm theo sáng chế gồm các dược phẩm chứa cả một hoặc nhiều hoạt chất khác, ngoài hợp chất có công thức I. Ví dụ về các hoạt chất khác có tác dụng điều trị bệnh Parkinson mà có thể được kết hợp với hợp chất có công thức I, dùng riêng rẽ dùng riêng rẽ hoặc trong cùng dược phẩm gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:

(a) các tiền chất dopamin như levodopa; melevodopa, và etilevodopa; và

(b) các chất chủ vận dopamin gồm pramipexol, ropinirol, apomorphin, rotigotin, bromocriptin, cabergolin, và pergolit.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân lập thể. Các phương án theo sáng chế đều gồm tất cả các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, và các hỗn hợp của chúng. Các phương án được ưu tiên là các phương án mà chủ yếu là một chất đồng phân không đối quang. Các phương án được ưu tiên hơn là các phương án mà chủ yếu là một chất đồng phân đối ảnh.

Chất đồng phân không đối quang của hợp chất có công thức I được ưu tiên là hợp chất có công thức Ia:



Ia

trong đó liên kết hình nêm vẽ bằng các nét đứt ····· và liên kết hình nêm ▬ biểu thị chất đồng phân không đối quang có cấu hình trans.

Chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức I hoặc Ia thu được như nêu trong phần ví dụ thực hiện sáng chế, gồm cả hợp chất theo ví dụ 1: 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon là được ưu tiên hơn.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "chất đồng kết tinh" được dùng để chỉ tinh thể rắn đa thành phần gồm hai hợp chất, trong đó sự kết hợp của các hợp chất chủ yếu là nhờ các tương tác hóa học không phải cộng hóa trị và không phải ion như liên kết hydro. Trong lĩnh vực dược phẩm, một chất đồng kết tinh thường bao gồm hợp chất thứ nhất mà là hoạt chất và hợp chất thứ hai mà thường được gọi là hợp chất lạ hoặc chất đồng cấu thành. Có thể phân biệt chất đồng kết tinh với tinh thể muối ở chỗ hợp chất thứ nhất về cơ bản không mang điện hoặc trung hòa. Có thể phân biệt chất đồng kết tinh với tinh thể hydrat hoặc solvat ở chỗ hợp chất lạ có thể là nước hoặc dung môi. Chất đồng kết tinh được ưu tiên là chất đồng kết tinh bền có điểm nóng chảy thích hợp.

Như được sử dụng ở đây, nhóm "halogen" được dùng để chỉ clo, flo, bromo hoặc iodo. Các halogen được ưu tiên là clo và flo.

Như được sử dụng ở đây, nhóm "C1 – C3 alkoxy" được dùng để chỉ metoxy, etoxy, n-propoxy và i-propoxy. C1 – C3 alkoxy được ưu tiên là metoxy.

Như được sử dụng ở đây, nhóm "C1 – C3 alkyl" được dùng để chỉ metyl, etyl, n-propyl và ipropyl. C1 – C3 alkyl được ưu tiên là metyl.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "đối tượng" được dùng để chỉ động vật như động vật có vú và kể cả con người. Người là đối tượng được ưu tiên.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng có thể điều trị bệnh Parkinson bằng cách cho đối tượng đang có các triệu chứng dùng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I. Theo đó, thuật ngữ "điều trị" được dùng để chỉ tất cả các quá trình, trong đó hiệu quả của nó có thể là làm chậm, làm gián đoạn, kìm hãm, kiểm soát, hoặc làm ngừng tiến trình của một rối loạn đang mắc phải và/hoặc các triệu chứng của nó, chứ không phải chỉ được dùng để chỉ một sự loại bỏ hoàn toàn tất cả các triệu chứng.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy rằng có thể điều trị bệnh Parkinson bằng cách cho đối tượng có nguy cơ phát triển các triệu chứng dùng lượng hữu hiệu hợp chất có công thức I và do đó cũng có thể dùng hợp chất này để điều trị dự phòng.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ "lượng hữu hiệu" hợp chất có công thức I được dùng để chỉ một lượng, tức là một liều lượng, mà tạo ra tác dụng điều trị một rối loạn, như bệnh Parkinson được mô tả ở đây. Bác sỹ khám bệnh, được xem là người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, có thể dễ dàng xác định được lượng hữu hiệu bằng cách sử dụng các kỹ thuật thông thường và bằng cách quan sát kết quả thu được từ những ca tương tự. Khi xác định lượng hữu hiệu hoặc liều lượng hợp chất có công thức I, một số yếu tố được cân nhắc, gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, hợp chất có công thức I cụ thể được dùng; các tác nhân khác cũng được dùng, nếu có; loài động vật; thể trạng, tuổi và kích thước của động vật; mức phức tạp hoặc mức nghiêm trọng của rối loạn, như bệnh Parkinson; đáp ứng của chính đối tượng đó; phương thức dùng; các đặc tính sinh khả dụng của chế phẩm được dùng; chế độ liều lượng được áp

dụng; việc sử dụng các biện pháp y học đồng phát khác; và các tình trạng có liên quan khác.

Hợp chất có công thức I có thể được dùng một mình hoặc ở dạng dược phẩm chứa các tá dược, các chất pha loãng và các chất mang dược dụng. Các dược phẩm như vậy và các quy trình bào chế chúng là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này (Xem, ví dụ, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, D.B. Troy, Editor, 21st Edition., Lippincott, Williams & Wilkins, 2006).

Thử nghiệm điều biến dị lập thể có lợi ở thụ thể D1 của người

Các tế bào HEK293 biểu hiện ổn định thụ thể D1 của người được chuẩn bị bằng cách tải nạp gen virut retro sử dụng vectơ pBABE-bleo và hệ virut retro Phoenix. Cho các tế bào này sinh trưởng trong DMEM/F12 (Gibco) có bổ sung 10% huyết thanh bê, 20mM HEPES, 2mM glutamat, và 150µg/ml zeoxin ở 37°C trong 5% CO_2. Khi mức độ hợp lưu khoảng 80%, thu gom các tế bào bằng cách sử dụng 0,25% trypsin/EDTA, huyền phù hóa trong FBS cộng với 8% DMSO, và bảo quản trong nitơ lỏng. Vào ngày thử nghiệm, làm tan băng các tế bào và lại huyền phù hóa trong dung dịch đệm STIM (dung dịch muối cân bằng Hanks có bổ sung 0,1% BSA, 20mM HEPES, 200µM IBMX, và 100µM axit ascorbic). Pha loãng hàng loạt hợp chất thử nghiệm (1:3) trong DMSO và sau đó pha loãng tiếp đến tỷ lệ 1:40 vào dung dịch đệm STIM chứa 2X nồng độ EC_{20} của dopamin. Nồng độ EC_{20} của dopamin là nồng độ làm tăng lượng AMP vòng đến 20% lượng tối đa có thể tạo ra bởi dopamin; trong thử nghiệm này, $Ecmax_{max}$ là 5µM, và EC_{20} nói chung là 12nM. Trộn hai mươi lăm µl dung dịch này với 25µl huyền phù chứa tế bào (1250 tế bào) và phân tán vào mỗi lỗ của các đĩa bằng một nửa có 96 lỗ; nồng độ DMSO cuối là 1,25%. Ủ các đĩa ở 25°C trong 60 phút. Xác định việc tạo cAMP bằng cách dò HTRF (Cisbio™) theo hướng dẫn của nhà sản xuất: cho dung dịch đệm phân giải chứa cryptat kháng cAMP và chất liên hợp D2 (25µl mỗi chất) vào các lỗ, ủ các đĩa này thêm 60-90 phút, và nhận biết sự phát huỳnh quang bằng cách sử dụng thiết bị đọc đĩa EnVision (PerkinElmer™). Chuyển dữ liệu thành nồng độ cAMP bằng cách sử dụng đường cong tiêu chuẩn cAMP, và phân tích EC_{50} tuyệt đối bằng cách sử dụng hàm log không tuyến tính 4 biến số (Abase™ v5.3.1.22). EC_{50} tuyệt đối đối với chất điều biến dị lập thể có lợi được tính là nồng độ tạo ra lượng

cAMP bằng nửa lượng tối đa, trên cơ sở một khoảng trị số từ EC_{20} của dopamin, trị số này xác định đáp ứng tối đa, đến đáp ứng Ec_{max}, được xác định bằng cách bổ sung 5μM dopamin.

Trong thử nghiệm trên, hợp chất được dùng trong thử nghiệm để làm ví dụ có EC_{50} tuyệt đối thấp hơn 300 nM ở thụ thể D1 của người. Hợp chất của Ví dụ 1 có EC_{50} tuyệt đối là 3,66 ± 0,67 nM (SEM; n=9) với đáp ứng tối đa là 83,8 ± 4,4 % ở thụ thể D1 của người. Chất đồng kết tinh của Ví dụ 2 có EC_{50} tuyệt đối là 1,11 ± 0,11 nM (SEM; n=2) ở thụ thể D1 của người. Hợp chất của Ví dụ 3 có EC_{50} tuyệt đối là 11,75 ± 1,27 nM (SEM; n=16) với đáp ứng tối đa là 91,3 ± 2,4 % ở thụ thể D1 của người. Các kết quả này cho thấy rằng các hợp chất có công thức I được thử nghiệm làm ví dụ này là các chất điều biến dị lập thể có lợi đối với thụ thể D1 của người.

Có thể xác định tác dụng chống lại bệnh Parkinson của các hợp chất theo sáng chế bằng cách sử dụng các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này như dùng các mẫu động vật để xác định hoạt động vận động gồm cả các tác động đến hoạt động vận động cơ bản (cho làm quen với điều kiện thử nghiệm) và đến chứng mất vận động do reserpin gây ra ở chuột gắn gen thụ thể dopamin 1 (D1) của người.

Tạo ra chuột gắn gen thụ thể D1 của người

Có thể tạo ra chuột biến đổi gen, trong đó thụ thể dopamin 1 (D1) của chuột được thay thế bằng thụ thể tương ứng của người bằng cách sử dụng các phương pháp thông thường. Ví dụ, các đoạn gen chuột được tạo dòng phụ từ thư viện nhiễm sắc thể nhân tạo của vi khuẩn RP23 và tái tạo dòng thành vectơ hướng đích PGK-neo. Khung đọc mở của chuột được thay thế bằng khung đọc mở của thụ thể D1 của người ở vùng ngoại 2. Đầu dòng của gen đánh dấu chọn lọc neo của vùng ngoại 2 được cải biến phần hông bằng các vị trí frt để sau đó loại bỏ. Việc cải biến phần hông vùng ngoại 2 bởi các vị trí chọn lọc loxP là một phương thức để tạo ra chuột loại bỏ gen D1 bằng cách lai với chuột biểu hiện gen nucleaza cre.

Cho dòng tế bào gốc của phôi C57BL/6 N B6-3 sinh trưởng trên lớp cung cấp dinh dưỡng được làm bất hoạt gián phân của các nguyên bào phôi của chuột trong

DMEM chứa glucoza với nồng độ cao có bổ sung 20% huyết thanh bê và $2x10^6$ đơn vị/lít yếu tố ức chế bệnh bạch cầu. Tạo xung điện mười triệu tế bào gốc của phôi cộng với 30µg vectơ ADN tuyến tính và thực hiện lựa chọn G418 (200µg/ml). Các dòng được phân lập và phân tích bằng phương pháp thấm tách Southern.

Chèn một dòng chứa đoạn xen với kích thước mong muốn vào các túi mầm và chuột thu được được genotyp hóa bằng PCR. Thể khảm đực được lai với thể khảm cái chứa gen nucleaza Flp để loại bỏ gen đánh dấu lựa chọn. Xác định thế hệ con chứa thụ thể D1 của người và không chứa gen đánh dấu lựa chọn bằng PCR. Cho dị hợp tử đực giao phối với chuột cái C57BL/6. Cho thế hệ con đực và cái chứa thụ thể D1 của người giao phối với nhau và xác định các đồng hợp tử bằng PCR. Hành vi và việc sinh sản của các đồng hợp tử là bình thường, và quần tộc được duy trì ở trạng thái đồng hợp tử cho các thế hệ kế tiếp.

Hoạt động vận động cơ bản (cho làm quen với điều kiện thử nghiệm)

Hoạt động vận động được xác định bằng một hệ thống tự động hóa mà theo dõi chuyển động của chuột. Cho chuột có găn gen thụ thể D1 của người vào chuồng và cho làm quen với chuồng trong 60 phút. Trong khoảng thời gian này, chúng giảm di chuyển dần. Sau khi cho dùng hợp chất theo sáng chế, chúng tăng vận động theo liều lượng.

Cụ thể là, những hộp xác định hoạt động vận động được đặt trong các khung hình chữ nhật chiếu các tia hồng ngoại để xác định hoạt động vận động (theo chiều ngang và chiều dọc) gọi là những di chuyển. Hoạt động vận động được ghi nhận trong khoảng thời gian từ 7:30 đến 15:00 giờ.

Chuột được bắt ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị như được nêu trong Bảng 1. Đưa riêng mỗi con chuột vào một hộp xác định hoạt động vận động cho làm quen với điều kiện thử nghiệm trong 60 phút. Sau đó, cho dùng thuốc theo đường miệng và tổng số lần di chuyển được ghi nhận mỗi 10 phút mỗi con trong khoảng thời gian 60 phút. Ở chuột cho điều trị sơ bộ bằng reserpin, thì không có giai đoạn cho làm quen từ trước với điều kiện thử nghiệm. Do đó, ngay sau khi cho dùng thuốc, tổng số lần di chuyển được ghi nhận cho khoảng thời gian 60 phút. Dữ liệu được chuyển từ phần mềm/máy

tính vào bảng tính để phân tích thêm. Thực hiện phân tích thống kê bằng cách sử dụng ANOVA một yếu tố, sau đó phân tích kiểm định sau bằng cách sử dụng Fishers' LSD hoặc Dunnett's test.

Trong thử nghiệm hoạt động vận động cơ bản (cho làm quen với điều kiện thử nghiệm), các hợp chất của Ví dụ 1, 2, 3, 4 và 13 làm chuột tăng vận động theo liều lượng (các Bảng từ 1 đến 5). Điều này cho thấy rằng các hợp chất của Ví dụ 1, 2, 3, 4 và 13 có hiệu quả kích thích vận động ở động vật đã quen với điều kiện thử nghiệm.

Bảng 1

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Tá dược (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin)	Trung bình 542 Sai số chuẩn trung bình 111 % Sai số chuẩn 30
Ví dụ 1 (1 mg/kg)	Trung bình 542 Sai số chuẩn trung bình 52 % Sai số chuẩn 10
Ví dụ 1 (3 mg/kg)	Trung bình 1118 * Sai số chuẩn trung bình 289 % Sai số chuẩn 26
Ví dụ 1 (6 mg/kg)	Trung bình 1818 ** @ Sai số chuẩn trung bình 392 % Sai số chuẩn 22
Ví dụ 1 (10 mg/kg)	Trung bình 3047 *** @ Sai số chuẩn trung bình 306 % Sai số chuẩn 10
Ví dụ 1 (30 mg/kg)	Trung bình 4623 *** @ Sai số chuẩn trung bình 486 % Sai số chuẩn 11
*p<0,05, **p<0,01, ***p<0,001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) @ p<0,01 so với tá dược Thử nghiệm đa so sánh Dunnett ANOVA một yếu tố	

Bảng 2

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Tá dược, n = 8 (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin)	Trung bình 380 Sai số chuẩn trung bình 84 % Sai số chuẩn 22
Ví dụ 2 (3 mg/kg) n = 8	Trung bình 861 ** Sai số chuẩn trung bình 145 % Sai số chuẩn 17
Ví dụ 2 (6 mg/kg) n = 8	Trung bình 1940 ** @ Sai số chuẩn trung bình 456 % Sai số chuẩn 24
Ví dụ 2 (10 mg/kg) n = 8	Trung bình 3539 *** @ Sai số chuẩn trung bình 259 % Sai số chuẩn 7
Ví dụ 2 (20 mg/kg) n = 8	Trung bình 5070 *** @ Sai số chuẩn trung bình 287 % Sai số chuẩn 6
Ví dụ 2 (30 mg/kg) n= 8	Trung bình 4628 *** @ Sai số chuẩn trung bình 374 % Sai số chuẩn 8
**p<0,01, ***p<0,001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) @ p<0,0001 so với tá dược Thử nghiệm đa so sánh Dunnett ANOVA một yếu tố	

Bảng 3

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Tá dược, n = 8 (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin)	Trung bình 347 Sai số chuẩn trung bình 88 % Sai số chuẩn 25
Ví dụ 3 (3 mg/kg) n = 8	Trung bình 927 * Sai số chuẩn trung bình 183 % Sai số chuẩn 20
Ví dụ 3 (6 mg/kg) n = 8	Trung bình 2180 ** @ Sai số chuẩn trung bình 455 % Sai số chuẩn 24

Ví dụ 3 (10 mg/kg) n = 8	Trung bình 2707 *** @ Sai số chuẩn trung bình 414 % Sai số chuẩn 15
Ví dụ 3 (20 mg/kg) n= 8	Trung bình 3698 *** @ Sai số chuẩn trung bình 298 % Sai số chuẩn 8
Ví dụ 3 (30 mg/kg) n= 8	Trung bình 3825 *** @ Sai số chuẩn trung bình 248 % Sai số chuẩn 6
*p<0,01, **p<0,001, ***p<0,0001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) @ p<0,0001 so với tá dược Thử nghiệm đa so sánh Dunnett ANOVA một yếu tố	

Bảng 4

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Tá dược, n = 8 (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin)	Trung bình 394 Sai số chuẩn trung bình 96 % Sai số chuẩn 24
Ví dụ 4 (3 mg/kg) n = 8	Trung bình 546 Sai số chuẩn trung bình 90 % Sai số chuẩn 16
Ví dụ 4 (6 mg/kg) n = 8	Trung bình 665 Sai số chuẩn trung bình 289 % Sai số chuẩn 43
Ví dụ 4 (10 mg/kg) n = 8	Trung bình 2102 * @ Sai số chuẩn trung bình 443 % Sai số chuẩn 21
Ví dụ 4 (20 mg/kg) n = 8	Trung bình 4536 *** @ Sai số chuẩn trung bình 233 % Sai số chuẩn 5
Ví dụ 4 (30 mg/kg) n = 8	Trung bình 6726 *** @ Sai số chuẩn trung bình 610 % Sai số chuẩn 9
*p<0,01, ***p<0,0001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) @ p<0,0001 so với tá dược Thử nghiệm đa so sánh Dunnett ANOVA một yếu tố	

Bảng 5

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động cơ bản (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Tá dược, n = 8 (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin)	Trung bình 305 Sai số chuẩn trung bình 61 % Sai số chuẩn 20
Ví dụ 13 (3 mg/kg) n = 8	Trung bình 745 * Sai số chuẩn trung bình 143 % Sai số chuẩn 19
Ví dụ 13 (6 mg/kg) n = 8	Trung bình 1487 *** @ Sai số chuẩn trung bình 207 % Sai số chuẩn 14
Ví dụ 13 (10 mg/kg) n = 8	Trung bình 3006 *** @ Sai số chuẩn trung bình 377 % Sai số chuẩn 13
Ví dụ 13 (20 mg/kg) n = 8	Trung bình 4900 *** @ Sai số chuẩn trung bình 408 % Sai số chuẩn 8
Ví dụ 13 (30 mg/kg) n = 8	Trung bình 4708 *** @ Sai số chuẩn trung bình 369 % Sai số chuẩn 8
*p<0,01, ***p<0,0001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) @ p<0,0001 so với tá dược Thử nghiệm đa so sánh Dunnett ANOVA một yếu tố	

Làm đảo ngược tình trạng của chứng mất vận động do reserpin gây ra

Reserpin là tác nhân làm suy kiệt catecholamin (làm suy kiệt dopamin và norepinephrin). Sau khoảng thời gian 18-24 giờ, chuột cho dùng reserpin trở nên mất vận động và số lượng hoạt động vận động giảm xuống. Chứng mất vận động do reserpin gây ra được đánh giá bằng cách xác định tác dụng của hợp chất đến hoạt động vận động khoảng 18-24 giờ sau khi cho dùng dưới da liều đơn 0,15, 0,3 mg/kg hoặc 0,6 mg/kg reserpin. Cũng sử dụng dụng cụ được sử dụng để đánh giá hoạt động vận động trường hợp cho làm quen với điều kiện thử nghiệm đối với Ví dụ 1 ở các Bảng 6 và 7. Đối với hợp chất của Ví dụ 3 (như được thể hiện trong Bảng 8), hệ thống theo dõi video Ethovision 8 được sử dụng để đánh giá hoạt động vận động.

