



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẢNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0024907

(51)⁷ C07D 401/14; A61K 31/4725; A61P 35/00; A61P 37/00; C07D 471/04; C07D 405/14; C07D 409/14; A61K 31/4709; C07D 401/10 (13) B

(21) 1-2016-00639

(22) 22/07/2014

(86) PCT/EP2014/065764 22/07/2014

(87) WO2015/011164A1 29/01/2015

(30) 13/57276 23/07/2013 FR

(45) 25/08/2020 389

(43) 25/10/2016 343A

(73) 1. LES LABORATOIRES SERVIER (FR)

35 rue de Verdun, 92284 SURESNES Cedex, France

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

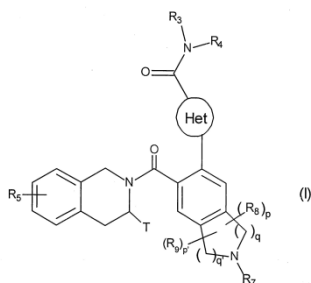
100 Berkshire Place, Wharfedale Road, Winnersh, Berkshire RG41 5RD, United Kingdom

(72) James Edward Paul DAVIDSON (GB); James Brooke MURRAY (NZ); I-Jen CHEN (GB); Claire WALMSLEY (GB); Mark DODSWORTH (GB); Johannes W. G. MEISSNER (NL); Paul BROUGH (GB); Imre FEJES (HU); János TATAI (HU); Miklós NYERGES (HU); András KOTSCHY (HU); Zoltán SZLÁVIK (HU); Olivier GENESTE (FR); Arnaud LE TIRAN (FR); Thierry LE DIGUARHER (FR); Jean-Michel HENLIN (FR); Jérôme-Benoît STARCK (FR); Anne-Françoise GUILLOUZIC (FR); Guillaume DE NANTEUIL (FR).

(74) Công ty TNHH Lê & Lê (LE & LE)

(54) HỢP CHẤT ISOINDOLIN HOẶC ISOQUINOLIN, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ, HỖN HỢP BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

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



trong đó R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₁₂, X, A và n như được định nghĩa trong phần mô tả.

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

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất isoindolin hoặc isoquinolin, quy trình điều chế chúng và dược phẩm chứa chúng.

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

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Sự chết tế bào theo chu trình, hoặc sự chết rụng tế bào, là một quá trình sinh lý học rất quan trọng cho sự phát triển của phôi thai và duy trì nội cân bằng của mô.

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

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

Các protein chống lại sự chết tế bào theo chu trình thuộc họ Bcl-2 có liên quan đến nhiều bệnh lý. Sự liên lụy của các protein thuộc họ Bcl-2 được mô tả trong nhiều

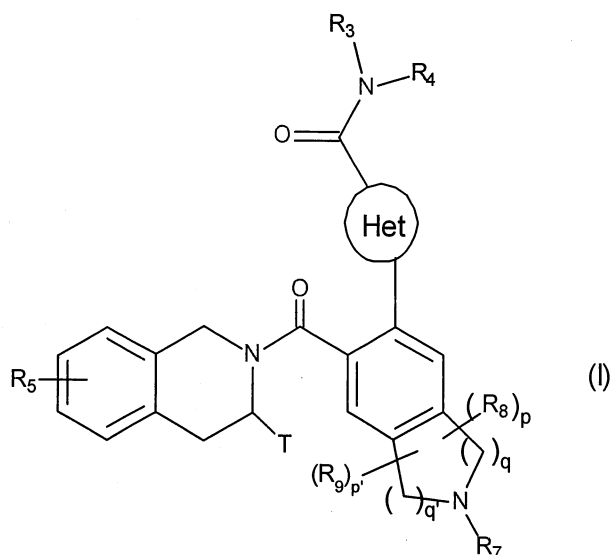
loại bệnh ung thư, chẳng hạn ung thư đại trực tràng, ung thư vú, ung thư phổi tế bào nhỏ, ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư bàng quang, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tiền liệt, bệnh bạch cầu lym pho mạn tính, u lym pho thể nang, u tủy, bệnh bạch cầu myeloid cấp tính, v.v.. Sự biểu hiện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

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

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

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

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



trong đó:

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

hoặc R₁ và R₂ tạo với một nguyên tử nitơ mang chúng thành một nhóm heterocycloalkyl,
- ♦ R₃ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl trong đó nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heterocycloalkyl, nhóm aryl, hoặc nhóm heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định ở trên, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đơteri hóa,
- ♦ R₄ là nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định ở trên, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đơteri hóa,
- ♦ R₅ là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₆ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₇ là nhóm được chọn từ các nhóm R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂- trong đó R'₇ và R''₇ độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl

mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,

- ♦ R₈ và R₉ độc lập với nhau, là nhóm oxo hoặc nguyên tử halogen,
- ♦ p và p' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ q và q' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3,

được hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxy, nhóm hydroxyl này có thể được thế tùy ý bởi một trong những nhóm sau: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O⁻M₁⁺), -PO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -PO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), hoặc -PO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), trong đó M và M' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều chứa từ 5 đến 6 cạnh, với M₁⁺ và M₂⁺ độc lập với nhau, là một cation hóa trị một được dụng, M₃²⁺ là một cation hóa trị hai được dụng và n là số nguyên có giá trị từ 1 đến 5, cũng được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, được hiểu là nhóm hai vòng này có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất hoặc là hệ vòng xoắn,

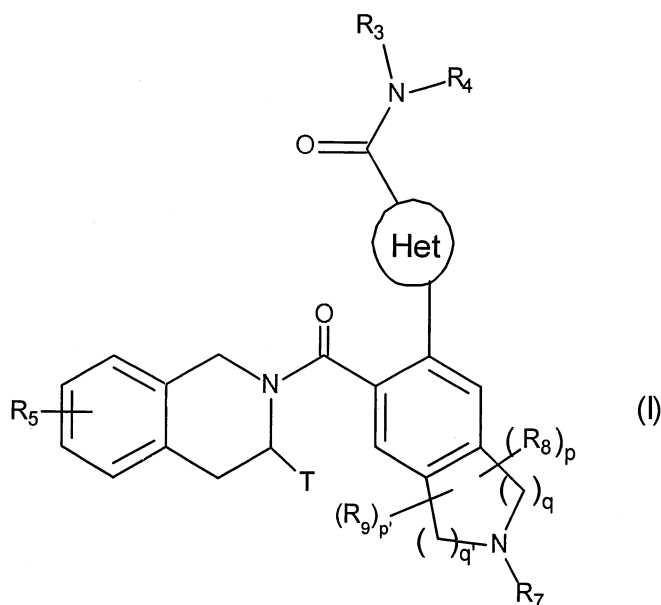
các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₃-C₆)spiro, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, ; -COOR'; -OCOR'; -NR'R"; R'CONR''-; NR'R''CO-; (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, halogen, aryl được thế tùy ý; heteroaryl được thế tùy ý; aryloxy được thế tùy ý; arylthio được thế tùy ý; xycloalkyl được thế tùy ý hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý hoặc một nhóm aryl,