Chuột đực được gắn gen thụ thể dopamin D1 của người được chuyển ngẫu nhiên vào các nhóm điều trị. Cho riêng mỗi con chuột vào một trong số các hộp xác định hoạt động vận động. Số lần di chuyển mỗi 10 phút của mỗi con chuột được xác định cho đến 60 phút sau khi cho dùng chất. Theo đó, tác động đối với hành vi rụt rè, thăm dò do reserpin gây ra được xác định trong tổng thời gian 60 phút. Dữ liệu được chuyển từ phần mềm/máy tính vào bảng tính để phân tích thêm. Thực hiện phân tích thống kê bằng cách sử dụng ANOVA một yếu tố, sau đó tiến hành phân tích kiểm định sau bằng cách sử dụng thử nghiệm t.

Trong thử nghiệm trên, hợp chất của Ví dụ 1 đã làm cho tác dụng của reserpin đảo ngược lại và phục hồi vận động ở chuột phụ thuộc vào liều lượng, như xác định được bởi các chùm tia hồng ngoại (các Bảng 6 và 7). Điều này cho thấy rằng hợp chất của Ví dụ 1 có hiệu quả đối với các mẫu bệnh Parkinson *in vivo*.

Bảng 6

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Đối chứng tá dược (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin, không reserpin)	Trung bình 1629 Sai số chuẩn trung bình 188 % Sai số chuẩn 12
Tá dược + reserpin (0,15 mg/kg)	Trung bình 1336 Sai số chuẩn trung bình 191 % Sai số chuẩn 14
Tá dược + reserpin (0,3 mg/kg)	Trung bình 640 Sai số chuẩn trung bình 61 % Sai số chuẩn 9
Ví dụ 1 (10 mg/kg) + Reserpin (0,15 mg/kg)	Trung bình 4623 *** Sai số chuẩn trung bình 486 % Sai số chuẩn 11
Ví dụ 1 (30 mg/kg) + Reserpin (0,15 mg/kg)	Trung bình 6222 *** Sai số chuẩn trung bình 659 % Sai số chuẩn 11
Ví dụ 1 (30 mg/kg) + Reserpin (0,3 mg/kg)	Trung bình 4056 *** Sai số chuẩn trung bình 548 % Sai số chuẩn 13
***p<0,001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) @ p<0,01 so với tá dược Thử nghiệm đa so sánh Dunnett ANOVA một yếu tố	

Bảng 7

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động (Tổng số lần di chuyển trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Đối chứng tá dược, n = 8 (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin, không reserpin)	Trung bình 1545 Sai số chuẩn trung bình 235 % Sai số chuẩn 15
Tá dược + Reserpin (0,3 mg/kg) n = 8	Trung bình 813 @ Sai số chuẩn trung bình 198 % Sai số chuẩn 24
Ví dụ 1 (3 mg/kg) + Reserpin (0,3 mg/kg) n = 8	Trung bình 1107 Sai số chuẩn trung bình 265 % Sai số chuẩn 24
Ví dụ 1 (6 mg/kg) + Reserpin (0,3 mg/kg) n = 8	Trung bình 1740 * Sai số chuẩn trung bình 228 % Sai số chuẩn 13
Ví dụ 1 (10 mg/kg) + Reserpin (0,3 mg/kg) n = 8	Trung bình 3042 * @ Sai số chuẩn trung bình 300 % Sai số chuẩn 10
Ví dụ 1 (30 mg/kg) + Reserpin (0,3 mg/kg) n = 8	Trung bình 4061 * @ Sai số chuẩn trung bình 268 % Sai số chuẩn 7
@p<0,0001 so với tá dược (thử nghiệm t không cặp đôi) *p<0,0001 so với reserpin (thử nghiệm t không cặp đôi)	

Trong thử nghiệm trên, hợp chất của Ví dụ 3 làm đảo ngược tác dụng của reserpin và phục hồi vận động ở chuột phụ thuộc liều lượng, như xác định được bằng cách theo dõi bằng video (Bảng 8). Điều này cho thấy rằng hợp chất của Ví dụ 3 có hiệu quả đối với các mẫu bệnh Parkinson *in vivo*.

Bảng 8

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động (khoảng cách di chuyển trung bình (cm) trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
Đối chứng tá dược, n = 7 (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin, không reserpin)	Trung bình 9553 Sai số chuẩn trung bình 918
tá dược + reserpin (0,6 mg/kg)	Trung bình 4990 #

Hợp chất thử nghiệm	Hoạt động vận động (khoảng cách di chuyển trung bình (cm) trong 60 phút) (Trung bình, Sai số chuẩn trung bình, % Sai số chuẩn)
n = 7	Sai số chuẩn trung bình 271
Ví dụ 3 (3 mg/kg) + Reserpin (0,6 mg/kg) N = 8	Trung bình 10243 ** Sai số chuẩn trung bình 1351
Ví dụ 3 (10 mg/kg) + Reserpin (0,6 mg/kg) n = 8	Trung bình 22341 *** Sai số chuẩn trung bình 2013
Ví dụ 3 (30 mg/kg) + Reserpin (0,6 mg/kg) n = 7	Trung bình 26513 *** Sai số chuẩn trung bình 3359
**p<0,01, ***p<0,001 so với reserpin-tá dược #p<0,05, so với tá dược-tá dược	

Tác động ngoại bào của axetylcholin đến vỏ não trước trán

Axetylcholin (Acetylcholine - Ach) là chất truyền thần kinh não quan trọng đối với những chức năng nhận thức bậc cao. Ở bệnh Alzheimer, có sự thoái hóa các vùng vỏ não mà đóng vai trò quan trọng đối với chức năng ghi nhớ như vùng dưới đồi đi kèm với suy giảm các tế bào thần kinh tiết axetylcholin. Donepezil (Aricept®) là chất ức chế axetylcholin esteraza mà làm tăng lượng axetylcholin trong não và có bằng chứng lâm sàng là tăng cường được nhận thức. Đã thấy rằng chất chủ vận dopamin D1 có thể điều biến quá trình giải phóng axetylcholin và hiệu quả nhận thức ở các mẫu động vật. Các hợp chất làm tăng lượng Ach ngoại bào ở vùng dưới đồi của chuột gắn gen thụ thể D1 của người di chuyển tự do (humanized dopamine D1 receptor knock-in - hD1KI) được cho là hữu dụng trong điều trị chứng loạn chức năng nhận thức đi kèm với bệnh Alzheimer.

Quy trình thử nghiệm

Các que dò vi thẩm tách được cấy ghép cố định có gây mê bằng isofluran vào vùng dưới đồi bụng (hippocampus - HPC) của chuột hD1 KI đực (Charles River, U.K). Các tọa độ cấy ghép từ thóp trước là: AP -3,1; LM +2,8; DV -4,5 mm.

Ngày hôm sau, động vật được truyền dịch CSF nhân tạo (chứa NaCl (141 mM), KCl (5 mM), $MgCl_2$ (0,8 mM) và $CaCl_2$ (1,5 mM)). Sau giai đoạn rửa 90 phút, thu

gom các mẫu chất thẩm tách cứ mối 20 phút. Sau hai giờ, truyền cho động vật qua đường miệng tá dược (20% hydroxypropyl betaxyclodextrin) hoặc hợp chất thử nghiệm, và thu gom các mẫu trong 3 giờ tiếp theo. Tất cả các mẫu được làm đông khô ngay trên đá khô và bảo quản ở -80°C để phân tích lượng chất dẫn truyền thần kinh và các sản phẩm chuyển hóa.

Phân tích mẫu

Bổ sung vào mỗi mẫu chất thẩm tách (29 µL): 20µL dung dịch đệm (1M Bis-Tris, độ pH = 10), 20 µL dung dịch chuẩn được đơteri hóa, được trộn và 260µl 0,1% trọng lượng/thể tích dansyl clorua (trong axeton). Khuấy tạo xoáy các mẫu này và gia nhiệt ở 65°C trong 30 phút, sau đó làm khô bằng N_2 và tái huyền phù hóa trong 40µl dung dịch với tỷ lệ ACN:nước là 50:50 (thể tích/thể tích) (chứa 10mM amoni format và 0,06% axit formic). Sau đó, các mẫu được quay ly tâm ở tốc độ 13000 vòng/phút (rpm) trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh và hút bằng pipet 35 µl vào các lọ nhỏ 03-FIVR; tiêm10 µl vào LC-MS/MS sử dụng thiết bị lấy mẫu tự động CTC PAL HTC-xt.

Thực hiện tách bằng sắc ký các mẫu được dansyl hóa (gồm cả các mẫu thuốc tiêu chuẩn) theo một gradien có sử dụng các bơm kép Shimadzu LC-20AD XR và 2,6 µm Phenomenex Kinetex, cột XB-C18 HPLC. Pha động A gồm có axetonitril/nước với tỷ lệ 5%:95% (thể tích/thể tích), 2 mM amoni format và 0,06% axit formic, và pha động B, axetonitril/nước với tỷ lệ 95%: 5% (thể tích/thể tích), 2 mM amoni format và 0,06% axit formic.

AB Sciex API5500 được vận hành theo hai giai đoạn, giai đoạn 1, chế độ TIS dương để nhận biết axetylcholin (Ach), và giai đoạn 2 với các chế độ TIS dương và âm.

Xử lý dữ liệu

Dữ liệu được biểu thị ở dạng phần trăm của giai đoạn đối chứng được tiêm trước - thu được bằng cách lấy trung bình ba mẫu trước khi dùng thuốc (= 100%) và biểu thị các trị số ở dạng phần trăm của trị số này. Thực hiện các phân tích thống kê

bằng cách sử dụng RM/Fit (ANOVA có xác định lặp lại), để so sánh đáp ứng giữa các nhóm điều trị. Trị số xác suất p <0,05 được xem là có ý nghĩa thống kê.

Kết quả:

Đáp ứng Ach được tính toán bằng cách xác định diện tích dưới đường cong (Area Under the Curve - AUC), ứng với đường chuẩn của đối chứng không được tiêm trước, cho mỗi trường hợp dùng thuốc trong khoảng thời gian hai giờ sau khi dùng thuốc. Sau đó, phân tích dữ liệu bằng ANOVA (Oneway; JMP v9), sau đó bằng thử nghiệm t hậu định.

Việc dùng hợp chất của Ví dụ 4 với liều lượng 30 mg/kg trong màng bụng hoặc chất ức chế axetylcholin esteraza donepezil với liều lượng 1 mg/kg, trong màng bụng, làm tăng đáng kể ý nghĩa thống kê so với đối chứng tá dược đối với tác động ngoại bào của Ach (Bảng 9). Điều này chứng tỏ rằng hợp chất của Ví dụ 4 có hiệu quả ở mẫu bệnh Alzheimer *in vivo*.

Bảng 9

Tác dụng của hợp chất của Ví dụ 4 (30 mg/kg, trong màng bụng) hoặc Donepezil (1 mg/kg, trong màng bụng) đến đáp ứng Ach ở vùng dưới đồi của chuột hD1 KI

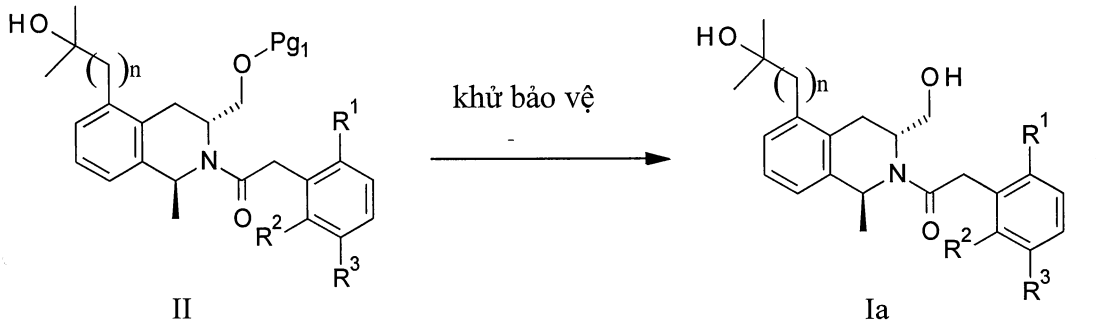
Hợp chất thử nghiệm	Đáp ứng AUC ± Sai số chuẩn trung bình (2 giờ)
Tá dược	681 ± 51
Ví dụ 4	1794 ± 476 ##
Donepezil	1472 ± 120 #
# P<0,05, ## P<0,01 ngược với tá dược; *** P < 0,0001 ngược với tá dược, Donepezil và hợp chất của Ví dụ 4 (n=3-4 mỗi nhóm)	

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các hợp chất có công thức I, gồm cả các hợp chất có công thức Ia, Ib, và Ic, có thể được điều chế theo các quy trình đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật hóa học hoặc theo quy trình mới được mô tả ở đây. Quy trình điều chế hợp chất có công thức I và các hợp chất trung gian mới dùng để điều chế hợp chất có công thức I cũng là dấu hiệu bổ sung của sáng chế và và được minh họa bởi các quy trình dưới đây.

Nói chung, hợp chất có công thức Ia, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2 có thể được điều chế từ hợp chất có công thức II, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2 và Pg1 là nhóm bảo vệ hydroxyl thích hợp (Sơ đồ 1). Pg1 được ưu tiên gồm tert-butyl(dimetyl)silyl và tert-butyl(diphenyl)silyl. Cụ thể là, cho hợp chất có công thức II, trong đó Pg1 là tert-butyl(dimetyl)silyl phản ứng với tetrabutylamoni florua trong dung môi như tetrahydrofuran để tạo ra hợp chất có công thức Ia.

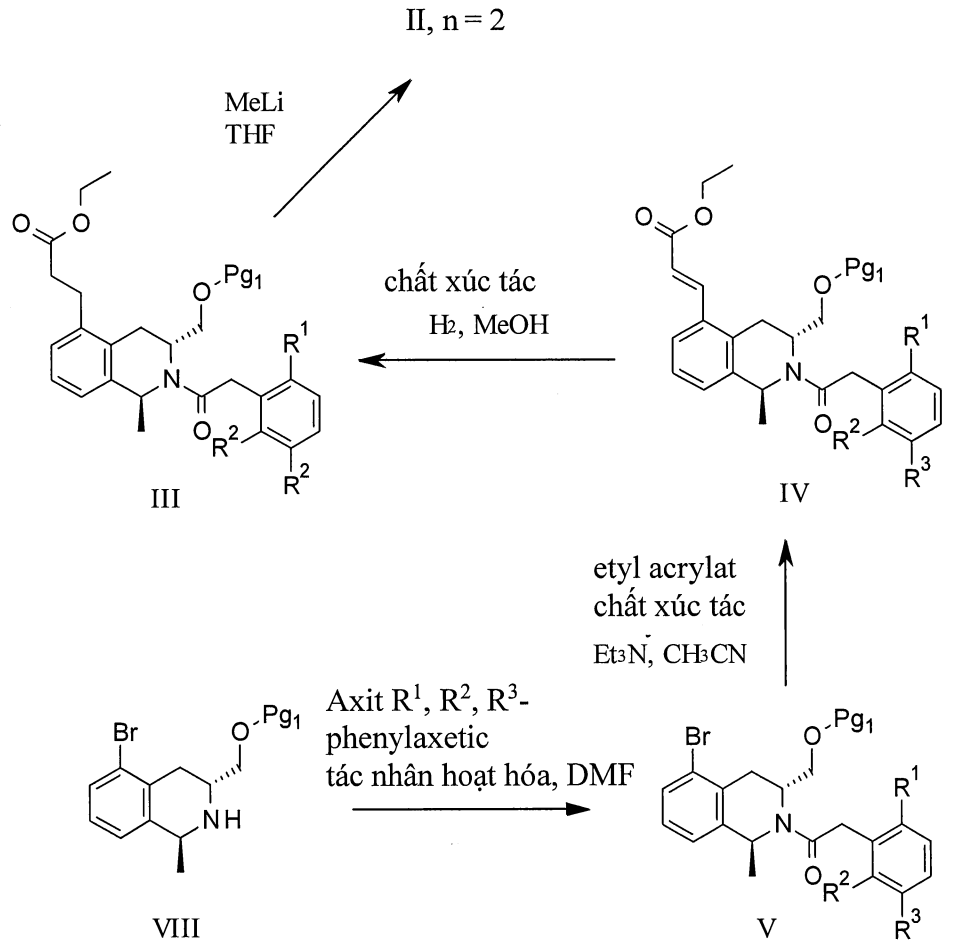
Sơ đồ 1



II Ia

Hợp chất có công thức II, trong đó n là 2 và Pg1 là tertbutyl(dimetyl)silyl có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức III phản ứng với metyl lithi trong dung môi thích hợp (Sơ đồ 2). Tetrahydrofuran là một trong những dung môi thích hợp. Hợp chất có công thức III, trong đó Pg1 là tertbutyl(dimetyl)silyl có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức IV phản ứng với hydro với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp thích hợp như 1,1'-bis(di-i-propylphosphino)feroxen(1,5-xyclooctadien)rodi(I) tetrafloborat. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như metanol. Hợp chất có công thức IV, trong đó Pg1 là tertbutyl(dimetyl)silyl có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức V phản ứng với etyl acrylat với sự có mặt của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp cho phản ứng kết hợp như palađi axetat, phối tử như tri-o-tolylphosphin và bazơ như trietylamin. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như axetonitril. Hợp chất có công thức V có thể được điều chế bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức VIII bằng axit R^1, R^2, R^3-phenylaxetic thích hợp với sự có mặt của tác nhân hoạt hóa như benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat và bazơ như trietyl amin. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như dimetyl formamit.

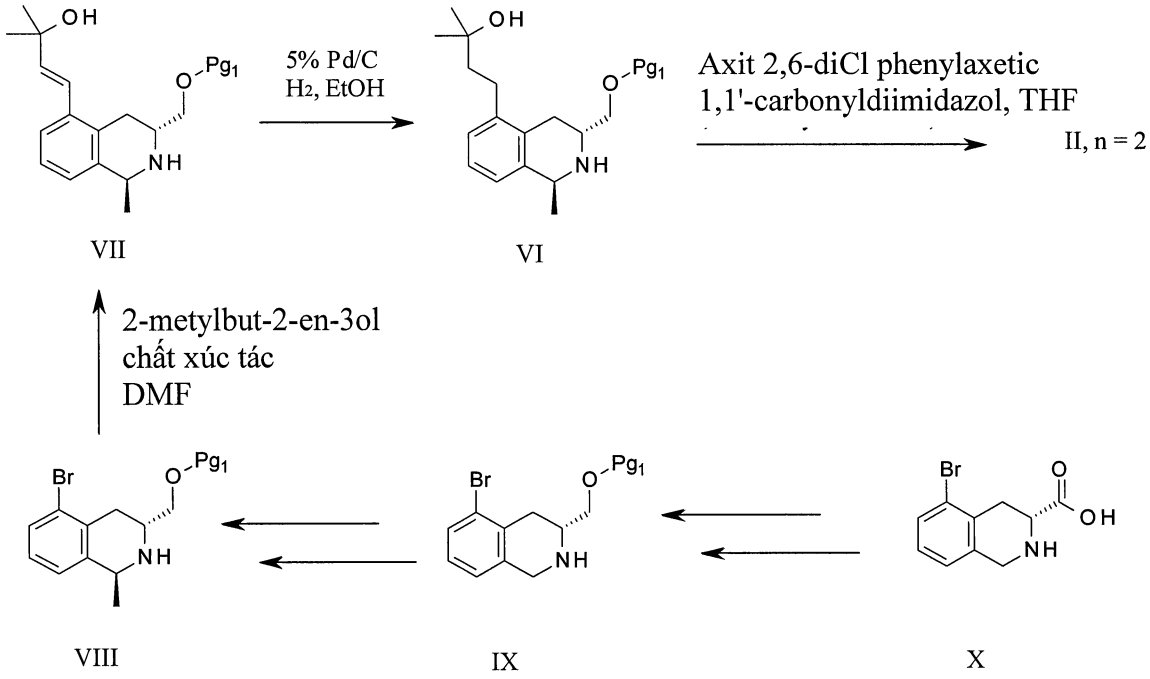
Sơ đồ 2



Theo cách khác, hợp chất có công thức II có thể được điều chế từ hợp chất có công thức VI, trong đó Pg1 là nhóm bảo vệ hydroxyl thích hợp (Sơ đồ 3). Pg1 được ưu tiên gồm tert-butyl(dimetyl)silyl và tert-butyl(diphenyl)silyl. Cụ thể là, cho hợp chất có công thức VI, trong đó Pg1 là tert-butyl(dimetyl)silyl axyl hóa bằng axit 2,6-diclophenylaxetic với sự có mặt của tác nhân hoạt hóa như 1,1'-carbonyldiimidazol để tạo ra hợp chất có công thức II. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như tetrahydrofuran. Hợp chất có công thức VI có thể được điều chế bằng cách khử hợp chất có công thức VII bằng hydro với sự có mặt của chất xúc tác như paladi. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như etanol. Hợp chất có công thức VII có thể được điều chế bằng cách tạo phản ứng kết hợp hợp chất có công thức VIII với 2-metylbut-3-en-2-ol với sự có mặt của chất xúc tác như paladi axetat, phối tử như 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl và bazơ như kali cacbonat. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như dimetylformamit. Hợp chất có công

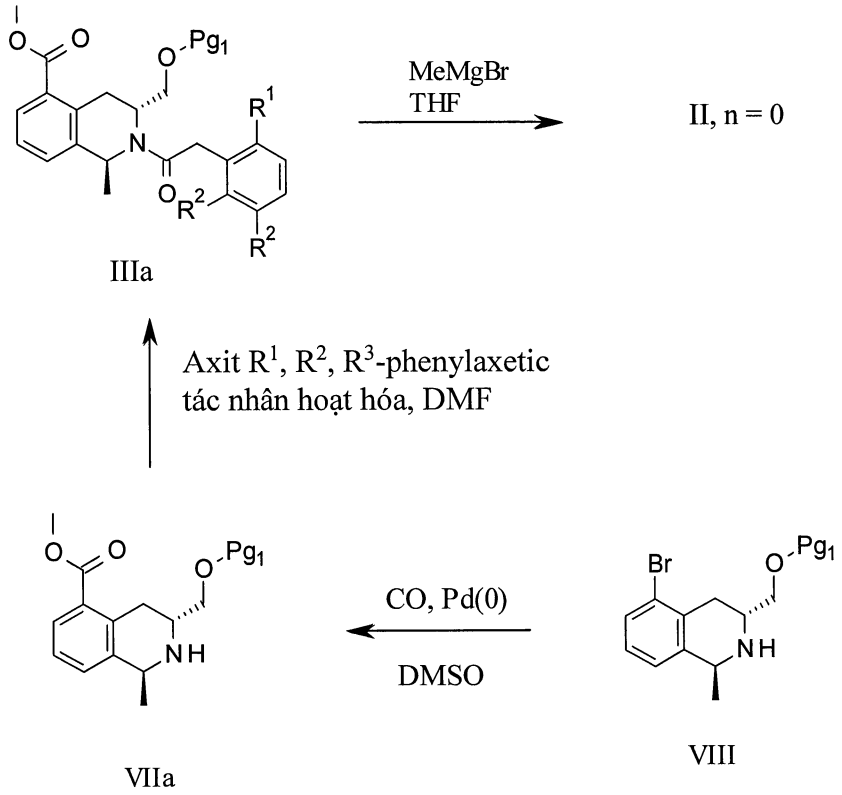
thức VIII có thể được điều chế theo quy trình đa bước từ hợp chất có công thức X qua hợp chất trung gian có công thức IX, hợp chất này là đã biết trong lĩnh vực hóa học, hoặc bằng quy trình được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế. Hợp chất có công thức X có thể được điều chế như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

Sơ đồ 3



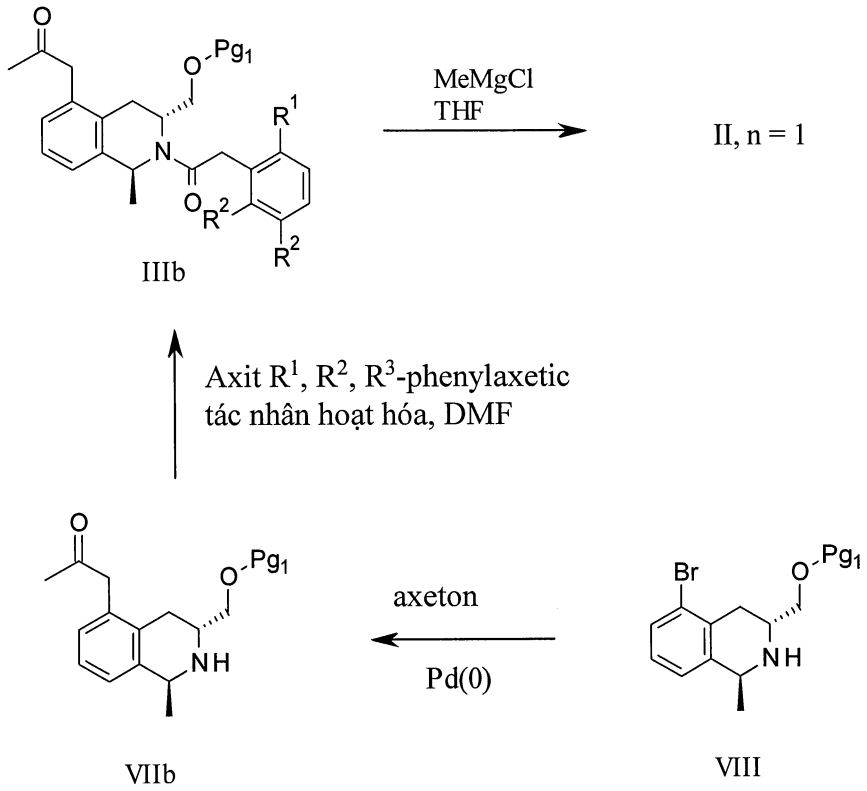
Hợp chất có công thức II, trong đó n bằng 0 và Pg1 là tertbutyl(dimetyl)silyl có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức IIIa phản ứng với metyl magie bromua trong dung môi thích hợp (Sơ đồ 4). Hợp chất có công thức IIIa có thể được điều chế bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức VIIa bằng axit R^1, R^2, R^3 - phenylaxetic thích hợp với sự có mặt của tác nhân hoạt hóa như benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat và bazơ như trietyl amin. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như dimetyl formamit. Hợp chất có công thức VIIa có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với cacbon monoxit và metanol với sự có mặt của chất xúc tác paladi (0).

Sơ đồ 4



Hợp chất có công thức II, trong đó n là 1 và Pg1 là tertbutyl(dimetyl)silyl có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức IIIb phản ứng với metyl magie clorua trong dung môi thích hợp (Sơ đồ 5). Hợp chất có công thức IIIb có thể được điều chế bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức VIIb bằng axit R^1, R^2, R^3 - phenylaxetic thích hợp với sự có mặt của tác nhân hoạt hóa như benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat và bazơ như trietyl amin. Tốt hơn nếu phản ứng được thực hiện trong dung môi như dimetyl formamit. Hợp chất có công thức VIIb có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với axeton với sự có mặt của chất xúc tác paladi (0) và phối tử như được mô tả trong phần Ví dụ thực hiện sáng chế.

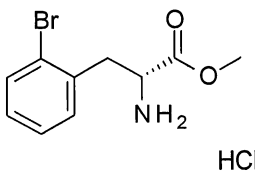
Sơ đồ 5



Như được sử dụng ở đây, "DMSO" được dùng để chỉ dimetylsulfoxit; "Tris" được dùng để chỉ trishydroxymetylaminometan; "DTT" được dùng để chỉ dithiothreitol; "HEC" được dùng để chỉ hydroxyetyl xenluloza; "DMEM" được dùng để chỉ môi trường tăng trưởng Dulbecco's Modified Eagle's Medium; "MS" được dùng để chỉ phổ khối; và "HEPS" được dùng để chỉ axit 4-(2-hydroxyetyl)-1-piperazinetansulfonic.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 1

Tổng hợp metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua.



Hòa tan 2-bromo-D-phenylalanin (22,4 g, 91,8 mmol) vào trong metanol (459 mL). Bổ sung axetyl clorua (65,3 mL, 917,7 mmol) vào ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy

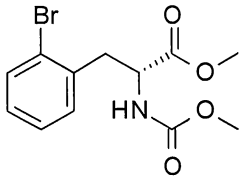
trong 36 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27,2 g, 92,3 mmol). MS (m/z): 258 (M+1).

Quy trình khác để tổng hợp metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua.

Cho axetyl clorua (562,79 g, 7,17 mol) vào metanol (10,00 L) ở 0°C trong bình phản ứng thích hợp. Gia nhiệt hỗn hợp đến 17,5°C và khuấy. Sau 30 phút, cho 2-bromo-D-phenylalanin (500,00 g, 2,05 mol) và gia nhiệt hồi lưu. Sau 4 giờ, làm lạnh xuống 20°C và loại bỏ dung môi bằng áp suất thấp, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (589 g, 1,96 mol) ở dạng chất rắn màu trắng nhạt. MS (m/z): 258(M-Cl (^{79}Br)), 260(M-Cl (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 2

Tổng hợp metyl 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat.



Hòa tan metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua (27,2 g, 92,3 mmol) vào trong diclometan (923 mL) và nước (185 mL). Bổ sung natri bicacbonat (31,0 g, 369,4 mmol) và metyl clorofomat (7,86 mL, 101,6 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp trong 2,5 giờ. Pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 10-75%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (29,1 g, 92,1 mmol). MS (m/z): 316 (M+1).

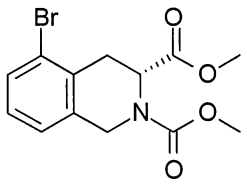
Quy trình khác để tổng hợp metyl 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat.

Cho nước (2,94 L) và natri hydro cacbonat (648,25 g, 7,64 mol) vào metyl 2-bromo-D-phenylalaninat hydroclorua (580 g, 1,91 mol) trong diclometan (9,86 L) ở 10°C trong bình phản ứng thích hợp. Sau 5 phút, bổ sung metyl clorofomat (198,53 g, 2,10 mol) và khuấy hỗn hợp ở 20°C. Sau 3 giờ, bổ sung nước (2,5 L) và tách các lớp. Chiết phần chứa nước bằng diclometan, làm khô các phần chiết hữu cơ thu gom được

trên natri sulfat và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (556 g, 1,74 mol). MS (m/z): 315,8 (M+1 (^{79}Br)), 317,8 (M+1 (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 3

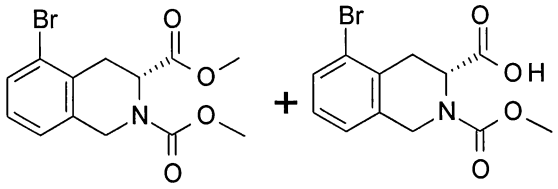
Tổng hợp dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat.



Khuấy hỗn hợp metyl 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat (29,1 g, 92,10 mmol) và paraformaldehyt (9,13 g, 101,3 mmol) trong axit axetic băng (115 mL, 2,01 mol) và axit sulfuric đậm đặc (38,4 mL, 719,9 mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Phân bố vào nước và etyl axetat. Tách các lớp và chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat và làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-40%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (27,6 g, 84,0 mmol). MS (m/z): 328 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 3a

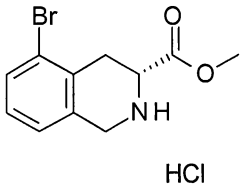
Tổng hợp dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat và axit (3R)-5-bromo-2-metoxycarbonyl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-3-carboxylic.



Cho 2-bromo-N-(metoxycarbonyl)-D-phenylalaninat (572 g, 1,81 mol) và paraformaldehyt (205,86 g, 2,17 mol) vào axit axetic (4,29 L) ở 10°C trong bình phản ứng thích hợp. Sau 10 phút, từ từ bổ sung axit sulfuric đậm đặc (2,63 kg, 26,83 mol) và sau đó khuấy ở 35°C. Sau 12 giờ, làm lạnh xuống 15°C và bổ sung nước (7,5 L) và etyl axetat (6 L). Tách các lớp và chiết lại phần chứa nước bằng etyl axetat (2,5 L).

Làm khô các phần chiết hữu cơ thu gom được trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hỗn hợp gồm các hợp chất nêu ở tiêu đề này và axit axetic (640 g, 1,69 mol). Phổ khối (m/z): 3a: 327,95 (M+1 (^{79}Br)), 330,05 (M+1 (^{81}Br)). 3b: 314 (M+1 (^{79}Br)), 315,95 (M+1 (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 4

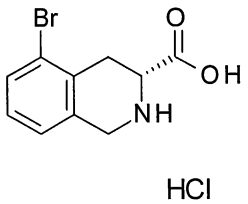


Tổng hợp metyl (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat hydroclorua.

Hòa tan dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat (27,55 g, 84,0 mmol) trong axit clohydric 5N (330,6 mL, 1,65 mol) và gia nhiệt hồi lưu trong ba ngày. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được chất rắn màu trắng. Rửa chất rắn này bằng dietyl ete và làm khô bằng áp suất chân không ở 40°C qua đêm, thu được axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorua (1:1) (20,8 g, 71,1 mmol). Cho axetyl clorua (50,6 mL, 711,0 mmol) vào hỗn hợp có nhiệt độ 0°C của axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorua (1:1) (20,8 g, 71,1 mmol) trong metanol (474 mL). Làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 36 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và làm khô, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (21,9 g, 71,4 mmol). MS (m/z): 270 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 5

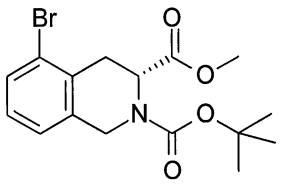
Tổng hợp axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorua.



Cho nước (1,3 L) và axit clohydric 36,5% (9,07 kg, 90,81 mol) vào hỗn hợp dimetyl (3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat và axit (3R)-5-bromo-2-metoxycarbonyl-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-3-carboxylic (Hợp chất của Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 3a) (520 g, 1,27 mol) trong bình phản ứng thích hợp và khuấy hỗn hợp ở 95°C. Sau 12 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C và khuấy trong 15 phút. Lọc hỗn hợp và làm khô chất rắn bằng áp suất chân không ở 40°C, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (332 g, 1,13 mol). MS (m/z): 256,1 (M-Cl (^{79}Br)), 258 (M-Cl (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 6

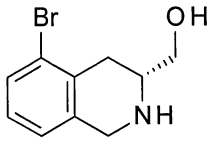
Tổng hợp 2-tert-butyl-3-metyl-(3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat.



Hòa tan metyl (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylat hydroclorua (21,0 g, 68,5 mmol) trong 1,4-dioxan (685 mL). Bổ sung dung dịch natri bicacbonat bão hòa (685 mL, 17,5 mol) và di-tert-butyldicacbonat (29,9 g, 137,0 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp hai pha này trong 90 phút. chiết bằng etyl axetat. Làm khô etyl axetat trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-50%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (19,5 g, 52,7 mmol). MS (m/z): 270 (M-tBOC+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 7

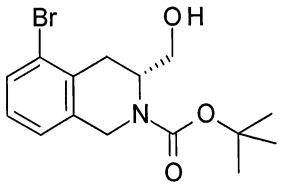
Tổng hợp [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol.



Cho lithi nhôm hydrua (2 L, 2,00 mol, 1M trong THF) vào axit (3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-carboxylic hydroclorua (325,4 g, 1,11 mol) trong tetrahydrofuran (4,88 L) ở -35°C trong bình phản ứng thích hợp, sau đó làm ấm đến 25°C trong 60 phút và khuấy. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống -5°C, sau đó bổ sung nước (76 mL), natri hydroxit trong nước với lượng 15% trọng lượng/trọng lượng (76 mL) và nước (228 mL). Gia nhiệt hỗn hợp đến 25°C, bổ sung magie sulfat khan (750 g) và khuấy. Lọc hỗn hợp và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một chất rắn. Cho diclometan (690 mL) vào chất rắn này và tạo huyền phù đặc trong 30 phút trước khi lọc, thu được một chất rắn. Làm khô chất rắn này bằng áp suất chân không ở 35°C, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (148,9 g, 0,55 mol). MS (m/z): 242 (M+1 (^{79}Br)), 244 (M+1 (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 8

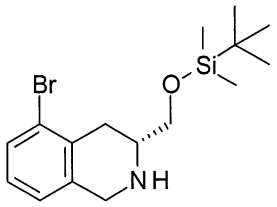
Tổng hợp tert-butyl (3R)-5-bromo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-carboxylat.