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

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

Mô tả chi tiết sáng chế

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



trong đó:

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

hoặc R₁ và R₂ tạo với nguyên tử nitơ mang chúng thành một nhóm heteroxycloalkyl,
- ♦ R₃ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl trong đó nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl, hoặc nhóm heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định ở trên, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R₄ là nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định ở trên, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R₅ là nguyên tử hydro hoặc halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₆ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₇ là nhóm được chọn từ các nhóm R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂- trong đó R'₇ và R''₇ độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl

mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,

- ♦ R₈ và R₉ độc lập với nhau, là nhóm oxo hoặc nguyên tử halogen,
- ♦ p và p' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ q và q' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3,

được hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxy, nhóm hydroxy này có thể được thế tùy ý bởi một trong những nhóm sau: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O⁻M₁⁺), -PO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -PO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), hoặc -PO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), trong đó M và M' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều chứa từ 5 đến 6 cạnh, với M₁⁺ và M₂⁺ độc lập với nhau, là một cation hóa trị một được dùng, M₃²⁺ là một cation hóa trị hai được dùng và n là một số nguyên có giá trị từ 1 đến 5,

cũng được hiểu rằng:

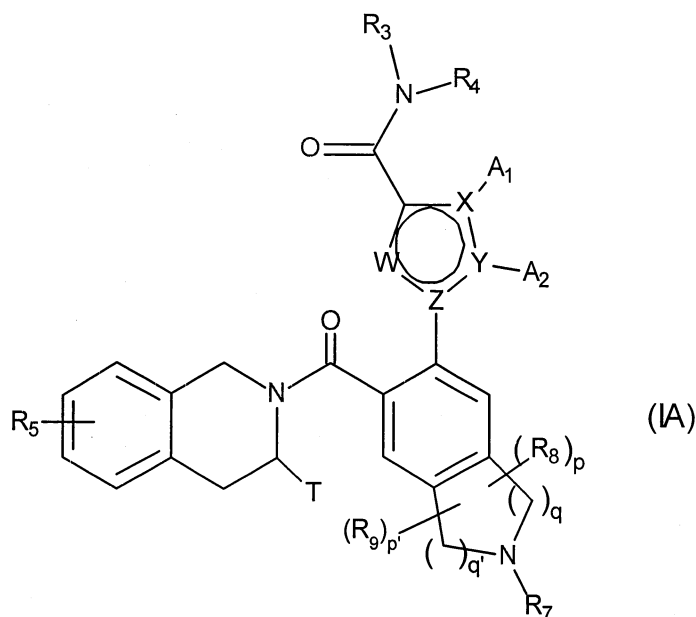
- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, được hiểu là nhóm hai vòng này có thể bao

gồm hệ vòng được hợp nhất hoặc là hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₃-C₆)spiro, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc *N*-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, ; -COOR'; -OCOR'; -NR'R"; R'CONR''-; NR'R''CO-; (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, halogen, aryl được thế tùy ý; heteroaryl được thế tùy ý; aryloxy được thế tùy ý; arylthio được thế tùy ý; xycloalkyl được thế tùy ý hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý hoặc một nhóm aryl,

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

Tốt hơn, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (IA):



trong đó:

- ♦ W là nhóm C-A₃ hoặc nguyên tử nitơ,
- ♦ X, Y và Z là nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, được hiểu là chỉ có một trong số chúng là nguyên tử nitơ, còn lại là nguyên tử cacbon,
- ♦ A₁, A₂ và A₃ độc lập với nhau, là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm xycloalkyl,

hoặc A₃ là nguyên tử hydro (khi W là một nhóm C-A₃) khi A₁ và A₂ tạo với phân tử mang chúng một nhóm thế tùy ý thơm hoặc không thơm vòng Cy, tạo thành từ 5, 6 hoặc 7 cạnh, có thể chứa 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu là nitơ có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc nhóm -C(O)-O-Alk trong đó Alk là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

hoặc W là nguyên tử nitơ trong đó A₁ và A₂ tạo với nguyên tử mang chúng một nhóm thế tùy ý thơm hoặc không thơm vòng Cy, tạo thành từ 5, 6 hoặc 7 cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ, được hiểu là nitơ có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm -C(O)-O-Alk trong đó Alk là một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

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

hoặc R₁ và R₂ tạo với nguyên tử nitơ mang chúng một nhóm heteroxycloalkyl,

- ♦ R₃ là nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch

thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, một nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl-(C₁-C₆)alkyl ở đó nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định ở trên, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thể có khả năng, có thể bị đoteri hóa,

- ♦ R₄ là nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định ở trên, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thể có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R₅ là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₆ là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R₇ là nhóm được chọn trong các nhóm R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂-, trong đó R'₇ và R''₇ độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc heteroaryl,
- ♦ R₈ và R₉ độc lập với nhau, là nhóm oxo hoặc nguyên tử halogen,
- ♦ p và p' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ q và q' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3,

được hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I) chứa nhóm hydroxy, nhóm hydroxy này có thể được thế tùy ý bởi một trong những nhóm sau: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O⁻M₁⁺), -PO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -PO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), hoặc -PO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), trong đó M và M' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều chứa từ 5 đến 6 cạnh, trong đó M₁⁺ và M₂⁺ độc lập với nhau, là một cation hóa trị một, M₃²⁺ là một cation hóa trị hai được dụng và n là một số nguyên có giá trị từ 1 đến 5,

cũng được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, được hiểu là nhóm hai vòng này có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất hoặc là hệ vòng xoắn,

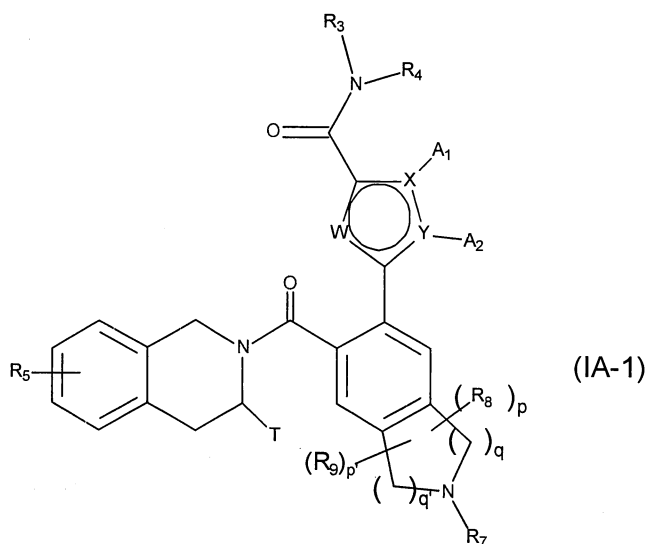
các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₃-C₆)spiro, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý, (C₁-C₆)alkyl-S-, hydroxy, oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp), nitro, xyano, ; -COOR'; -OCOR'; -NR'R"; R'CONR''-; NR'R''CO-; (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; triflometoxy; (C₁-C₆)alkylsulphonyl; halogen; aryl được thế tùy ý; heteroaryl được thế tùy ý; aryloxy được thế tùy ý; arylthio được thế tùy ý; xycloalkyl được thế tùy ý hoặc heteroxycloalkyl được thế tùy ý, được hiểu rằng R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý hoặc

một nhóm aryl,

phần tử Cy vì thế có thể được xác định trong công thức (IA) để được thể bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxy, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, COOH, NR₁'R₁" và halogen, được hiểu rằng R₁' và R₁" có định nghĩa giống với nhóm R' và R" được đề cập ở trên,

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

Các hợp chất có công thức (IA-1), các đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang của chúng, và muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dụng, được ưu tiên hơn:



trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q và q' được xác định như với công thức (IA).

Các hợp chất có công thức (IA-2), các đồng phân đối ảnh và đồng phân không đối quang của chúng, và muối cộng của nó với axit và bazơ được dụng, được ưu tiên hơn nữa:



trong đó A_1, A_2, R_3, R_4, R_7 và T là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA).

Trong số các axit được dụng có thể kể đến, mà không giới hạn bất kỳ ở, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit phosphonic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit malonic, axit succinic, axit glutaric, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit ascorbic, axit oxalic, axit metansulphonic, axit camphoric, v.v..

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

Theo một phương án ưu tiên thực hiện sáng chế, R₄ là một phenyl mà tại vị trí *para* được thế bởi một nhóm có công thức –OPO(OM)(OM'), –OPO(OM)(O[–]M₁⁺), –OPO(O[–]M₁⁺)(O[–]M₂⁺), –OPO(O[–])(O[–])M₃²⁺, –OPO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), hoặc –OPO(O[–]M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), trong đó M và M' độc lập với nhau, là nguyên tử hydro, nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều chứa 5 đến 6 cạnh, với M₁⁺ và M₂⁺ độc lập với nhau, là cation hóa trị một được dụng, M₃²⁺ là cation hóa trị hai được dụng và n là số nguyên có giá trị từ 1 đến 5, được hiểu rằng nhóm phenyl có thể được thế tùy ý

bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Tốt hơn nếu nhóm Het là một trong những nhóm sau: tetrahydroindolizin, indolizin hoặc 1,2-dimetyl-1*H*-pyrol. Nhóm 1,2-dimethyl-1*H*-pyrol được đặc biệt ưu tiên hơn. Theo phương án khác, nhóm 5,6,7,8-tetrahydroindolizin được ưu tiên hơn.

Trong hợp chất ưu tiên theo sáng chế, $q=1$ và $q'=1$. Theo phương án khác, $q=2$ và $q'=1$.

Tốt hơn, T là nguyên tử hydro, nhóm metyl, nhóm (morpholin-4-yl)alkyl, nhóm dimethylaminometyl, hoặc nhóm (alkylpiperazin-1-yl)alkyl. Tốt hơn nếu T là nhóm metyl, nhóm (morpholin-4-yl)metyl, nhóm 3-(morpholin-4-yl)propyl hoặc nhóm (4-methylpiperazin-1-yl)metyl. Tốt hơn nữa nếu T là nhóm metyl. Theo phương án khác, tốt hơn nếu T là nhóm (morpholin-4-yl)metyl.

Trong hợp chất ưu tiên theo sáng chế, R_3 là nhóm (C_1 - C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm aryl hoặc heteroaryl. Cụ thể hơn, R_3 là nhóm được chọn từ phenyl, metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyl-1*H*-pyrolo[2,3-*b*]pyridin hoặc 5-xyano-1,2-dimetyl-1*H*-pyrol. Tốt hơn, R_3 là nhóm metyl, propyl hoặc butyl. Tốt hơn nữa, R_3 là nhóm metyl.

Tốt hơn, R_4 là nhóm (C_1 - C_6)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh (đặc biệt hơn là butyl) hoặc nhóm aryl. Tốt hơn nếu R_4 là nhóm phenyl được thế tùy ý.

Tốt hơn nếu nhóm R_4 là 4-hydroxyphenyl.

Tốt hơn, R_7 là nhóm R'_7 -CO- hoặc R'_7 -O-CO-.

Trong hợp chất được ưu tiên theo sáng chế, R'_7 là aryl được thế tùy ý, xycloalkyl được thế tùy ý hoặc alkyl được thế tùy ý. Tốt hơn, R'_7 là nhóm naphtalen được thế tùy ý, phenyl hoặc idol. Nhóm thế tốt nhất cho nhóm phenyl là alkyl được thế tùy ý, xyano, alkynyl, halogen, alkoxy được thế tùy ý, hoặc $NR'R''$. Nhóm thế được ưu tiên hơn cả cho nhóm phenyl là metyl, etyl, metoxy, clo, bromo, xyano, 2-dimethylaminoethylamino, etynyl, 2-dimethylaminoethoxy, 2-(dimethylamino)ethyl(metyl)amino, dimethylcacbamoyletyl.