Cho metanol (10,1 mL, 248,5 mmol) và lithi borohydrua (99,4 mL, 198,8 mmol, 2 M trong THF) vào dung dịch 2-tert-butyl-3-metyl-(3R)-5-bromo-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2,3-dicarboxylat (18,4 g, 49,7 mmol) trong tetrahydrofuran (497 mL) ở nhiệt độ trong phòng trên bể nước. Khuấy trong 40 phút và chấm dứt phản ứng bằng nước. Chiết bằng etyl axetat. Làm khô các dịch chiết etyl axetat trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-80%). Làm khô bằng áp suất có độ chân không cao qua đêm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn màu trắng (19,1 g, 55,8 mmol). MS (m/z): 286 (M-tBu+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 9

Tổng hợp (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.



Cho axit trifloaxetic (75,5 mL, 998,3 mmol) vào dung dịch tert-butyl (3R)-5-bromo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-carboxylat (15,5 g, 45,3 mmol) trong diclometan (226 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 30 phút và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Làm khô bằng áp suất chân không, thu được [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol; axit 2,2,2-trifloaxetic ở dạng chất rắn ướt. Hòa tan [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol; axit 2,2,2-trifloaxetic trong diclometan (753 mL). Bổ sung 1*H*-imidazol (51,3 g, 753 mmol), *N*,*N*-Dimetyl-4-pyridinamin (460 mg, 3,77 mmol), và t-butyldimetylclosilan (13,6 g, 90,4 mmol). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Kết hợp với sản phẩm thô thu được từ quy trình về cơ bản giống với quy trình này nhưng dùng 19,4 mmol tert-butyl (3R)-5-bromo-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-carboxylat. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-40%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (14,3 g, 40,1 mmol). MS (m/z): 356 (M+1).

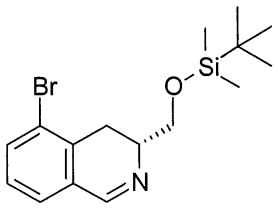
Quy trình khác để tổng hợp (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.

Cho tert-butyldimetylclosilan (193,7 g, 1,29 mol) vào hỗn hợp [(3R)-5-bromo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metanol (148,9 g, 0,58 mol), 1*H*-imidazol (202,9 g, 2,92 mol), 4-dimetylaminopyridin (0,72 g, 5,84 mmol) và N,N-dimetylformamit (1,04 L) trong diclometan (2,61 L) ở 20°C và khuấy trong bình phản ứng thích hợp. Sau 3 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C và bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong

nước (1,3 L). Chiết phần chứa nước với diclometan và rửa các phần chiết hữu cơ thu gom được bằng nước muối (2 x 2L), làm khô trên natri sulfat khan và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Hòa tan cặn này trong metyl tert-butyl ete (1,5 L) và rửa bằng nước muối (2 x 1 L). Pha loãng pha hữu cơ bằng toluen (5 L) và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Cho toluen (2,6 L) vào phần cặn và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (210 g, 0,53 mol). MS (m/z). 356 (M+1 (^{79}Br)), 358 (M+1 (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 10

Tổng hợp (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3,4-dihydroisoquinolin.



Hòa tan (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (4,2 g, 11,8 mmol) trong dietyl ete (118 mL). Bổ sung N-closuxinimit (2,36 g, 17,7 mmol). Khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong kali hydroxit (42,0 mL, 30,3 mmol, 5% trong MeOH) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Rót vào nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-100%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,40 g, 9,59 mmol). MS (m/z): 354 (M+1).

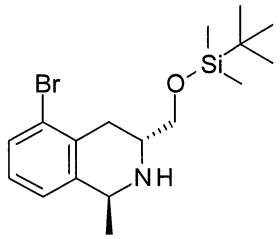
Quy trình khác để tổng hợp (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3,4 dihydroisoquinolin.

Cho N-closuxinimit (106,7 g, 0,79 mol) vào dung dịch (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (220 g, 0,52 mol) trong tetrahydrofuran (3,85 L) ở 20°C trong bình phản ứng thích hợp và khuấy. Sau 30 phút,

cô đặc hỗn hợp bằng áp suất thấp và hòa tan các cặn trong dung dịch kali hydroxit trong metanol với lượng 5% trọng lượng/trọng lượng (2,2 L, 1,69 mol) và khuấy ở 20°C. Sau 30 phút, cho hỗn hợp vào nước (3 L) và chiết ba lần bằng diclometan (3 x1 L). Làm khô các phần chiết hữu cơ thu gom được trên magie sulfat khan và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (210 g, 0,50 mol). MS (m/z): 354 (M+1 (^{79}Br)), 356 (M+1 (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 11

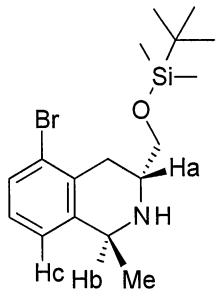
Tổng hợp (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.



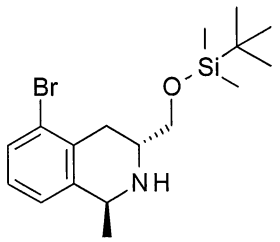
Hòa tan (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3,4 dihydroisoquinolin (3,4 g, 9,59 mmol) trong dietyl ete (160 mL). Làm lạnh xuống -78 °C trên bể chứa đá khô – axeton. Bổ sung nhỏ giọt metylmagie clorua (26,9 mL, 80,6 mmol, 3M trong THF). Từ từ làm ấm hỗn hợp phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Từ từ chấm dứt phản ứng bằng dung dịch amoni clorua bão hòa. Chiết bằng diclometan và làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Kết hợp với sản phẩm thô thu được từ quy trình về cơ bản giống với quy trình trên nhưng sử dụng 1,73 mmol (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3,4 dihydroisoquinolin. Tinh chế các phần cặn thu gom được bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-65%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,78 g, 10,2 mmol). MS (m/z): 370 (M+1).

Cấu hình tương đối của hợp chất (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin được xác định bởi phổ NMR sử dụng các quy trình NOE một chiều (1D-NOESY). Việc kích thích chọn lọc nhóm metyl ở 1,30 ppm tạo ra hiệu ứng NOE đối với Ha ở 3,11 ppm. Hiệu

ứng NOE này chỉ nhất quán với cấu hình mà metyl và Ha nằm cùng phía của vòng (chất đồng phân *trans*) bởi vì ở chất đồng phân *cis*, các proton metyl ở quá xa so với Ha nên không tạo ra hiệu ứng NOE. Vì theo lý thuyết hóa học, vị trí 3 có cấu hình R, nên theo lý thuyết hóa học, vị trí 1 cần phải là S.



Quy trình khác để tổng hợp (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin.

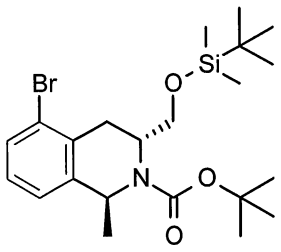


Cho metylmagie clorua (0,66 L, 1,99 mol, 3M trong THF) vào dung dịch (3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-3,4 dihydroisoquinolin (93,5 g, 0,24 mol) trong dietyl ete (2,8 L) ở -65°C trong bình phản ứng thích hợp. Sau đó, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 20°C trong 2 giờ và khuấy. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 0°C và chấm dứt phản ứng bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (2,5 L) và chiết bằng etyl axetat (2,5 L) và lọc hỗn hợp. Rửa các phần chiết hữu cơ thu gom được bằng nước muối (1 L), làm khô trên magie sulfat khan và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu thô và là dạng dầu. Kết hợp dầu này với các sản phẩm thô thu được bằng cách tiến hành các quy trình phản ứng về cơ bản giống với quy trình này nhưng sử dụng 48 mmol và 229 mmol [(3R)-5-bromo-3,4-dihydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan và tinh chế chúng bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat trong hexan (gradien: 5-

65% etyl axetat), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (151 g, 0,41 mol). MS (m/z): 370,1 (M+1 (^{79}Br)), 372,1 (M+1 (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 12

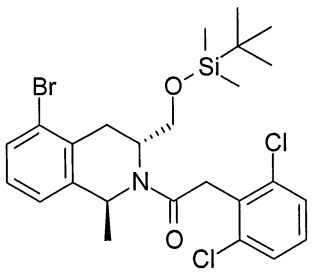
Tổng hợp tert-butyl (1S,3R)-5-bromo-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat.



Cho di-tert-butyl dicacbonat (1,23 g, 5,54 mmol) vào dung dịch [(1S,3R)-5-bromo-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metoxy-tert-butyl-dimetyl-silan (2,01 g, 5,43 mmol) trong diclometan (15 mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan cặn thu được trong diclometan và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 0-4%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (2,54 g, 5,40 mmol). MS (m/z): 370,2, 372,2 (M-BOC+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 13

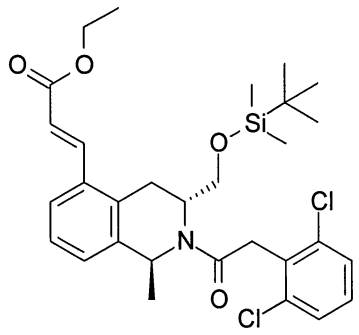
Tổng hợp 1-[(1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon.



Cho benzotriazol-1-yl-oxytripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (7,97 g, 15,3 mmol) vào hỗn hợp (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (3,78 g, 10,2 mmol) và axit 2,6-diclophenylaxetic (2,30 g, 11,2 mmol) trong dimetylformamit (51,0 mL). Bổ sung trietylamin (2,13 mL, 15,3 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng 3 giờ. Pha loãng bằng nước và chiết bằng diclometan. Làm khô các dịch chiết diclometan trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-50%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,70 g, 8,43 mmol). MS (m/z): 556 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 14

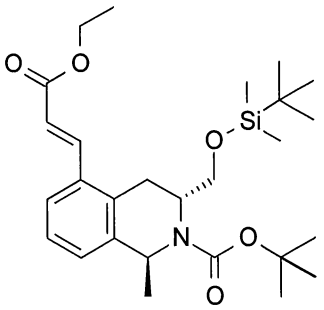
Tổng hợp etyl (2E)-3-{(1S,3R)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-[(2,6-diclophenyl)axetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}prop-2-enoat.



Sục tạo bóng khí nitơ vào axetonitril. Cho tri-o-tolylphosphin (72,3 mg, 0,23 mmol), paladi (II) axetat (11,8 mg, 0,052 mmol) và axetonitril (0,96 mL) trong bình phản ứng vi sóng. Khuấy trong 10 phút. Bổ sung etyl acrylat (0,31 mL, 2,88 mmol). Bổ sung 1-[(1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon (0,54 g, 0,96 mmol). Bổ sung trietylamin (0,40 mL, 2,88 mmol) và khuấy mạnh. Thổi khí nitơ vào bề mặt của hỗn hợp phản ứng. Đậy bình phản ứng và gia nhiệt đến 160°C trong 35 phút bằng vi sóng. Làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và pha loãng bằng etyl axetat. Lọc chất kết tủa tạo ra và rửa bằng etyl axetat. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp, thu được một dầu màu nâu. Kết hợp sản phẩm này với sản phẩm thô thu được bằng cách thực hiện quy trình phản ứng về cơ bản giống quy trình này nhưng sử dụng 0,27 mmol 1-[(1S,3R)-5-

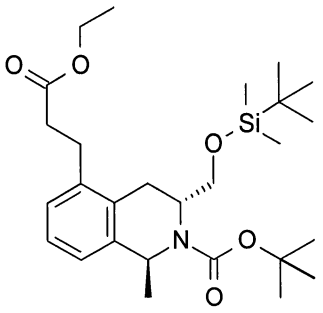
bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon. Tinh chế các phần cặn gom được bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradient: 0-10%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (0,54 g, 0,93 mmol). MS (m/z): 576 (M+1).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 14.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên hóa học	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
15	tert-butyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-[(E)-3-etoxy-3-oxo-prop-1-enyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat		MS (m/z): 390,2 (M-BOC+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 16

Tổng hợp tert-butyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-etoxy-3-oxo-propyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat.

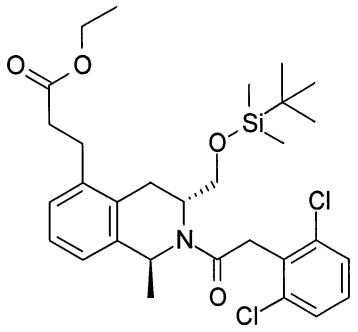


Cho paladi 10% trên cacbon (0,09 g) vào bình phản ứng Parr 100 ml. Đuổi khí bằng nitơ. Bổ sung etanol (5 mL) để làm ướt chất xúc tác. Bổ sung tert-butyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-[(E)-3-etoxy-3-oxo-prop-1-enyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (330 mg, 0,67 mmol) ở dạng dung dịch trong

etanol (15 mL). Đậy bình và đuổi khí bằng nitơ. Đuổi khí trong bình phản ứng bằng hydro và tạo áp suất hydro đến 414 kPa. Lắc ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Cho thoát khí và mở bình. Lọc hỗn hợp phản ứng. Cô đặc dịch lọc bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 0-10%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu trong không màu (252 mg, 0,51 mmol). MS (m/z): 392,2 (M-BOC+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 17

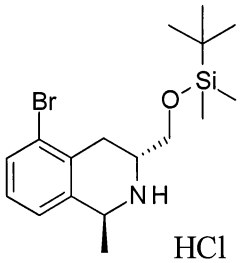
Tổng hợp etyl 3-{(1S,3R)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-[(2,6-diclophenyl)axetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}propanoat.



Cho 1,1'-bis(di-i-propylphosphino)feroxen(1,5-xyclooctadien)rodi(I) tetrafloborat (7 mg, 0,010 mmol) vào nồi hấp Parr 85 ml có gắn cánh khuấy và lọc thủy tinh trong thùng làm khô. Bổ sung etyl (2E)-3-{(1S,3R)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-2-[(2,6-diclophenyl)axetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl}prop-2-enoat (133 mg, 0,23 mmol) ở dạng dung dịch trong metanol khan (5 mL). Đậy nồi hấp và lấy ra khỏi thùng làm khô. Đuổi khí trong bình phản ứng bằng hydro và tạo áp suất hydro đến 690 kPa. Khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cho thoát khí và mở bình. Cô đặc hỗn hợp phản ứng bằng áp suất thấp. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 25% metyl t-butyl ete:hexan, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu trong không màu (121 mg, 0,21 mmol). MS (m/z): 578 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 18

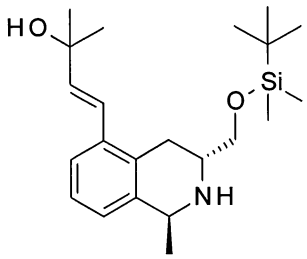
Tổng hợp (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua.



Cho hydro clorua (267,24 g, 1,02 mol, 4M trong 1,4-dioxan) vào (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (419 g, 1,02 mol) trong isopropyl axetat (4,19 L) ở 10°C và khuấy trong 15 phút trong bình phản ứng thích hợp. Lọc hỗn hợp và rửa bánh lọc bằng isopropyl axetat (2,5 L), làm khô trên lọc trong 30 phút, sau đó cho vào tủ sấy có áp suất chân không ở 40°C trong 16 giờ, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (380 g, 0,89 mol). MS (m/z): 370 (M-Cl (^{79}Br)), 372 (M-Cl (^{81}Br)).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 19

Tổng hợp (E)-4-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-but-3-en-2-ol.

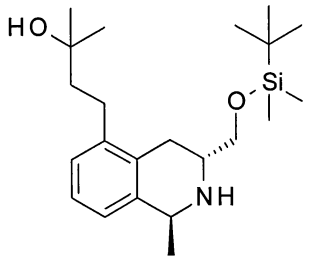


Cho (1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (310 g, 723,83 mmol) và 2-metylbut-3-en-2-ol (508,95 g, 5,79 mol) vào N,N-dimetylformamit (1,08 L) trong bình phản ứng thích hợp và đuổi khí bằng cách sục tạo bọt khí nitơ vào dung dịch trong 10 phút. Bổ sung kali cacbonat (315,12 g, 2,28 mol), 2-dixyclohexylphosphino-2′,6′-dimetoxybiphenyl

(15,32 g, 36,19 mmol) và paladi (II) axetat (8,29 g, 36,19 mmol) và đuổi ký bằng cách sục tạo bọt khí nitơ vào hỗn hợp trong 15 phút, sau đó gia nhiệt đến 125°C. Sau 16 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 20°C và pha loãng bằng etyl axetat (1,5L) và nước (2,5 L). Rửa lớp etyl axetat bằng nước muối (2,5 L), sau đó làm khô trên natri sulfat và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-50% etyl axetat trong isohexan, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (193 g, 459,1 mmol). MS (m/z): 376 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 20

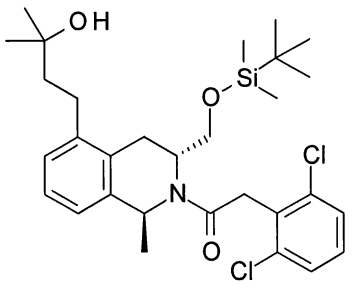
Tổng hợp 4-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol.



Cho dung dịch (E)-4-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-but-3-en-2-ol (68 g, 168,83 mmol) trong etanol (816 mL) vào bình hydro hóa chịu áp suất cao và bổ sung paladi 5% trên than hoạt tính (35,83 g, 16,84 mmol) vào. Đuổi khí làm sạch bình bằng khí hydro, tạo áp suất hydro đến 470 kPa và khuấy ở 25°C. Sau 16 giờ, cho thoát khi khỏi bình và lọc hỗn hợp phản ứng qua đất diatomit. Rửa đất diatomit bằng etyl axetat và cô đặc dịch rửa bằng áp suất thấp, thu được một dầu. Hòa tan dầu này trong etyl axetat (1 L) và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (64 g, 161 mmol). MS (m/z): 378,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 21

Tổng hợp 1-[(1S,3R)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon.



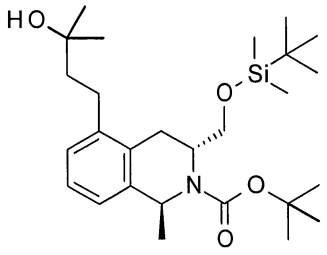
Hòa tan 4-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol (0,21 g, 0,36 mmol) trong THF (2,0 mL). Làm lạnh bằng bể đá khô – axeton. Từ từ bổ sung metyl lithi (0,67 mL, 1,07 mmol, 1,6 M trong dietyl ete) và khuấy trên bể đá khô - axeton trong 4 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa (2 mL). Lấy bể đá khô - axeton ra và để hỗn hợp ấm đến nhiệt độ trong phòng. Chiết bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat; rửa bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được dầu trong không màu. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradient: 0-30%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu trong không màu (0,16 g, 0,29 mmol). MS (m/z): 564 (M+1).