Theo một phương án ưu tiên, $p=p'=0$.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến các hợp chất sau:

- *N*-(4-Hydroxyphenyl)-*N*-metyl-3-{7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit;
- Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua;
- Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua;
- 4-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua;
- 2-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Metoxypheyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-

tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;

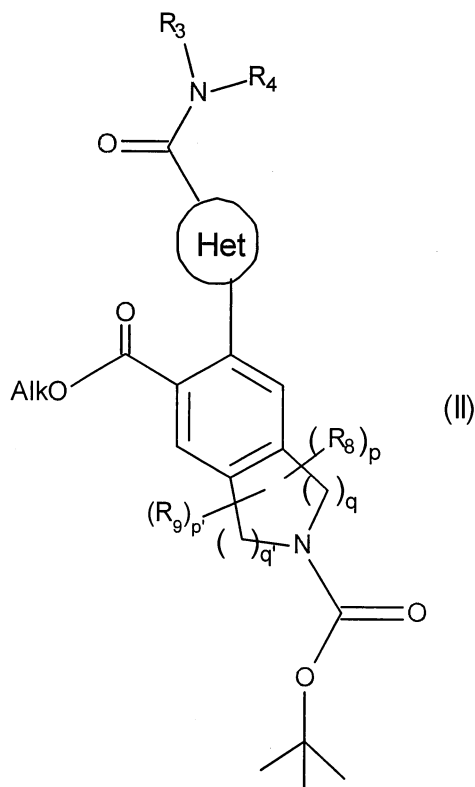
- 4-Clophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-Etylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-Xyanophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 2-Metoxypheyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat;
- 4-{[2-(Dimetylamino)etyl]amino}phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)

- cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(propyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
 - Phenyl 6-{4-[butyl(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
 - Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
 - *N*-Butyl-*N*-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-{7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1*H*-pyrol-3-cacboxamit;
 - 3-[2-(Dimetylamino)ethoxy]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
 - 4-{[2-(Dimetylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
 - 4-Etynylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
 - Naphthalen-2-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-

cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;

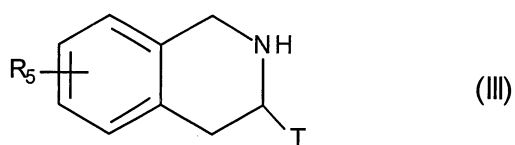
- 1*H*-Indol-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 3-[2-(Dimetyl)cacbamoyl]etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Bromophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- (1*r*,4*r*)-4-{[(*tert*-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-[2-(Dimetyl)cacbamoyl]etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- Xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl}-7-[(3*R*)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat.

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



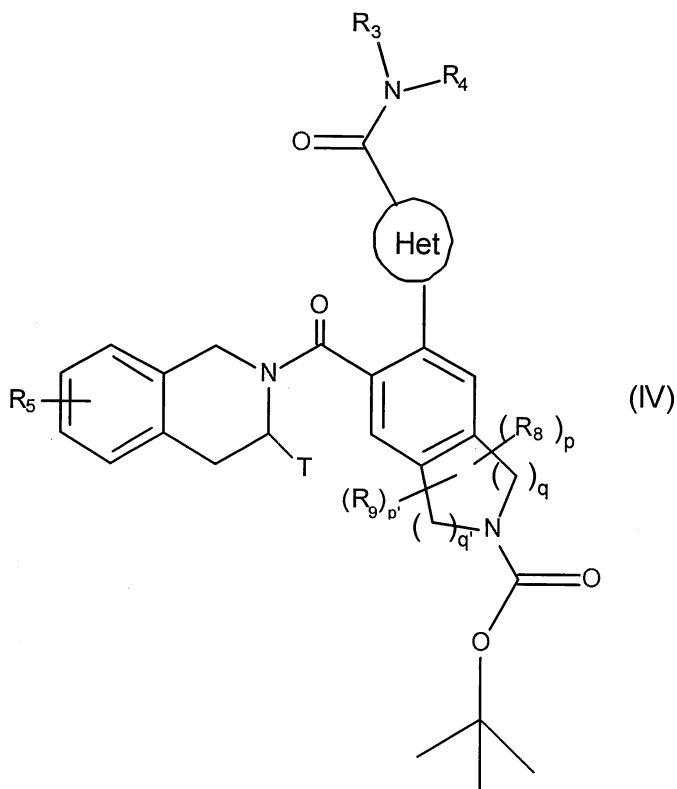
trong đó Het, R_3 , R_4 , R_8 , R_9 , p , p' , q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I) và Alk là nhóm (C_1 - C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (II) được thủy phân để tạo thành axit cacboxylic mà sau đó được liên kết peptit với hợp chất có công thức (III):



trong đó R_5 và T là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I),

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



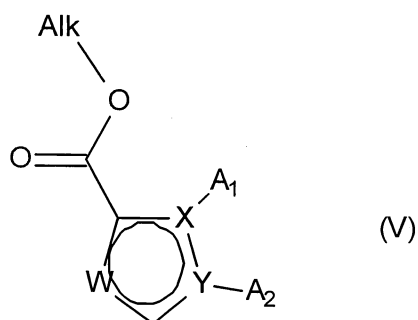
trong đó Het, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I),

hợp chất có công thức (IV) được loại bảo vệ và được đưa vào phản ứng axyl hóa hoặc sulfonyl hóa, và có thể tùy ý được cho phản ứng với một pyrophosphat hoặc một dẫn xuất phosphonat trong môi trường bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (I),

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

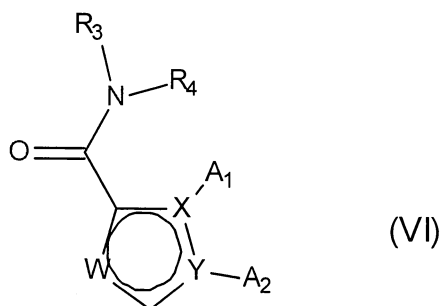
được hiểu là, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong quá trình được mô tả ở trên, một số nhóm (hydroxy, amino, v.v.) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bảo vệ, theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (IA-1) khác biệt ở chỗ hợp chất có công thức (V) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:



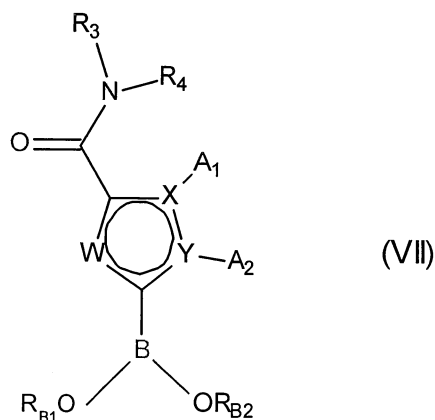
trong đó X, Y, W, A₁ và A₂ như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA) và Alk là nhóm (C₁-C₆) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (V) được thủy phân để tạo thành axit cacboxylic hoặc cacboxylat tương ứng, mà có thể được chuyển đổi thành dẫn xuất axit như axyl clorua hoặc anhydrit tương ứng trước khi được liên kết với một amin NHR₃R₄ trong đó R₃ và R₄ có cùng ý nghĩa như trong công thức (IA), để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



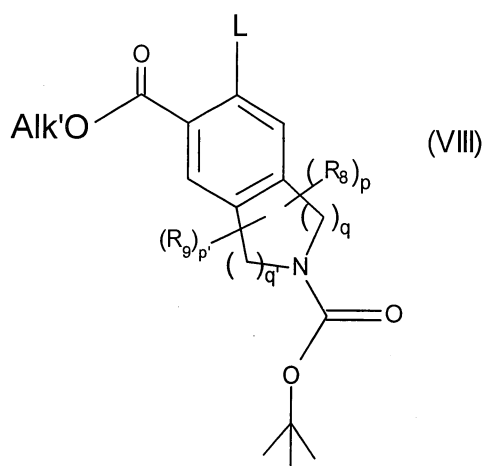
trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃ và R₄ là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

hợp chất có công thức (VI) sau đó được halogen hóa và tiếp theo được chuyển đổi thành dẫn xuất bohđrua tương ứng có công thức (VII):



trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃ và R₄ là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA), và R_{B1} và R_{B2} là một hydro, một nhóm (C₁-C₆) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc R_{B1} và R_{B2} tạo thành với các nguyên tử oxy mang chúng một vòng metyl tùy ý,

hợp chất có công thức (VII) sau đó được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (VIII):

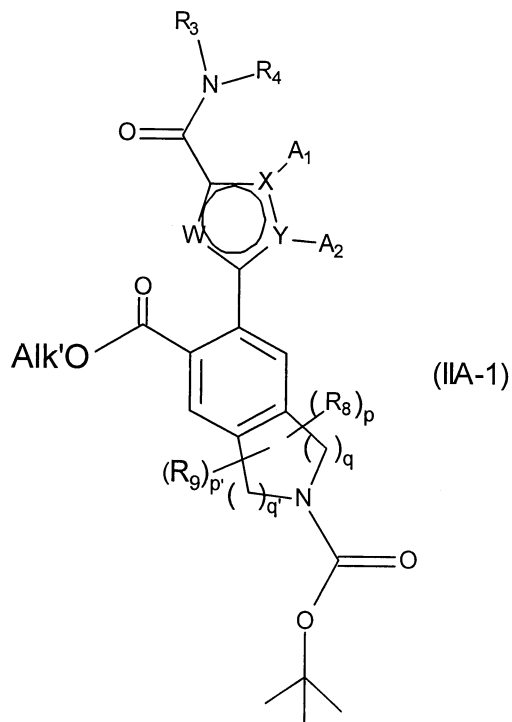


trong đó R₈, R₉, p, p', q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA), và

Alk' là nhóm (C₁-C₆) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

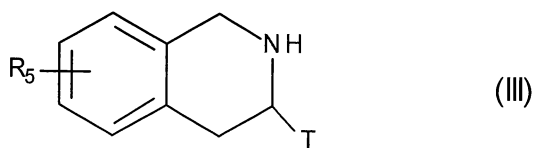
L là một nhóm rời chuyển được chọn từ halogen hoặc sulfonat,

để tạo ra hợp chất có công thức (IIA-1):



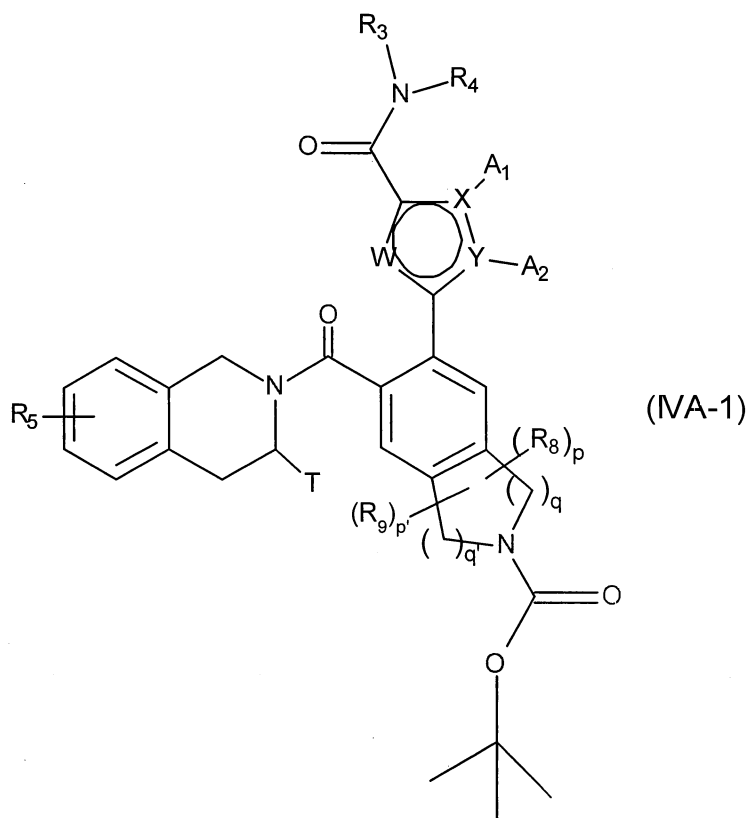
trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₈, R₉, p, p', q, và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA) và Alk' được xác định như trên,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (IIA-1) được thủy phân để tạo ra axit cacboxylic tương ứng mà được liên kết peptit với hợp chất có công thức (III):