Quy trình khác để tổng hợp 1-[(1S,3R)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon.

Cho 1,1'-carbonyldiimidazol (112,9 g, 682,36 mmol) vào hỗn hợp axit 2,6-diclophenylaxetic (173,09 g, 818,83 mmol) trong tetrahydrofuran (1,63 L) trong bình phản ứng thích hợp và khuấy ở 25°C. Sau 1 giờ, cho dung dịch 4-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol (217 g, 545,89 mmol) trong tetrahydrofuran (1,63 L) vào hỗn hợp phản ứng, gia nhiệt hỗn hợp đến 45°C và khuấy. Sau 24 giờ, làm lạnh hỗn hợp xuống 20°C, loại bỏ 2 L tetrahydrofuran bằng cách Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng các cặn thu được bằng etyl axetat (2,5 L). Rửa dung dịch etyl axetat bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (1,5 L), natri hydroxit 1M trong nước (1 L), nước (1 L) và nước muối (1,5 L). Làm khô các lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và Cô

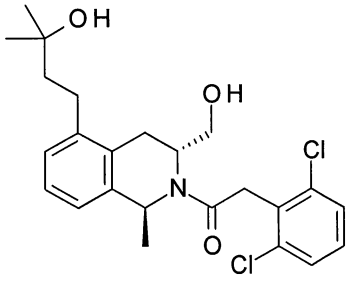
đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (376 g, 532,70 mmol). MS (m/z): 564,2(M+1 (^{35}Cl)), 566,2 (M+1 (^{37}Cl)).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 21.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên hóa học	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
22	tert-butyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat		MS (m/z): 478,2 (M+1).

Ví dụ 1

Tổng hợp 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon.



Hòa tan 1-[(1S,3R)-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon (0,16 g, 0,28 mmol) trong THF (2,8 mL). Bổ sung tetrabutylamoni florua (0,30 mL, 0,30 mmol, 1M trong THF). Khuấy trong 40 phút. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat; rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl

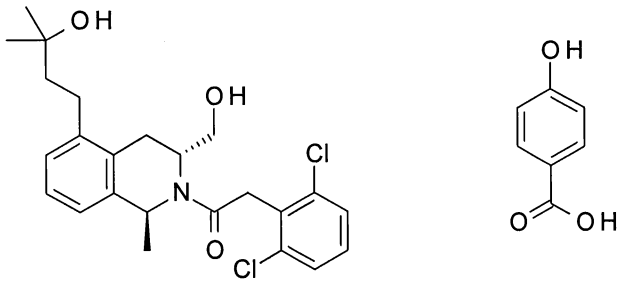
axetat:hexan (gradien: 0-60%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (0,12 g, 0,26 mmol). MS (m/z): 450 (M+1).

Quy trình khác để tổng hợp 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon.

Cho tetra-n-butylamoni florua (651,71 mL, 651,71 mmol, 1M trong THF) vào dung dịch 1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon (400 g, 566,71 mmol) trong tetrahydrofuran (4 L) ở 5°C trong bình phản ứng thích hợp. Gia nhiệt hỗn hợp đến 20°C và khuấy. Sau 3 giờ, loại bỏ 3L tetrahydrofuran ra bằng cách Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm và pha loãng các cặn bằng etyl axetat (2,5 L). Rửa các lớp hữu cơ bằng dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (2 L), nước (2 L) và nước muối (2 x 2 L). Làm khô dung dịch etyl axetat trên natri sulfat khan và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một dầu. Hòa tan dầu này trong 2-propanol (2,5 L) và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một dầu. Tinh chế bằng SFC bất đối xứng sử dụng cột AS-H (50 x 250mm, cỡ hạt 5 micron) rửa giải bằng 80 % cacbon dioxit siêu tới hạn và 20% dung dịch dietylmetylamin 0,2% trong rượu isopropylic ở 280 g/phút, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (182,8 g, 389,62 mmol). MS (m/z): 450,2 (M+1 (^{35}Cl)), 452,2 (M+1 (^{37}Cl)). Độ quay quang: $[\alpha]_D^{20}$ 39,4° (c = 0,95, MeOH).

Ví dụ 2

Đồng kết tinh 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic.



Cho hợp chất 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon (402,56 mg) và axit 4-hydroxybenzoic (144,7 mg) vào lọ nhỏ 40 mL có cánh khuấy. Cho nước (39 mL) vào đến đầy. Mẫu được khuấy ở 1200 vòng/phút (rpm) ở 50°C (chế độ hoạt động của đĩa khuấy). Nhỏ giọt dầu silic quanh đáy lọ phản ứng để đảm bảo sự trao đổi nhiệt tốt với đĩa nóng. Huyền phù đậm đặc màu trắng này tạo ra các khoanh chất rắn màu trắng nhạt. Sau một giờ tạo huyền phù đặc, đưa nhiệt kế vào thành lọ phản ứng thấy đạt 40,5°C, và mẫu lại biến đổi thành dạng huyền phù đặc đồng thể dạng chất rắn màu trắng sáng. Sau khi tạo huyền phù đặc qua đêm, mẫu có dạng huyền phù đặc dạng chất rắng màu trắng bông. Nhiệt kế cho thấy nhiệt độ là 43,1°C. Từ kính hiển vi phân cực ánh sáng, thấy là khúc xạ kép hoàn toàn. Chất rắn màu trắng sáng được tách ra bằng cách lọc chân không và làm khô tại chỗ bằng dòng không khí trong 10 phút. Đặt mẫu vào tủ sấy có áp suất chân không và nhiệt độ 75°C trong hai giờ, thu được hỗn hợp nêu ở tiêu đề này ở dạng tinh thể rắn màu trắng (484 mg, hiệu suất 94,9%).

Điểm bắt đầu nóng chảy = 160,0°C (phân tích nhiệt vi sai).

Nhiễu xạ bột tia X

Thu được các nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tia X (X-ray diffraction - XRD) của các chất rắn dạng tinh thể bằng máy nhiễu xạ bột tia X Bruker D4 Endeavor, có nguồn CuKa λ = 0,154060 nm (1,54060 Å) và cảm biến Vantec, vận hành ở 35 kV và 50 mA. Mẫu được quét trong khoảng góc nhiễu xạ 2θ từ 4 đến 40°, với bước góc nhiễu xạ 2θ là 0,009° và tốc độ quét là 0,5 giây/bước, và độ phân kỳ là 0,6 mm, bộ chống tán xạ cố định 5,28, và khe cảm biến 9,5 mm. Bột khô được đưa vào thiết bị chứa mẫu điện tử và tạo bề mặt trơn bằng cách sử dụng con trượt thủy tinh. Tiến hành tạo các nhiễu xạ đồ ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ ẩm tương đối. Đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học là đối với một dạng tinh thể nào đó, thì cường độ tương đối của các đỉnh nhiễu xạ có thể thay đổi do sự định hướng được ưu tiên có nguyên nhân từ các yếu tố như yếu tố hình thái tinh thể hoặc yếu tố ngoại dạng tinh thể. Khi xuất hiện tác động của sự định hướng được ưu tiên, thì cường độ đỉnh bị thay đổi, nhưng các vị trí đỉnh có tính đặc trưng dạng đa hình là không thay đổi. Ngoài ra, cũng đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học là đối với một dạng tinh thể nào đó thì các vị trí đỉnh góc có thể thay đổi

một chút. Ví dụ, các vị trí đỉnh có thể bị dịch chuyển do biến đổi của nhiệt độ hoặc độ ẩm, là môi trường phân tích mẫu, của sự dịch chuyển mẫu, hoặc của sự có mặt hay không có mặt của chất nội chuẩn. Trong trường hợp này, sai khác vị trí đỉnh về góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 thì sẽ tính đến khả năng do các biến đổi nêu trên mà không ảnh hưởng đến việc xác định một cách rõ ràng dạng tinh thể được phân tích. Có thể khẳng định một dạng tinh thể dựa trên tổ hợp duy nhất các đỉnh có tính phân biệt (theo đơn vị ° của góc nhiễu xạ 2θ), thường là các đỉnh nổi trội hơn hẳn. (United States Pharmacopeia #35, National Formulary #30, Chapter <941>, pages 427-432, 2012). Các nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tinh thể, được tạo ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ ẩm tương đối, được điều chỉnh theo chất liệu tham chiếu tiêu chuẩn NBS 675 (mica) có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ là 8,853 và 26,774 độ.

Xác định đặc trưng cho mẫu đã được chuẩn bị sơ bộ của chất đồng kết tinh của hợp chất của Ví dụ 2 bằng nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tia X sử dụng nguồn phát xạ CuKa thấy có các đỉnh nhiễu xạ (các trị số 2θ) như được nêu trong Bảng 3 dưới đây, và cụ thể là có các đỉnh ở 18,2 kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm gồm có 16,0, 25,4, và 7,0; với dung sai đối với góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 độ.

Bảng 3

	Ví dụ 2	
Đỉnh	Góc (°, 2θ) +/- 0,2°	Cường độ tương đối (% của đỉnh có cường độ lớn nhất)
1	7,0	74,00
2	15,0	53,70
3	16,0	87,60
4	17,4	66,20
5	18,2	100,00
6	19,7	63,00
7	20,2	54,80
8	21,0	63,60
9	23,4	29,40
10	25,4	74,20

Quy trình khác để điều chế chất đồng kết tinh 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic.

Cho 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon (2,00 g, 1,00 đương lượng; 4,44 mmol) vào lọ phản ứng nhỏ 20 mL. Bổ sung axeton (4 mL) trong khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch trong được tạo ra. Cho axit 4-hydroxybenzoic (0,756 g; 1,23 đương lượng; 5,47 mmol) vào trong khi đang khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù loãng được tạo ra, sau đó tạo ra huyền phù đặc. Gia nhiệt hỗn hợp trên tấm nóng đến 60°C. Cho các phần phân ước 1ml axeton in 1 mL vào cho đến khi thấy huyền phù được trộn đều ở 60°C. Tổng lượng axeton được bổ sung là 9,00 mL (122,43 mmol, 7,11 g). Giữ nhiệt độ ở khoảng 60°C trong vài giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống nhiệt độ trong phòng và đưa vào tủ lạnh để thu hồi dễ hơn. Thu gom chất rắn thu được bằng cách lọc chân không, rửa bằng 2 mL axeton và làm khô trong tủ sấy chân không qua đêm ở 40°C để tạo ra hỗn hợp nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn tinh thể màu trắng. Phân tích HPLC cho thấy tỷ lệ mol của 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon trên axit 4-hydroxybenzoic trong chất đồng kết tinh là một trên một.

Phân tích HPLC

Cột: Agilent ZORBAX Bonus-RP, rửa giải nhanh, 4,6x75mm, 3,5µ

Nhiệt độ cột: 30°C

Thể tích bơm: 2 µL

Cảm biến: UV

2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon (Ví dụ 1) @ 219nm

axit 4-hydroxybenzoic @ 256nm

Tốc độ dòng: 1,5 mL/phút

Pha động: A) TFA 0,1% trong nước

B) TFA 0,1% trong axetonitril

Bảng gradien

Thời gian, phút	%A	%B
0	95	5
9,5	23	77
12,1	23	77
13,0	5	95
16,0	5	95
16,1	95	5
20,0	95	5

Tỷ lệ tương đối

Hợp chất	Trọng lượng phân tử	Kết quả theo lý thuyết đối với tỷ lệ 1 trên 1	Kết quả thử nghiệm thực tế (n=3)
Ví dụ 1	450,4	76,5 %	81,06% ± 0,15%
Axit 4-hydroxy-benzoic	138,1	23,5%	23,74% ± 0,20%

Quy trình khác nữa để điều chế chất đồng kết tinh 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic.

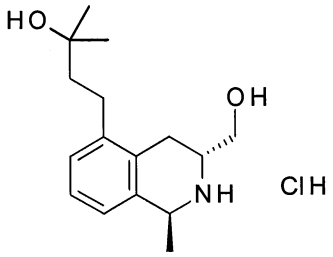
Tạo huyền phù đặc các hợp chất 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon (45,06 g, 0,1 mol) và axit 4-hydroxybenzoic (14,5 g, 1,05 đương lượng mol) ở 23°C trong rượu isopropylic:heptan với tỷ lệ là 53:47 (236 mL, 4 thể tích) và gia

nhiệt đến 65°C. Tạo mầm kết tinh cho dung dịch thu được bằng các đồng tinh thể 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic (553 mg, 1,0% trọng lượng mầm) và khuấy ở 65°C trong 30 phút. Bổ sung heptan (943 mL, 16 thể tích) ở 65°C trong 4,6 giờ. Khuấy huyền phù đặc thu được ở 65°C trong 30 phút tiếp theo, làm lạnh xuống 23°C trong 2 giờ, khuấy qua đêm ở 23°C, và lọc bằng chân không. Rửa các chất rắn sản phẩm bằng rượu isopropylic:heptan có tỷ lệ 10:90 (2 x 50 mL) và heptan (50 mL), sau đó làm khô bằng tủ sấy chân không ở 40°C trong 2 giờ, thu được hỗn hợp nêu ở tiêu đề này ở dạng tinh thể màu trắng (51,3 g, hiệu suất 86,3% trọng lượng).

Điểm bắt đầu nóng chảy = 162,2°C (phân tích nhiệt vi sai).

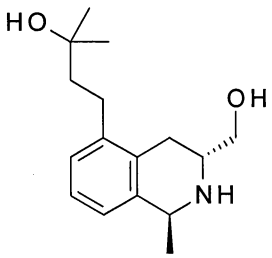
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 23

Tổng hợp 4-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol hydroclorua.



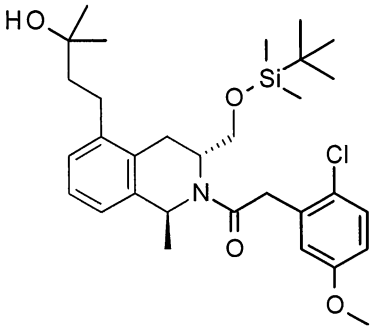
Hòa tan tert-butyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (161 mg, 0,34 mmol) trong etyl axetat (962 µL). Làm lạnh trên bể đá. Bổ sung hydro clorua (843 µL, 3,37 mmol, 4M trong dioxan) và khuấy trên bể đá này trong 4 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan sản phẩm thu được trong etanol và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (100 mg, 0,34 mmol). MS (m/z): 264,2 (M+1).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 23.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên hóa học	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
24	4-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol		MS (m/z): 264,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 25

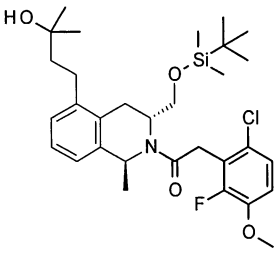
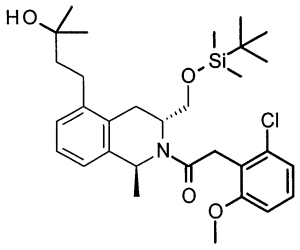
Tổng hợp 1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2-clo-5-metoxy-phenyl)etanon.



Hòa tan 4-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol (0,36 g, 0,95 mol trong diclometan (9,5 mL). Bổ sung diisopropyletylamin (499 µL, 2,86 mmol). Bổ sung axit 2-(2-clo-5-metoxy-phenyl)axetic (229,5 mg, 1,14 mmol). Bổ sung *O*-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-*N, N, N', N'*-tetrametyluroni hexaflophosphat (561 mg, 1,40 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một dầu màu nâu. Tinh chế phần cặn bằng sắc

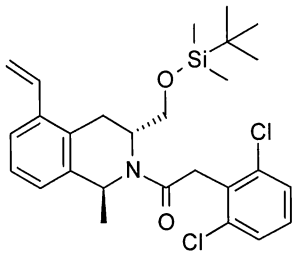
ký silicagel, rửa giải bằng axeton:hexan (gradien: 0-20%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu đục (0,46 g, 0,82 mmol). MS (m/z): 560,2 (M+1).

Điều chế được các hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày ở Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 25.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên hóa học	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
26	1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(6-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)etanon		MS (m/z): 577,8 (M+1).
27	1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2-clo-6-metoxy-phenyl)etanon		MS (m/z): 560,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 28

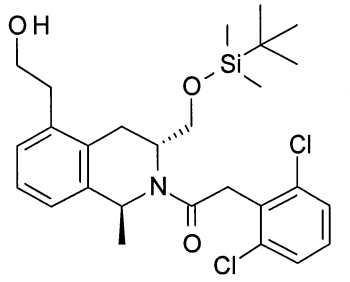
Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-vinyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on.



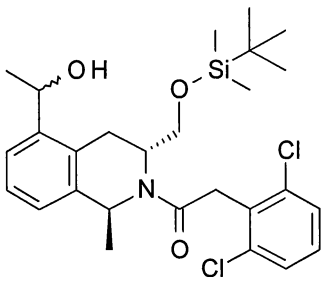
Hòa tan 1-[(1S,3R)-5-bromo-3-({[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]-2-(2,6-diclophenyl)etanon (300 mg, 0,54 mmol) và dibutyl este của axit vinylboronic (0,24 mL, 1,08 mmol) trong 1,4-dioxan (5,4 mL). Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 trong nước (2,7 mL, 2M trong nước). Đuổi khí bằng nitơ trong 10 phút. Bổ sung bis(triphenylphosphin)palađi(II) clorua (76 mg, 0,11 mmol). Gia nhiệt đến 80°C. Khuấy trong 2 giờ. Bổ sung nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-80%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (220 mg, 0,44 mmol). MS (m/z): 504 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 29

Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(1-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) và 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on.



và

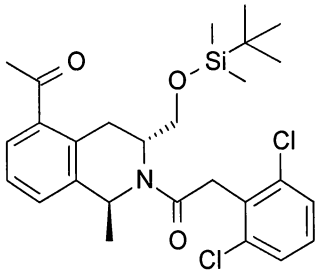


Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-vinyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (477 mg, 0,95 mmol) trong THF (9,5 mL). Làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung BH_3 (1,9 mL, 1,89 mmol, 1M trong THF). Khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung NaOH (3,8 mL, 3 M trong nước) và H_2O_2 (0,58 mL, 30% trọng lượng/trọng lượng trong nước). Khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký

silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-60%), thu được 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(1-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang) ở dạng bọt màu trắng (92 mg, 0,19 mmol). MS (m/z): 522 (M+1); và 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on ở dạng bọt màu trắng (254 mg, 0,49 mmol). MS (m/z): 522 (M+1).

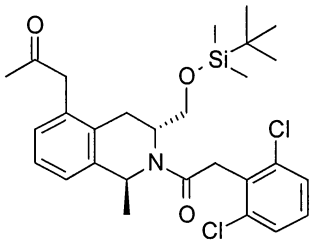
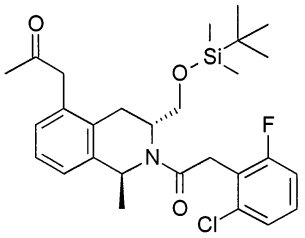
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 30

Tổng hợp 1-((1S,3R)-5-axetyl-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on.