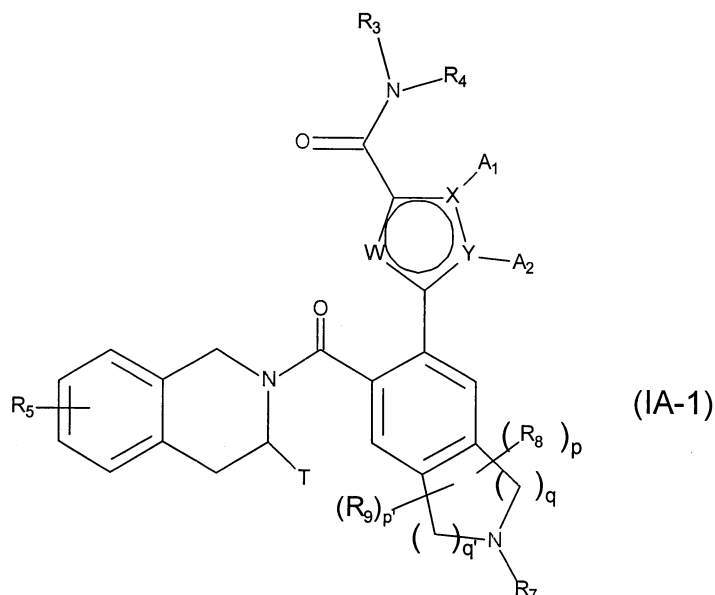
trong đó R₅ và T là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

để thu được hợp chất có công thức (IVA-1):



trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q, q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

hợp chất có công thức (IVA-1) được loại bảo vệ và được đưa vào phản ứng axyl hóa hoặc sulfonyl hóa, và có thể tùy ý được cho phản ứng với một pyrophosphat hoặc một dẫn xuất phosphonat trong điều kiện bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (IA-1):



trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

hợp chất có công thức (IA-1) có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và tùy ý được tách thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

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

Cụ thể hơn, khi một trong các nhóm R₃ hoặc R₄ của amin NHR₃R₄ được thế bởi một nhóm chức hydroxyl, chất sau đó có thể được chuẩn bị trước cho phản ứng bảo vệ để liên kết với axit cacboxylic được tạo ra từ hợp chất có công thức (V), hoặc với dẫn xuất axit tương ứng của nó, nhóm chức bảo vệ tạo thành sau đó trải qua một phản ứng loại bảo vệ trong giai đoạn cuối cùng của quy trình.

Các hợp chất có công thức (III), (V), (VIII) và amin NHR₃R₄ hoặc có sẵn trên thị trường hoặc có thể thu được bởi người có trình độ trung bình về lĩnh vực kỹ thuật bằng cách sử dụng các phản ứng hóa học thông thường được mô tả trong tài liệu

chuyên ngành.

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

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

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

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

Trong các dược phẩm theo sáng chế có thể kể đến, đặc biệt là các dược phẩm thích hợp để dùng qua đường uống, ngoài đường tiêu hóa, đường mũi, dưới da hoặc xuyên qua da, đường trực tràng, ngậm, qua mắt hoặc qua đường hô hấp, đặc biệt là các viên nén hoặc viên bao đường, viên nén ngậm dưới lưỡi, gói, gói nhỏ, viên nang, viên glossette, viên ngậm, viên thuốc đạn, kem, thuốc mỡ, gel bôi trên da, và các ống thuốc có thể uống được hoặc tiêm được.

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

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

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

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

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

Các protein giàn giáo có thể có hoặc không liên quan đến các kháng thể đơn dòng được hiểu theo nghĩa là một protein có chứa hoặc không chứa một nếp globulin miễn dịch và tạo ra khả năng liên kết tương tự như một kháng thể đơn dòng. Người có trình độ trung bình về lĩnh vực kỹ thuật biết cách lựa chọn giàn giáo protein. Cụ thể hơn, cần biết rằng, để được lựa chọn, một giàn giáo như vậy phải biểu thị một số tính năng như sau (Skerra A., J.mol. Recogn., 13, 2000, 167-187): bảo tồn tốt phát sinh loài, cấu trúc chắc chắn với sự tổ chức phân tử ba chiều nổi tiếng (ví dụ như tinh thể học hoặc NMR), kích thước nhỏ, không có hoặc chỉ có mức độ biến đổi hậu tịnh tiến thấp, dễ sản xuất, nhanh và sàng lọc. Giàn giáo protein như vậy có thể là, nhưng

không giới hạn ở, một cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có fibronectin và ưu tiên là loại fibronectin 10 vùng III (FNfn10), lipocalin, anticalin (Skerra A., J. Biotechnol., 2001, 74(4):257-75), protein Z dẫn xuất từ vùng B của protein A gây nên do khuẩn tụ cầu, thioredoxin A hoặc protein bất kỳ với vùng lặp lại như là "lặp lại ankyrin" (Kohl et al., PNAS, 2003, vol.100, No.4, 1700-1705), "lặp lại armadillo", "lặp lại giàu leuxin" hoặc "lặp lại tetratricopeptit ". Cũng có thể kể đến giàn giáo dẫn xuất từ các chất độc (ví dụ như các chất độc từ bọ cạp, côn trùng, cây trồng hoặc động vật thân mềm) hoặc các chất ức chế protein nitric oxit synthaza thuộc tế bào thần kinh (PIN).

Ví dụ thực hiện sáng chế

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

Quy trình chung

Tất cả hợp chất từ nguồn thương mại được sử dụng mà không tinh chế thêm nữa. Các dung môi khan thu được từ nguồn thương mại và được sử dụng mà không cần sấy khô thêm. Sắc ký cột nhanh được thực hiện trên ISCO CombiFlash Rf 200i với các ống silica-gel được đóng gói trước (Siliasep™ F60 (40-63µm, 60Å). Sắc ký lớp mỏng được tiến hành với các đĩa 5 x 10cm được bao phủ bằng Merck Type 60 F₂₅₄ silica-gel. Gia nhiệt bằng vi sóng được thực hiện trong thiết bị CEM Discover® SP.

Phân tích LC-MS

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

Dò: dò UV tại 230, 254 và 270 nm.

Thể tích bơm vào: 2 μ L

Pha động: A – Nước + 10mmol/amoni format + 0.08% (v/v) axit formic ở pH ca 3,5.

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

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

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

Nhiệt độ: 35°C.

Gradient:

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

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

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

Nhiệt độ: 35°C.

Gradient:

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

HPLC điều chế

Một vài hợp chất theo sáng chế được tinh chế bằng HPLC điều chế, được thực hiện trên hệ thống tự động tinh chế Waters FractionLynx MS, với cột Gemini® 5 μm C18(2), 100mm $\times$ 20mm i.d. từ Phenomenex, chạy với lưu lượng 20 $\text{cm}^3/\text{phút}$ với máy dò mảng diốt cực tím (210 – 400nm) và tập hợp định hướng khối lượng. Gradient dùng cho mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 1.

Tại pH 4: dung môi A = 10 mM amoni axetat trong nước tinh chế HPLC + 0,08% v/v axit fomic. Dung môi B = 95% v/v axetonitril tinh chế HPLC + 5% v/v dung môi A + 0,08% v/v dung dịch amoni.

Tại pH 9: dung môi A = 10 mM amoni axetat trong nước tinh chế HPLC + 0,08% v/v dung dịch amoni. Dung dịch B = 95% v/v axetonitril tinh chế HPLC + 5% v/v dung môi A + 0,08% dung dịch amoni.

Máy khối phổ là Waters Micromass ZQ2000, chạy ở chế độ ion hóa tia ion dương hoặc ion âm, với phạm vi quét trọng lượng phân tử từ 150 đến 1000.

Sản phẩm điều chế 1a: 2-tert-Butyl 7-metyl 6-[(nonaflobutansulfonyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Bước A: *tert*-Butyl 7-formyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat

tert-Butyl 6-hydroxy-3,4-dihydro-1*H*-isoquinolin-2-carboxylat (15,0 g; 0,06 mol) được hòa tan trong 96ml dung dịch 7% dimetoxymagie trong metanol (0,06 mol) và khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn và bay hơi đồng thời với toluen để tạo ra một chất bột mà sau đó được tạo huyền phù trong toluen (300ml). Parafomandehit (6,32 g; 0,21 mol) được bổ sung và huyền phù được gia nhiệt để hồi lưu. 6,32g parafomandehit (0,21 mol) nữa được bổ sung và khuấy trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội ở nhiệt độ phòng, pha loãng với etyl axetat và rửa với 1N HCL. Pha hữu cơ được tách ra và được rửa với etyl axetat. Phần hữu cơ được hóa hợp, lọc qua một đệm xelit và chất sau lọc được rửa bằng nước muối, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được hấp thụ trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolute và tinh chế trong CombiFlash (220g silic, diclometan đến 3% metanol/diclometan) để thu được đồng phân cấu tạo không mong muốn sạch như dạng dầu. Phần còn lại được hóa hợp, cô cạn thành chất rắn, và được tái tinh chế trong CombiFlash (220g silic, iso-hexan đến 30% etyl axetat/ iso-hexan). Sản phẩm thu được theo tỷ lệ 2:1 ưu tiên cho đồng phân cấu tạo mong muốn.

LC/MS ($C_{15}H_{19}NO_4$) 177 $[M-Boc+H]^+$; RT 1,29 (Phương pháp B)

Bước B: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicarboxylat

Dung dịch chứa 6,4g hỗn hợp đồng phân cấu tạo của aldehyt thu được ở bước A (khoảng 4,22 g; 15,23mmol) được khuấy trong metanol (250ml) được bổ sung natri xyanua (0,75 g; 0,02 mol). Sau 1 phút, mangan dioxit đã hoạt hóa (10,03 g, 115, 4mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua một đệm xelit và cô cạn. Nguyên liệu thô được tinh chế trên CombiFlash (220g silic, iso-hexan đến 20% etyl axetat/ iso-hexan) và làm khô trong chân không để thu được chất rắn.

Bước C: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-[(nonaflobutansulfonyl)oxy]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Dung dịch chứa phenol thu được ở bước B (5,97 g; 19,41mmol) trong diclometan (10mL) làm lạnh đến 0°C được bổ sung trietylamin (8,1ml ; 58,23mmol). Sau khi bổ sung xong, hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và khuấy trong 1 ngày, sau đó 10,46ml của chất phản ứng sulphonyl hóa được bổ sung và khuấy để duy trì cho ngày tiếp theo. Sau đó, 20,92ml được bổ sung và khuấy trong 4 đến 5 ngày nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh xuống 0°C và nước (100ml) được bổ sung. Hỗn hợp được chiết với diclometan và lớp hữu cơ được làm khô qua magie sunphat, lọc và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được hấp thụ trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolate và tinh chế trong CombiFlash (120g silic, iso-hexan đến 10% etyl axetat/ iso-hexan), và làm khô trong chân không để thu được một chất dầu mà dần dần kết tinh thành chất rắn.

Sản phẩm điều chế 1b: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-(triflometansulfonyloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Dung dịch chứa phenol từ bước B của sản phẩm điều chế 1a (2,06 g; 6,70mmol) và pyridin (1, 27ml; 20,1mmol) trong diclometan (75ml) được bổ sung anhydrit triflic (1,69ml; 10,05mmol) ở nhiệt độ từ -10°C đến 0 °C trong 30 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ, sau đó nước đá (50ml) được bổ sung và hỗn hợp được axit hóa bằng axit hydrocloric loãng để đạt pH từ 2 đến 3. Hỗn hợp được chiết với etyl axetat và phần chiết hữu cơ được rửa lần lượt với nước muối và đồng sulphat bão hòa, làm khô qua magie sulphat, và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm.

Sản phẩm điều chế 1c: *tert*-Butyl 7-formyl-6-(triflometansulfonyloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A của sản phẩm điều chế 1a (3,1 g, 11,2mmol) trong diclometan khan (50ml), được làm lạnh trong bình đá, được bổ sung

pyridin (4,52ml, 56mmol) sau đó thêm từ từ anhydrit triflic (2,75ml, 16,8mmol). Hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 16 giờ.

Phản ứng được pha loãng với nước đá lạnh, axit hóa với HCl đến pH 3, và sau đó được chiết thành etyl axetat, và rửa bằng dung dịch đồng sulphat bão hòa. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được lọc bởi sắc ký cột trên silica, rửa giải với một gradient của iso-hexan đến 25% etyl axetat/iso-hexan để thu được sản phẩm mong muốn là hỗn hợp của đồng phân cấu tạo tương ứng (*tert*-butyl 5-formyl-6-(triflometansulfonyloxy)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carboxylat).