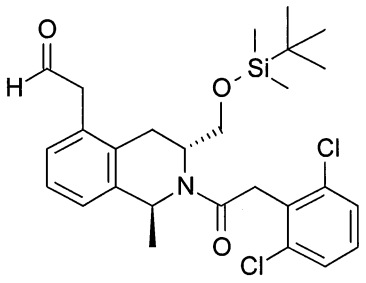
Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(1-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (92 mg, 176 µmol, hỗn hợp của hai chất đồng phân không đối quang) trong CH_2Cl_2 (1,8 mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (92 mg, 1,1mmol) và 3,3,3-triaxetoxy-3-iodophtalit (90 mg, 211 µmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 40 phút. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-60%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (0,068 g, 130 µmol). MS (m/z): 522 (M+1).

Điều chế được các hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày ở Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 30.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
31	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-(2-(2,6-diclophenyl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)propan-2-on		MS (m/z): 534,2 (M+1).
32	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-(2-(2-clo-6-flophenyl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)propan-2-on		MS (m/z): 518,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 33

Tổng hợp 2-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-(2-(2,6-diclophenyl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)axetaldehyt.

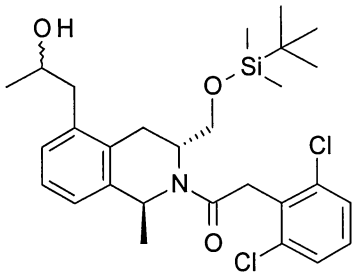


Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (160 mg, 0,31 mmol) trong CH_2Cl_2 (3,1 mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (160 mg, 1,90 mmol) và 3,3,3-triaxetoxy-3-iodophtalit (156 mg, 0,37 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 40

phút. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 5-60%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (140 mg, 0,27 mmol). MS (m/z): 520,2 (M+1).

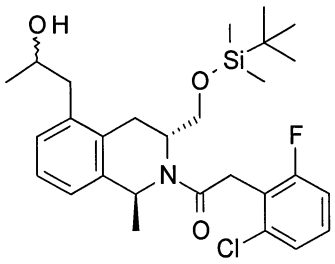
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 34

Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxypropyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang).



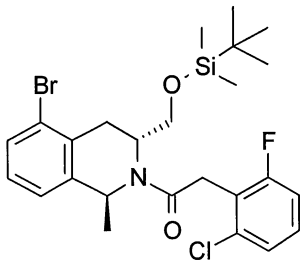
Hòa tan 2-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-(2-(2,6-diclophenyl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)axetaldehyt (138 mg, 0,27 mmol) trong THF (2,7 mL). Làm lạnh xuống 0°C, bổ sung MeMgCl (0,097 mL, 0,29 mmol, 3M trong Et_2O). Khuấy trong 30 phút ở 0°C. Bổ sung nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat: hexan (gradien: 2-60%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (122 mg, 0,23 mmol). MS (m/z): 536,2 (M+1).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 34.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
35	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxypropyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on (hỗn hợp hai chất đồng phân không đối quang)		MS (m/z): 520,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 36

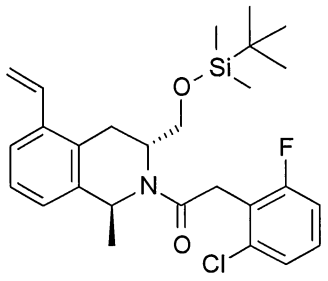
Tổng hợp 1-((1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on.



Hòa tan (1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (1,85 g, 4,99 mmol) và axit 2-clo-6-flophenylaxetic (1,04 g, 5,49 mmol) trong diclometan (50 mL). Bổ sung O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (2,85 g, 7,49 mmol) và diisopropyletylamin (1,3 mL, 7,49 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 3 giờ. Bổ sung nước và chiết ba lần bằng diclometan. Kết hợp các dịch chiết diclometan, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-60%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (2,2 g, 4,07 mmol). MS (m/z): 540,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 37

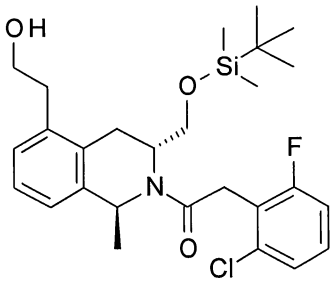
Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-vinyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on.



Hòa tan 1-((1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on (1,8 g, 3,33 mmol) và dibutyl este của axit vinylboronic (1,5 mL, 6,65 mmol) trong 1,4-dioxan (22 mL). Bổ sung dung dịch Na_2CO_3 trong nước (11 mL, 2M trong nước). Đuổi khí bằng nitơ trong 10 phút. Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (467 mg, 0,67 mmol). Gia nhiệt đến 80°C. Khuấy trong 2 giờ. Bổ sung nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-40%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (1,54 g, 3,15 mmol). MS (m/z): 488,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 38

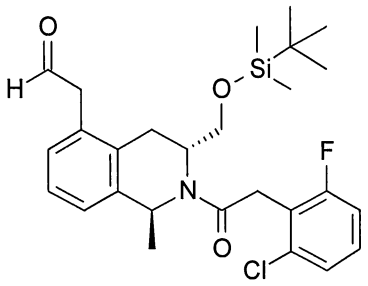
Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on.



Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-5-vinyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on (1,54 g, 3,15 mmol) trong THF (31 mL). Làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung BH_3 (6,3 mL, 6,3 mmol, 1M trong THF). Khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung NaOH (12,6 mL, 3 M trong nước) và H_2O_2 (1,92 mL, 30% trọng lượng/trọng lượng trong nước). Khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung etyl axetat, rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-60%), thu được 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on ở dạng bọt màu trắng (1,08 g, 2,13 mmol). MS (m/z): 506,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 39

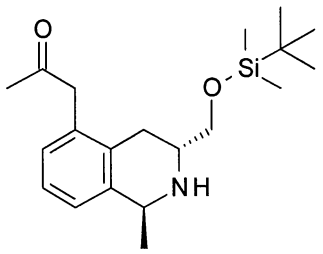
Tổng hợp 2-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-(2-(2-clo-6-flophenyl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)axetaldehyt.



Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxyetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2-clo-6-flophenyl)etan-1-on (1,08 g, 2,13 mmol) trong CH_2Cl_2 (21 mL). Bổ sung $NaHCO_3$ (1,08 g, 12,9 mmol) và 3,3,3-triaxetoxy-3-iodophthalit (1,09 g, 2,56 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 40 phút. Bổ sung dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa và dung dịch $Na_2S_2O_3$ bão hòa, chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-60%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (0,87 g, 1,73 mmol).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 40

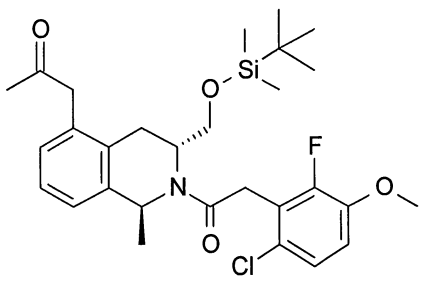
Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)propan-2-on.



Trộn (1S,3R)-5-bromo-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua (2,5 g, 6,14 mmol), axeton (30 mL), kali phosphat ba lần, N-hydrat (3,99 g, 18,4 mmol), CataCXium A (di(1-adamantyl)-n-butylphosphin, 220 mg, 0,61 mmol) và tris(dibenzylidenaxeton)dipalađi(0) (290 mg, 0,31 mmol). Khuấy trong 2 ngày ở 70°C. Làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 10-100%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (1,3 g, 3,74 mmol). MS (m/z): 348 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 41

Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-(2-(6-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)axetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)propan-2-on.

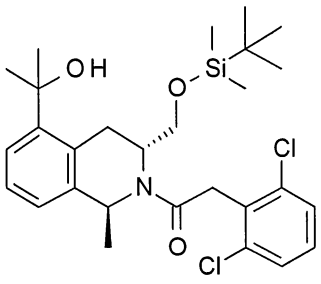


Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl)propan-2-on (1,3 g, 3,74 mmol) trong diclometan (37 mL).

Bổ sung diisopropyletylamin (2,0 mL, 11,22 mmol), axit 2-(6-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)axetic (1,06 g, 4,86 mmol), O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat (1,91 g, 4,86 mmol) và ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 16 giờ. Rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 5-50%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (1,6 g, 2,69 mmol). MS (m/z): 548,6 (M+1).

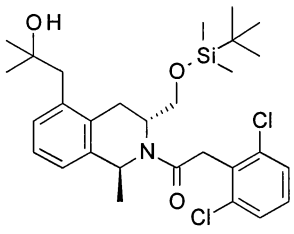
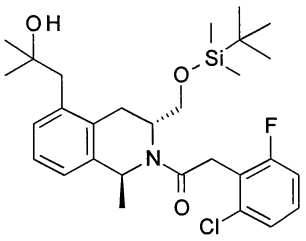
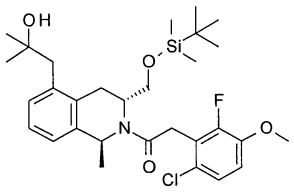
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 42

Tổng hợp 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on.



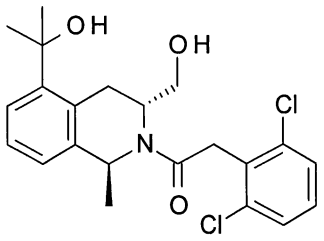
Hòa tan 1-((1S,3R)-5-axetyl-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (68 mg, 130 μmol) trong THF (1,3 mL). Làm lạnh xuống 0°C, bổ sung MeMgCl (87 μL, 261 μmol, 3M trong Et_2O). Khuấy trong 30 phút ở 0°C và 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung MeMgCl (87 μL, 261 μmol, 3M trong Et_2O) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy trong 60 phút. Bổ sung nước và chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (0,054 g, 100 μmol). MS (m/z): 536,2 (M+1).

Điều chế được các hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày ở Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 42.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
43	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 550,2 (M+1)
44	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on		MS (m/z): 534,2 (M+1).
45	1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(6-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)etan-1-on		MS (m/z): 564 (M+1).

Ví dụ 3

Tổng hợp 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on.



Hòa tan 1-((1S,3R)-3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2-(2,6-diclophenyl)etan-1-on (0,054 g, 100 μmol) trong THF (1,0 mL). Bổ sung tetrabutylamoni florua (0,11 mL, 110 μmol, 1M trong THF). Khuấy trong 30 phút. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa và chiết ba lần bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat, làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 10-100%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (0,03 g, 71 μmol). MS (m/z): 422 (M+1).

Ví dụ 3a

Điều chế 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on dạng tinh thể.

Hòa tan 1,932g 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on đến nồng độ 128mg/mL trong xyclopentyl metyl ete đồng thời khuấy ở 80°C và với tốc độ 1000 vòng/phút (rpm). Dung dịch bắt đầu kết tinh thành chất rắn màu trắng. Làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường xung quanh sau giai đoạn ngắn tạo ra huyền phù đặc. Tách chất rắn ra bằng cách lọc chân không và làm khô nhanh bằng nitơ trước khi tiếp tục làm khô bằng cách cho vào tủ sấy chân không ở 65°C trong 2 giờ. Thu được 1,606g hợp chất nêu ở tiêu đề này với hiệu suất 86,8%.

Nhiễu xạ bột tia X

Thu được các nhiễu xạ đồ XRD của các chất rắn dạng tinh thể bằng cách sử dụng máy nhiễu xạ bột tia X Bruker D4 Endeavor, có lắp nguồn CuKa (λ = 0,154060 nm (1,54060 Å)) và cảm biến Vantec, vận hành ở 35 kV và 50 mA. Mẫu được quét trong khoảng góc nhiễu xạ 2θ từ 4 và 40°, với bước góc nhiễu xạ 2θ là 0,0087° và tốc độ quét là 0,5 giây/bước, và độ phân kỳ là 0,6 mm, bộ chống tán xạ cố định 5,28mm, và khe cảm biến 9,5 mm. Bột khô được đưa vào thiết bị chứa mẫu điện tử và tạo bề mặt trơn bằng cách sử dụng con trượt thủy tinh. Đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học là đối với một dạng tinh thể nào đó, thì cường độ tương đối của các đỉnh nhiễu xạ có thể thay đổi do sự định hướng được ưu tiên có nguyên nhân từ các yếu tố như yếu tố hình thái tinh thể hoặc yếu tố ngoại dạng tinh thể. Khi xuất hiện tác động của sự định hướng được ưu tiên, thì cường độ đỉnh bị thay đổi, nhưng các vị trí đỉnh có tính đặc trưng dạng đa hình là không thay đổi. Xem, *ví dụ* The U. S. Pharmacopeia 35 - National Formulary 30 Chapter <941> Characterization of crystalline and partially crystalline solids by X-ray powder diffraction (XRPD) Official December 1, 2012-May 1, 2013. Ngoài ra, cũng đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học là đối với một dạng tinh thể nào đó thì các vị trí đỉnh góc có thể thay đổi một chút. Ví dụ, các vị trí đỉnh có thể bị dịch chuyển do biến đổi của nhiệt độ hoặc độ ẩm, là môi trường phân tích mẫu, của sự dịch chuyển mẫu, hoặc của sự có mặt hay không có mặt của chất nội chuẩn. Trong trường hợp này, sai khác vị trí đỉnh về góc nhiễu xạ 2θ là ± 0,2 thì sẽ tính đến khả năng do các biến đổi nêu trên mà không ảnh hưởng đến việc xác định một cách rõ ràng dạng tinh thể được phân tích. Có thể khẳng định một dạng tinh thể dựa trên tổ hợp duy nhất các đỉnh có tính phân biệt (theo đơn vị ° của góc nhiễu xạ 2θ), thường là các đỉnh nổi trội hơn hẳn. Các nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tinh thể, được tạo ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ ẩm tương đối, được điều chỉnh theo các đỉnh tiêu chuẩn NIST 675 ở góc nhiễu xạ 2θ là 8,85 và 26,77 độ.

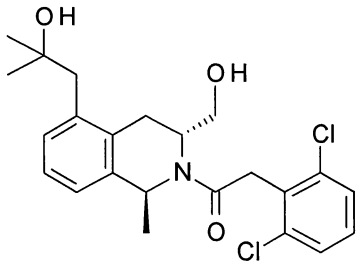
Xác định đặc trưng cho mẫu đã được chuẩn bị sơ bộ của hợp chất dạng tinh thể của Ví dụ 3a bằng nhiễu xạ đồ XRD sử dụng nguồn phát xạ CuKa thấy có các đỉnh nhiễu xạ (các trị số 2θ) như được nêu trong Bảng 10 dưới đây. Cụ thể là, nhiễu xạ đồ

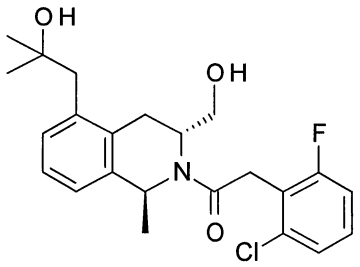
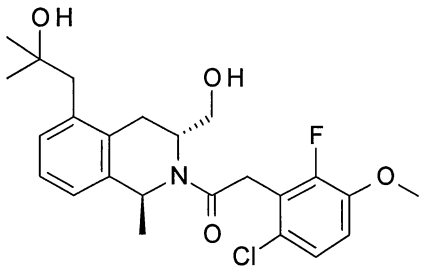
này có đỉnh ở 14,3 kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm gồm có 15,7, 18,0, 18,7, 22,4 và 25,1 với dung sai đối với góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 độ.

Bảng 10. Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của Ví dụ 3a

Đỉnh	Góc (°, 2θ)	Cường độ (%)
1	11,0	37
2	12,4	31
3	14,3	100
4	15,7	56
5	16,8	15
6	18,0	40
7	18,7	40
8	19,4	16
9	20,1	36
10	21,1	10
11	22,4	45
12	23,2	38
13	24,5	16
14	25,1	39
15	26,1	11
16	28,3	26

Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ 3.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
4	2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 436 (M+1)

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
5	2-(2-clo-6-flophenyl)-1-((1S,3R)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 420,2 (M+1)
6	2-(6-clo-2-flo-3-metoxyphenyl)-1-((1S,3R)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on		MS (m/z): 449,8 (M+1).

Ví dụ 4a

Điều chế đồng kết tinh 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on và axit 4-hydroxybenzoic.

Cho 2-(2,6-diclophenyl)-1-((1S,3R)-5-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)etan-1-on (98,33 mg) và axit 4-hydroxybenzoic (35,40 mg) vào lọ phản ứng nhỏ 20 mL có lắp cánh khuấy. Nạp đầy nước (~20 mL) vào lọ và tạo huyền phù đặc ở 45°C (chế độ hoạt động của đĩa khuấy) qua đêm. Tiếp tục tạo huyền phù đặc trong 48 giờ ở 60°C, không tạo ra tinh thể nào. Bổ sung axeton (1mL), và tạo huyền phù đặc mẫu này qua đêm ở 40°C/1000 vòng/phút (rpm). Thấy sản phẩm thu được có dạng tinh thể. Tách chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc chân không và làm khô tại chỗ bằng áp suất thấp và dòng không khí trong 10 phút.

Nhiễu xạ bột tia X

Thu được các nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tia X (X-ray diffraction - XRD) của các chất rắn dạng tinh thể bằng máy nhiễu xạ bột tia X Bruker D4 Endeavor, có nguồn CuKa λ = 0,154060 nm (1,54060 Å) và cảm biến Vantec, vận hành ở 35 kV và 50 mA. Mẫu được quét trong khoảng góc nhiễu xạ 2θ từ 4 đến 40°, với bước góc nhiễu xạ 2θ là 0,009° và tốc độ quét là 0,5 giây/bước, và độ phân kỳ là 0,6 mm, bộ chống tán xạ cố định 5,28, và khe cảm biến 9,5 mm. Bột khô được đưa vào thiết bị chứa mẫu điện tử và tạo bề mặt trơn bằng cách sử dụng con trượt thủy tinh. Tiến hành tạo các nhiễu xạ đồ ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ ẩm tương đối. Đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học là đối với một dạng tinh thể nào đó, thì cường độ tương đối của các đỉnh nhiễu xạ có thể thay đổi do sự định hướng được ưu tiên có nguyên nhân từ các yếu tố như yếu tố hình thái tinh thể hoặc yếu tố ngoại dạng tinh thể. Khi xuất hiện tác động của sự định hướng được ưu tiên, thì cường độ đỉnh bị thay đổi, nhưng các vị trí đỉnh có tính đặc trưng dạng đa hình là không thay đổi. Ngoài ra, cũng đã biết rõ trong lĩnh vực tinh thể học là đối với một dạng tinh thể nào đó thì các vị trí đỉnh góc có thể thay đổi một chút. Ví dụ, các vị trí đỉnh có thể bị dịch chuyển do biến đổi của nhiệt độ hoặc độ ẩm, là môi trường phân tích mẫu, của sự dịch chuyển mẫu, hoặc của sự có mặt hay không có mặt của chất nội chuẩn. Trong trường hợp này, sai khác vị trí đỉnh về góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 thì sẽ tính đến khả năng do các biến đổi nêu trên mà không ảnh hưởng đến việc xác định một cách rõ ràng dạng tinh thể được phân tích. Có thể khẳng định một dạng tinh thể dựa trên tổ hợp duy nhất các đỉnh có tính phân biệt (theo đơn vị ° của góc nhiễu xạ 2θ), thường là các đỉnh nổi trội hơn hẳn. (United States Pharmacopeia #35, National Formulary #30, Chapter <941>, pages 427-432, 2012). Các nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tinh thể, được tạo ở nhiệt độ môi trường xung quanh và độ ẩm tương đối, được điều chỉnh theo chất liệu tham chiếu tiêu chuẩn NBS 675 (mica) có các đỉnh ở góc nhiễu xạ 2θ là 8,85 và 26,77 độ.

Xác định đặc trưng cho mẫu đã được chuẩn bị sơ bộ của hợp chất của Ví dụ 4a bằng nhiễu xạ đồ nhiễu xạ tia X sử dụng nguồn phát xạ CuKa thấy có các đỉnh nhiễu xạ (các trị số 2θ) như được nêu trong Bảng 11 dưới đây, và cụ thể là có các đỉnh ở 7,0

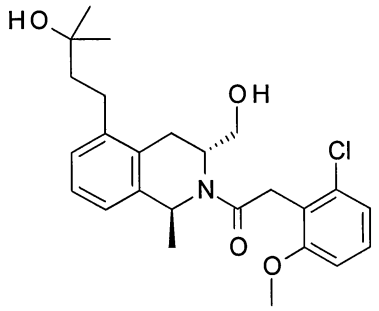
kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm gồm có 18,8, 16,1, và 19,3; với dung sai đối với góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 độ.

Bảng 11: Các đỉnh nhiễu xạ bột tia X của hợp chất của Ví dụ 4a

Đỉnh	Góc (°, 2θ)	Cường độ (%)
1	7,0	100,0
2	13,6	52,5
3	15,1	68,4
4	16,1	91,9
5	18,8	96,0
6	19,3	81,0
7	19,9	65,3
8	21,6	68,8
9	24,5	76,4
10	25,5	48,9

Ví dụ 7

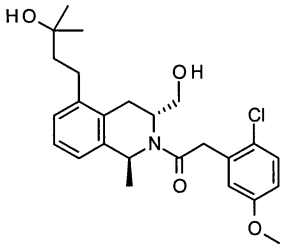
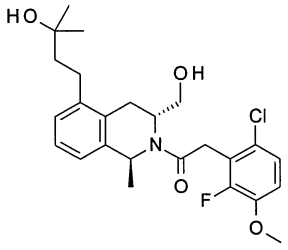
Tổng hợp 2-(2-clo-6-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon.



Hòa tan 1-[(1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-(2-clo-6-metoxy-phenyl)etanon (0,58 g, 1,04 mmol) trong THF (5,3 mL). Bổ sung axit axetic (16 mL, 279 mmol) và nước (5,3 mL). Khuấy ở 50°C trong 1,5 giờ. Cô đặc trong điều kiện áp

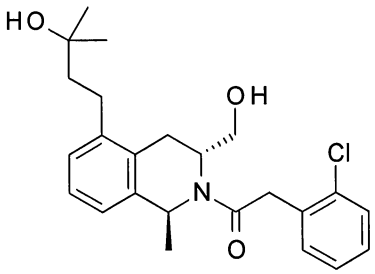
suất giảm. Hòa tan cặn này trong etyl axetat và rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa, nước, và nước muối. Làm khô trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng axeton:hexan (gradien: 0-30%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (0,34 g, 0,76 mmol). MS (m/z): 446,0 (M+1).

Hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ 8.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
8	2-(2-clo-5-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 446,0 (M+1).
9	2-(6-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 463,8 (M+1).

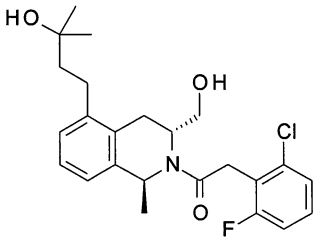
Ví dụ 10

Tổng hợp 2-(2-clophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon.



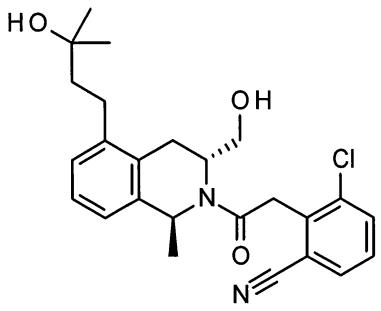
Hòa tan axit 2-(2-clophenyl)axetic (96,8 mg, 0,56 mmol) và *O*-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-*N*, *N*, *N*', *N*'-tetrametyluronium hexaflophosphat (200 mg, 0,52 mmol) trong diclometan (2 mL). Bổ sung diisopropyletylamin (183 µL, 1,05 mmol). Khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 20 phút. Cho hỗn hợp phản ứng này vào dung dịch 4-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol (92 mg, 0,35 mol) trong diclometan (0,4 mL). Rửa bằng diclometan (1 mL) và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 3,5 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và khuấy. Chiết bằng diclometan và làm khô dịch chiết trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 0-60%), thu được một phần cặn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng 10% (amoniac 2N trong metanol):diclometan, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng bọt màu trắng (78 mg, 0,19 mmol). MS (m/z): 416,2 (M+1).

Hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ 10.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
11	2-(2-clo-6-flo-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 434,2 (M+1).

Ví dụ 12

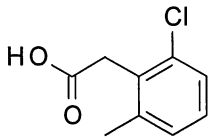
Tổng hợp 3-clo-2-[2-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metyl-butyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-oxo-etyl]benzonitril.



Tạo huyền phù đặc axit 2-(2-clo-6-xyano-phenyl)axetic (75,4 mg, 0,37 mmol) trong axetonitril (0,3 mL) trong một lọ phản ứng nhỏ. Bổ sung trietylamin (114 µL, 0,82 mmol) và khuấy cho đến khi tan các chất rắn. Bổ sung *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*, *N*, *N*', *N*'-tetrametyluroni tetrafloborat (165 mg, 0,51 mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 10 phút. Tạo huyền phù đặc 4-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol hydroclorua (102 mg, 0,34 mol) trong axetonitril (0,3 mL) trong một bình phản ứng riêng rẽ. Bổ sung trietylamin (227 µL, 1,63 mmol) và chất kết tủa được tạo ra. Khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Chuyển hỗn hợp phản ứng gồm axit 2-(2-clo-6-xyano-phenyl)axetic, axetonitril, trietylamin, và *O*-(benzotriazol-1-yl)-*N*, *N*, *N*', *N*'-tetrametyluroni tetrafloborat từ lọ nhỏ vào bình phản ứng nêu trên chứa hỗn hợp phản ứng gồm 4-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-yl]-2-metyl-butan-2-ol hydroclorua, axetonitril và trietylamin. Rửa sản phẩm bằng axetonitril (0,9 mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng đồng thể này ở nhiệt độ môi trường xung quanh qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và chiết bằng etyl axetat. Rửa các dịch chiết etyl axetat bằng nước, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Làm khô các dịch chiết trên natri sulfat, lọc, và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng etyl axetat:hexan (gradien: 0-60%), thu được một phần cặn. Tinh chế bằng sắc ký phả đảo trên silic oxit cải biến C18, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề ở dạng dầu màu lục (34 mg, 0,08 mmol): (m/z): 441,2 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 46

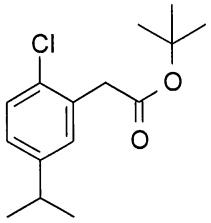
Tổng hợp axit 2-(2-clo-6-metyl-phenyl)axetic.



Cho 2-(2-clo-6-metyl-phenyl)axetonitril (8,0g, 48,30 mmol) và natri hydroxit 3N trong nước (80 mL, 240,00 mmol) vào lọ nhỏ có nắp dạng vít xoắn 100 mL. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng ở 110°C trong 18 giờ. Làm lạnh hỗn hợp xuống 10°C và axit hóa đến độ pH = 1 bằng axit clohydric đậm đặc (15mL). Chiết hỗn hợp bằng etyl axetat. Tách và làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat. Lọc, và cô đặc đến khô. Tinh thể hóa bằng dietyl ete, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn màu trắng nhat (7,20 g, 39,00 mmol): MS (m/z): 184,8 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 47

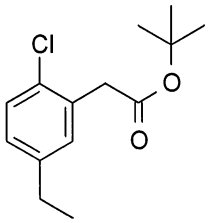
Tổng hợp tert-butyl 2-(2-clo-5-isopropyl-phenyl)axetat.



Cho bis(dibenzylidenaxeton)paladi (49,2 mg, 85,6 µmol) vào bình phản ứng đáy tròn và đậy bằng một màng ngăn. Đuổi khí bằng nitơ. Bổ sung tri-tert-butylphosphin (85,6 µL, 85,6 µmol, 1M trong toluen) và lithi bis(trimetylsilyl)amit (12,8 mL, 11,56 mmol, 0,9M trong metylxyclohexan) bằng một bơm tiêm. Bổ sung 2-bromo-1-clo-4-isopropyl-benzen (1,0 g, 4,28 mmol) và t-butyl axetat (865,2 µL, 6,42 mmol) bằng bơm tiêm. Bổ sung toluen (10,7 mL) bằng bơm tiêm và chạm vào thấy hỗn hợp phản ứng trở nên nóng. Đặt vào bể nước có nhiệt độ môi trường xung quanh nước và khuấy trong 3 giờ. Bảo quản hỗn hợp phản ứng trong tủ đông lạnh trong hai ngày. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete và bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa. Tách các lớp và rửa lớp dietyl ete bằng dung dịch natri clorua bão hòa. Làm khô trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel,

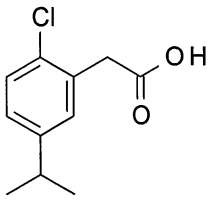
rửa giải bằng axeton:hexan (gradien: 0-2%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (1,04 g). Tinh chế lại bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng diclometan:hexan (gradien: 0-20%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (490 mg, 1,82 mmol). MS (m/z): 213,0 (M-tBu+1).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 47.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
48	tert-butyl 2-(2-clo-5-etyl-phenyl)axetat		MS (m/z): 198,8 (M-tBu+1).

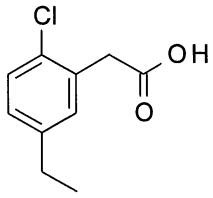
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 49

Tổng hợp axit 2-(2-clo-5-isopropyl-phenyl)axetic.



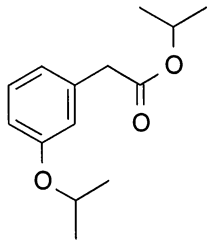
Hòa tan tert-butyl 2-(2-clo-5-isopropyl-phenyl)axetat (483 mg, 1,80 mmol) trong diclometan (5,1 mL). Từ từ bổ sung axit trifloaxetic (1,09 mL, 14,4 mmol) và khuấy hỗn hợp phản ứng 3 giờ ở nhiệt độ môi trường xung quanh. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (380 mg, 1,79 mmol). MS (m/z): 229,8 (M+18).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 49.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
50	Axit 2-(2-clo-5-etyl-phenyl)axetic		MS (m/z): 215,8 (M+18)

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 51

Tổng hợp isopropyl 2-(3-isopropoxyphenyl)axetat.

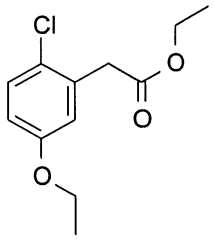


Hòa tan axit 2-(3-hydroxyphenyl)axetic (5,04 g, 32,8 mmol) trong dimetylformamit (49,9 mL). Bổ sung kali cacbonat (15,1 g, 108,2 mmol) và 2-iodopropan (15,1 mL, 150,8 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 80°C trong 6 giờ. Khuấy ở nhiệt độ môi trường xung quanh trong 64 giờ. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 95°C trong 6 giờ.

Bổ sung thêm kali cacbonat (9,2 g, 65,6 mmol) và 2-iodopropan (15,1 mL, 150,8 mmol) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 90°C qua đêm. Nâng nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng lên 150°C và gia nhiệt qua đêm. Làm lạnh xuống nhiệt độ môi trường xung quanh và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng nước và etyl axetat. Tách các lớp và chiết lớp chứa nước bằng etyl axetat. Kết hợp các dịch chiết etyl axetat và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và Cô

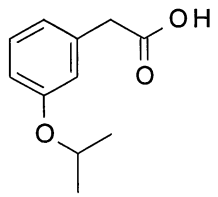
đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng axeton:hexan (gradien: 0-20%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (4,79 g, 20,27 mmol). MS (m/z): 237,0 (M+H), 254,0 (M+18).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 51.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
52	Etyl 2-(2-clo-5-etoxy-phenyl)axetat		MS (m/z): 243,0 (M+1) 260,0 (M+18).

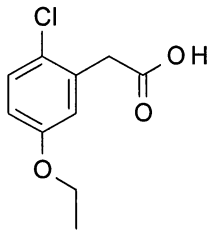
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 53

Tổng hợp axit 2-(3-isopropoxyphenyl)axetic.



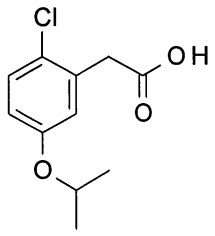
Hòa tan isopropyl 2-(3-isopropoxyphenyl)axetat (4,2 g, 17,8 mmol) trong tetrahydrofuran (35,6 mL). Bổ sung nước (35,6 mL) và lithi hydroxit (6,05 g, 248,8 mmol). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 66°C qua đêm. Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ tetrahydrofuran. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng nước và rửa bằng dietyl ete. Axit hóa lớp chứa nước bằng Hcl 5N đến độ pH = 1. Chiết lớp chứa nước bằng dietyl ete. Rửa dịch chiết dietyl ete bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,37 g, 17,35 mmol). MS (m/z): 195,0 (M+1), 212,0 (M+18).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 53.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên hóa học	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
54	Axit 2-(2-clo-5-etoxy-phenyl)axetic		MS (m/z): 232,0 (M+18).

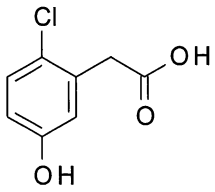
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 55

Tổng hợp axit 2-(2-clo-5-isopropoxy-phenyl)axetic.



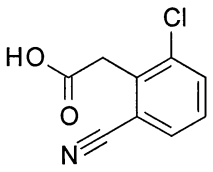
Hòa tan axit 2-(3-isopropoxyphenyl)axetic (3,24 g, 16,6 mmol) trong dimetylformamit (11,1 mL). Làm lạnh trên bể đá và bổ sung dung dịch N-closuxinimit (2,44 g, 18,3 mmol) trong dimetylformamit (12,2 mL). Khuấy qua đêm để nhiệt độ của hỗn hợp phản ứng đạt nhiệt độ môi trường xung quanh. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng dietyl ete. Rửa bằng nước. Chiết dịch rửa bằng dietyl ete. Kết hợp các dịch chiết dietyl ete và rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel, rửa giải bằng axeton:hexan (gradien: 0-25%), thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này (3,08 g, 13,47 mmol). MS (m/z): 245,8 (M+18).

Điều chế được hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 55.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
56	Axit 2-(2-clo-5-hydroxy-phenyl)axetic		MS (m/z): 203,8 (M+18).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 57

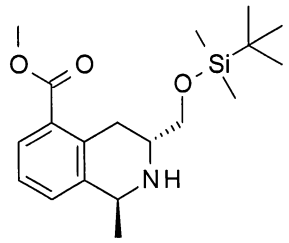
Tổng hợp axit metyl 2-(2-clo-6-xyano-phenyl)axetic.



Cho dung dịch lithi diisopropylamit 2M trong tetrahydrofuran (62,6 mL, 461,8 mmol) vào tetrahydrofuran (1 L) ở -78°C. Từ từ bổ sung 1,3-dimetyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1H)-pyrimidinon (19,94 mL, 164,91 mmol), sau đó bổ sung nhỏ giọt 3-clo-2-metyl-benzonitril (20 g , 131,93 mmol) vào. Duy trì nhiệt độ hỗn hợp phản ứng ở -78°C có khuấy trong 5 phút. Đuổi khí cho bình phản ứng bằng cacbon dioxit (1 L; 25,65 mol) trong 15 phút. Bổ sung nước (100mL) và khuấy trong 2 giờ. Cho dung dịch natri hydroxit 10M trong nước vào để làm tăng độ pH của pha chứa nước đến >12. Tách lớp chứa nước và rửa bằng dietyl ete. Axit hóa lớp chứa nước bằng axit clohydric đậm đặc đến độ pH = 1 và chiết bằng etyl axetat. Tách pha hữu cơ và làm khô trên natri sulfat. Lọc và cô đặc đến khô, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn màu trắng nhạt (16,0 g; 81,80 mmol). MS (m/z): 195,9 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 58

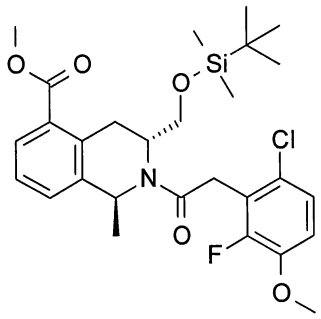
Tổng hợp metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat.



Huyền phù hóa (1S,3R)-5-bromo-3-((tert-butyldimetylsilyloxy)metyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin (30 g, 81,0 mmol), paladi axetat (1,8 g, 8,1 mmol), bis-(1,3-diphenylphosphino)propan (6,7 g, 16,2 mmol) và natri cacbonat (34,3 g, 324,0 mmol) trong hỗn hợp gồm dimetyl sulfoxit (360 mL) và metanol (180 mL) trong một bình thủy tinh chịu áp lực có cánh khuấy từ tính. Nạp cacbon monoxit (410 kPa) vào bình và làm ấm đến 100°C có khuấy. Duy trì nhiệt độ ở 100°C trong 19 giờ. Để hỗn hợp phản ứng lạnh xuống nhiệt độ môi trường xung quanh. Lọc huyền phù thu được và pha loãng dịch lọc bằng metyl tert-butyl ete (1000mL). Rửa dung dịch thu được bằng nước muối (3 x 500 mL). Làm khô trên natri sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng dầu màu da cam tối (26,7 g, 76,4 mmol): MS (m/z): 350,0 (M+1).

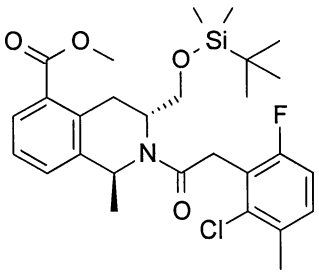
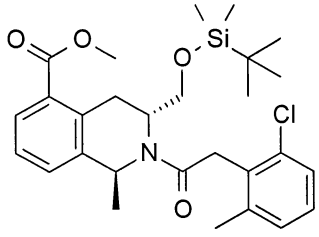
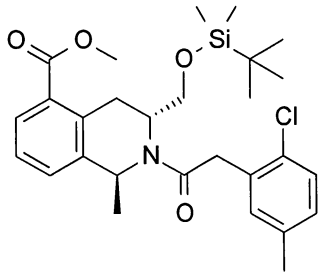
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 59

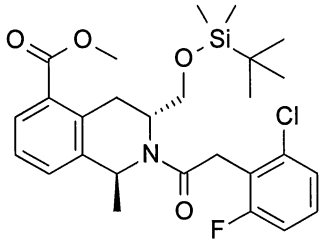
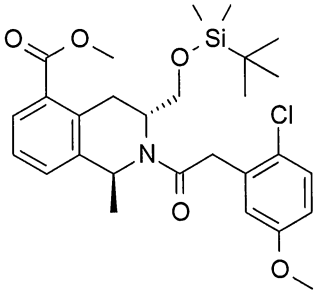
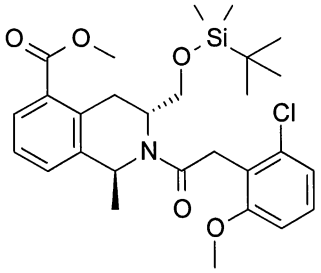
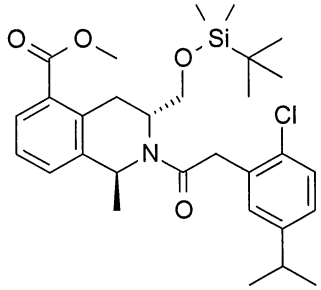
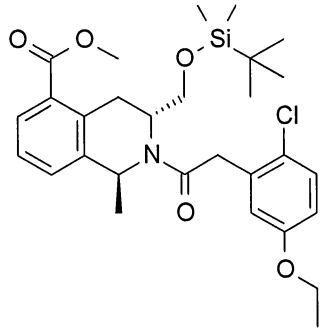
Tổng hợp metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(6-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat.

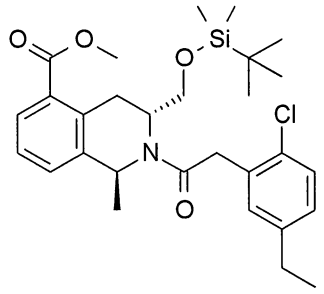
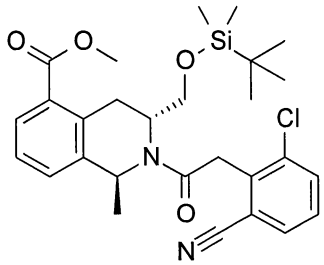
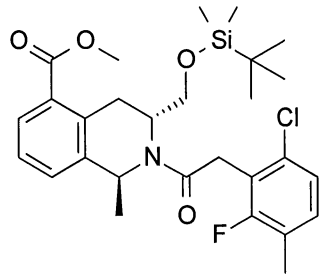
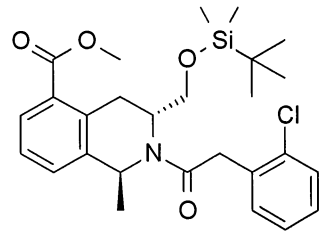
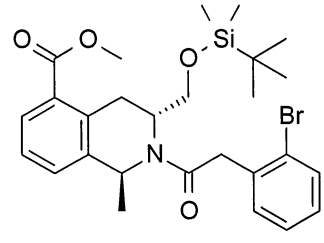


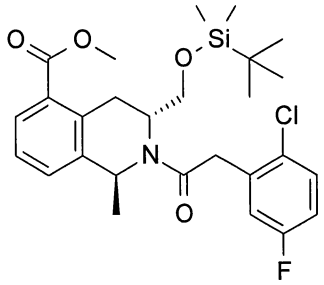
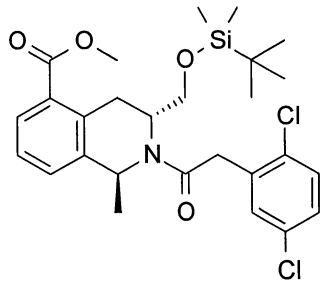
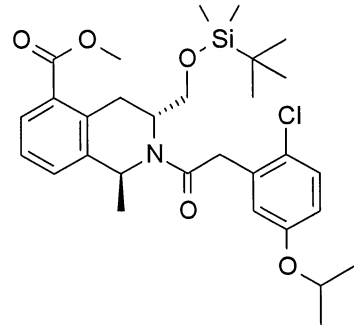
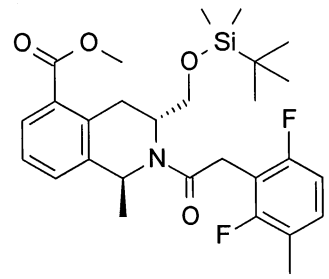
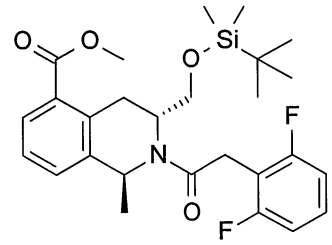
Cho trietylamin (0,36 mL, 2,57 mmol) vào dung dịch được khuấy gồm metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-carboxylat (500 mg, 1,29 mmol), (benzotriazol-1-yloxy)tripyrolidinophosphoni hexaflophosphat (1,02 g, 1,93 mmol) và axit 2-(6-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)axetic (356 mg, 1,54 mmol) trong dimetylformamit (6,4 mL). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước (60 mL). Chiết bằng etyl axetat (3 x 50 mL). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối. Làm khô trên magie sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký nhanh, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn vô định hình màu vàng (703 mg, 1,15 mmol): MS (m/z): 550,0 (M+1).

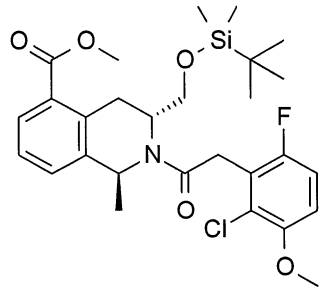
Điều chế được các hợp chất dưới đây theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày ở Ví dụ điều chế hợp chất trung gian 59.

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
60	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-6-flo-3-metyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 534,0 (M+1).
61	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-6-metyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 516,0 (M+1).
62	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-metyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 516,0 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
63	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-6-flo-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 520,2 (M+1).
64	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-metoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 532,2 (M+1).
65	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-6-metoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 532,1 (M+1).
66	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-isopropyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 544,0 (M+1).
67	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-etoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 545,8 (M+1)

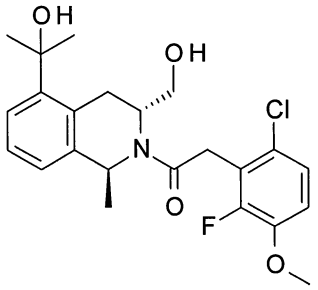
Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
68	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-etyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 529,9 (M+1)
69	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-6-xyano-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 527,0 (M+1).
70	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(6-clo-2-flo-3-metyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 534,0 (M+1).
71	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clophenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 502,0 (M+1).
72	Metyl (1S,3R)-2-[2-(2-bromophenyl)axetyl]-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 545,8, 547,8 (M+1)

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
73	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-flo-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 520,0 (M+1).
74	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2,5-diclophenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 536,0 (M+1).
75	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-5-isopropoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 560,2 (M+1).
76	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2,6-diflo-3-metyl-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 518,0 (M+1).
77	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2,6-diflophenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 504,0 (M+1).

Ví dụ điều chế hợp chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
78	Metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(2-clo-6-flo-3-metoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat		MS (m/z): 550,0 (M+1).

Ví dụ 13

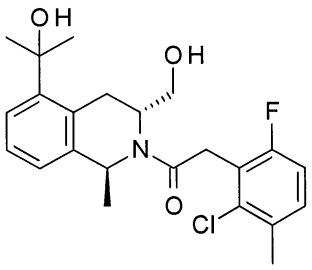
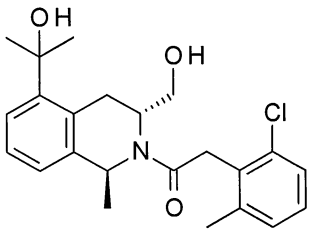
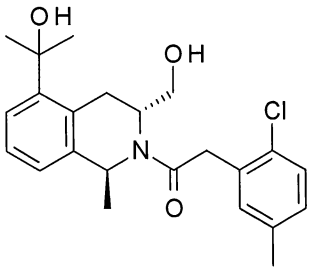
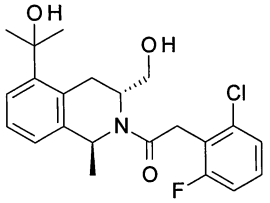
Tổng hợp 2-(6-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon.

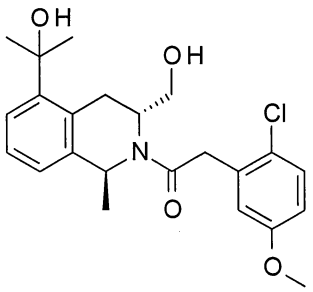
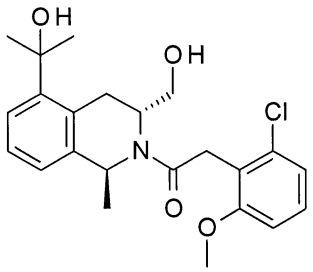
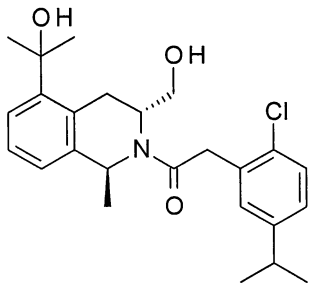
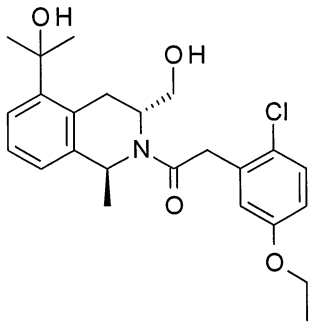


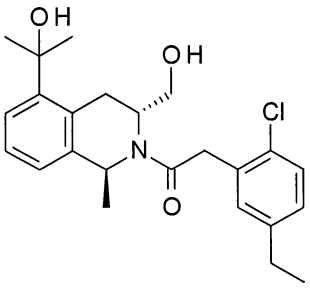
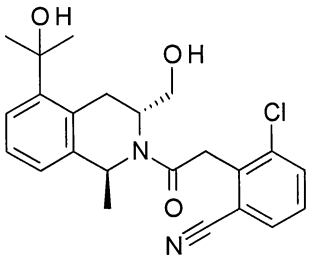
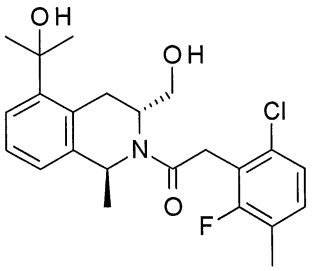
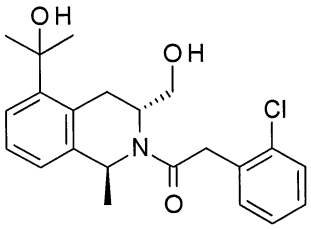
Cho dung dịch phức chất lantan(III) clorua bis(lithi clorua) 0,6M trong tetrahydrofuran (1,92 mL, 1,15 mmol) vào dung dịch đang được khuấy gồm metyl (1S,3R)-3-[[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxymetyl]-2-[2-(6-clo-2-flo-3-metoxy-phenyl)axetyl]-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-5-carboxylat (703 mg, 1,15 mmol) trong tetrahydrofuran (5 mL). Khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Bổ sung nhỏ giọt dung dịch metyl magie bromua 3M trong dietyl ete (3,50 đương lượng; 4,03 mmol; 1,34 mL; 1,39 g). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong 1,5 giờ. Chấm dứt phản ứng bằng nước muối (25 mL). Sau khi ngừng giải phóng khí, chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Rửa các lớp hữu cơ thu gom được bằng nước muối. Làm khô trên magie sulfat, lọc và Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Hòa tan lại phần cặn trong tetrahydrofuran (10 mL) và bổ sung tetrabutylamoni florua, trihydrat (492 mg, 1,73 mmol). Khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Cô đặc trong điều kiện áp suất

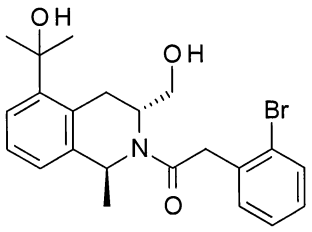
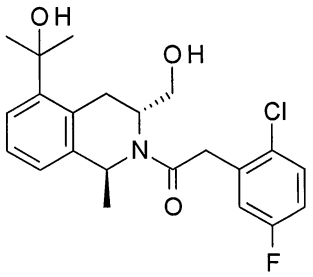
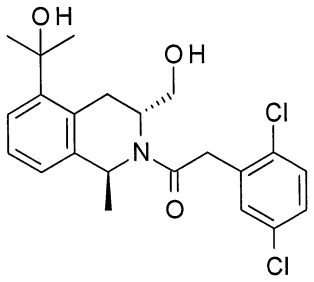
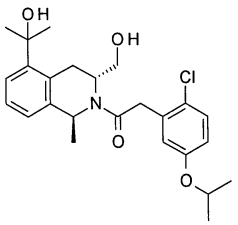
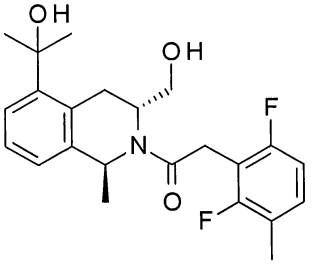
giảm. Rửa phần cặn qua đệm silic oxit chảy nhanh (15g) bằng etyl axetat (50mL). Cô đặc trong điều kiện áp suất giảm. Tinh chế bằng sắc ký pha đảo trên cột silic oxit cải biến C18, thu được hợp chất nêu ở tiêu đề này ở dạng chất rắn màu trắng (349 mg, 0,76 mmol): (m/z): 436,0 (M+1).

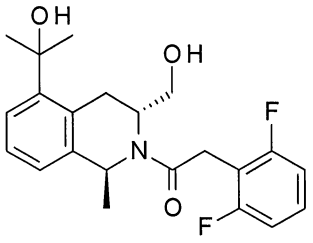
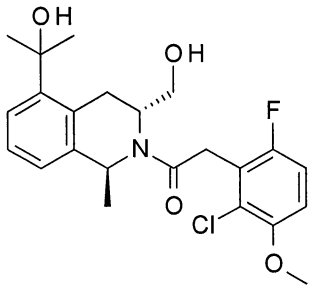
Các hợp chất dưới đây được điều chế theo quy trình về cơ bản giống với quy trình trình bày trong Ví dụ 13.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
14	2-(2-clo-6-flo-3-metyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 420,2 (M+1).
15	2-(2-clo-6-metyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 402,0 (M+1).
16	2-(2-clo-5-metyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 402,0 (M+1).
17	2-(2-clo-6-flo-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 406,0 (M+1).

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
18	2-(2-clo-5-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 418,0 (M+1).
19	2-(2-clo-6-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 418,0 (M+1).
20	2-(2-clo-5-isopropyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 430,0 (M+1).
21	2-(2-clo-5-etoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 432,2 (M+1).

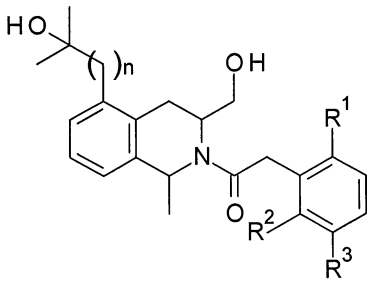
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
22	2-(2-clo-5-etyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 416,0 (M+1).
23	3-clo-2-[2-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]-2-oxo-etyl]benzonitril		MS (m/z): 413,0 (M+1).
24	2-(6-clo-2-flo-3-metyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 420,0 (M+1).
25	2-(2-clophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 388,0 (M+1).

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
26	2-(2-bromophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 431,8, 433,8 (M+1).
27	2-(2-clo-5-flo-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 406,0 (M+1).
28	2-(2,5-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 422,0 (M+1).
29	2-(2-clo-5-isopropoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 445,8 (M+1).
30	2-(2,6-diflo-3-metyl-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 404,0 (M+1).

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Dữ liệu vật lý
31	2-(2,6-diflophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 390,2 (M+1).
32	2-(2-clo-6-flo-3-metoxy-phenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(1-hydroxy-1-metyl-etyl)-1-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-yl]etanon		MS (m/z): 436,2 (M+1).

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức:



trong đó,

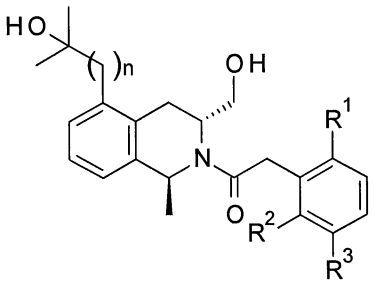
n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là halogen;

R^2 là halogen, H, CN, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl; và

R^3 là H, halogen, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức:



trong đó,

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là halogen;

R^2 là halogen, H, CN, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl; và

R^3 là H, halogen, C1 – C3 alkoxy hoặc C1 – C3 alkyl.

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

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là halogen;

R^2 là halogen; và

R^3 là hydro hoặc C1 – C3 alkoxy.

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

n bằng 0, 1 hoặc 2;

R^1 là Cl, F hoặc Br;

R^2 là Cl, OCH_3, H, F, CN hoặc CH_3; và

R^3 là OCH_3, H, CH_2CH_3, Cl, $OCH(CH_3)_2$, OCH_2CH_3, F, $CH(CH_3)_2$ hoặc CH_3.

5. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 và 3, trong đó:

n bằng 0 hoặc 2;

R^1 là Cl;

R^2 là Cl hoặc F; và

R^3 là H hoặc OCH_3.

6. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon.

7. Chế phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic.

8. Chế phẩm theo điểm 7, trong đó chế phẩm này ở dạng đồng kết tinh.

9. Chế phẩm theo điểm 8, khác biệt ở chỗ, phổ nhiễu tia bột tia X sử dụng bức xạ CuKα có đỉnh nhiễu xạ ở góc nhiễu xạ 2θ là 18,2° kết hợp với một hoặc nhiều đỉnh được chọn từ nhóm gồm có 16,0°, 25,4°, và 7,0°; với dung sai đối với góc nhiễu xạ 2θ là 0,2 độ.

10. Dược phẩm chứa 2-(2,6-diclophenyl)-1-[(1S,3R)-3-(hydroxymetyl)-5-(3-hydroxy-3-metylbutyl)-1-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl]etanon và axit 4-hydroxybenzoic, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.

11. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và tá dược, chất pha loãng hoặc chất mang dược dụng.