Sản phẩm điều chế 1d: 2-*tert*-Butyl 5-metyl 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2,5-dicacboxylat

Bước A: Axit 5-Bromobenzen-1,2,4- tricacboxylic

Bromotrimetyl benzen (40,7 g; 205mmol) được bổ sung vào hỗn hợp chứa nước (3,25 L), kali penmanganat (232 g, 1,468 mol) và natri cacbonat (28,5 g; 206mmol). Hỗn hợp được khuấy hồi lưu trong 60 giờ. Etanol (820ml) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp thu được được lọc nóng qua xelit, sau đó được làm nguội ở nhiệt độ môi trường. Chất sau lọc được axit hóa với HCl cô đặc, và dung môi hữu cơ được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm chất rắn được tách bằng cách lọc.

Bước B: Axit 6-Bromo-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-cacboxylic

Sản phẩm từ bước A (42,8 g, 148mmol) và amoni bromua (43,5 g, 444mmol) được tán thành bột mịn, và làm đồng nhất. Hỗn hợp rắn được gia nhiệt ở nhiệt độ từ 230°C đến 240°C trong 2 giờ trong khi được trộn kỹ sau mỗi 15 phút. Hỗn hợp được làm nguội ở nhiệt độ môi trường, sau đó được bổ sung nước (230ml), axit hóa đến pH từ 1 đến 2 với HCl đặc, và chiết với nhiều phần của etyl axetat. Chiết xuất hữu cơ tổng hợp được làm bay hơi, và chất rắn thu được được nghiền thành bột với một lượng tối

thiếu etyl axetat, và sau đó được nghiền với etanol để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

Bước C: (4-Metoxyphenyl)metyl 6-bromo-2-[(4-metoxyphenyl)metyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-cacboxylat

Sản phẩm từ bước B (40 g, 148mmol), 1-(clometyl)-4-metoxybenzen (48,7 g, 311mmol), và kali cacbonat (61,3 g; 444mmol) được bổ sung DMF (760ml) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 45°C trong 16 giờ. Nước (1140ml) được bổ sung, và chất kết tủa được tách thông qua lọc, hòa tan trong clofom (1100ml), và làm khô (natri sulphat). Làm bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

Bước D: {6-Bromo-2-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}metanol

Sản phẩm từ bước C (55,4 g; 108,5mmol) được tạo huyền phù trong THF khô (165ml) và nước muối-THF (1M trong THF; 542ml; 542mmol) được bổ sung từng giọt dưới argon. Sau 30 phút, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 6 giờ. Metanol (244, 5ml) được bổ sung từng giọt (giải phóng khí) và dung dịch thu được được làm bay hơi dưới áp suất giảm đến thể tích 300ml. Metanol (170ml) và 10% HCl (220ml) được bổ sung và hỗn hợp thu được được gia nhiệt ở 70 °C trong 3,5 giờ. Dung dịch được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được chia ra giữa kali cacbonat bão hòa và diclometan. Pha lỏng được chiết với diclometan, và chiết xuất hữu cơ hóa hợp được cô cạn trong chân không và tinh chế bởi sắc ký cột nhanh, rửa giải với một gradient của etyl axetat/hexan từ 5% đến 60% để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước E: tert-Butyl 5-bromo-6-(hydroxymetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Một dung dịch của hợp chất từ bước D (11,3 g, 32,5mmol) trong axit trifluoroaxetic (145ml) được gia nhiệt nhanh nhất có thể tại 200°C dưới chiếu xạ vi sóng trong 7 phút. Axit trifluoroaxetic được loại bỏ trong chân không, 10% natri hydroxit (185ml) được bổ sung, và hỗn hợp thu được nghiền/làm đồng đều, sau đó được chiết với vài phần diclometan. Chiết xuất hữu cơ hóa hợp được làm bay hơi, sau đó được hòa tan trong hỗn hợp 1:1 metanol/diclometan (210ml) và di-tert-butyl

dicacbonat (1,2 đương lượng) được bổ sung. Sau 40 phút, dung môi được loại bỏ trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silic, rửa giải với 1:1 hexan/etyl axetat để thu được sản phẩm.

Bước F: *tert*-Butyl 5-bromo-6-formyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Sản phẩm từ bước E (5g, 15,2mmol) được hòa tan trong diclometan (63,5) và Dess-Martin periodinane (8,4 g, 19,8mmol) được bổ sung từng giọt. Sau 1 giờ, hỗn hợp được cô cạn trong chân không và nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silic, rửa giải với một gradient của etyl axetat/hexan từ 2% đến 5% để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước G: 2-*tert*-Butyl 5-metyl 6-bromo-2,3-dihydro-1H-isoindol-2,5-dicacboxylat

Hợp chất từ bước F (1,63 g, 5,0mmol), mangan dioxit (8,69 g, 100mmol), natri xyanit (1,47 g, 30mmol) và axit axetic (601mg, 10,0mmol) được tạo huyền phù trong metanol (50ml) và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, cô cạn trong chân không, và phần còn lại được chia thành etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được cô cạn trong chân không và tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silic, rửa giải với một gradient của etyl axetat/hexan từ 0% đến 10% để thu được sản phẩm mong muốn.

Sản phẩm điều chế 1e: *tert*-Butyl 5-bromo-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Bước A: Axit 6-Bromo-2-[(*tert*-butoxy)cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-cacboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm của sản phẩm điều chế 1d (1g, 2,81mmol) trong dioxin (5ml) được bổ sung một dung dịch của liti hydroxit monohydrat (236mg, 5,62mmol) trong nước (5ml), và phản ứng được gia nhiệt đến 90 °C. Sau 40 phút, phản ứng được làm lạnh, và được pha loãng với nước và axit hóa đến pH 2 bằng 2N HCl lỏng. Hỗn hợp được tách với etyl axetat, và chiết xuất hữu cơ được làm khô và làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{14}H_{16}BrNO_4$) 342 $[M+H]^+$; RT 2.30 (Phương pháp A)

Bước B: *tert*-Butyl 5-bromo-6-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (933mg, 2,73mmol) trong DMF (10ml) được bổ sung triethylamin (1,33ml, 9,55mmol), HBTU (1,04 g, 2,73mmol) được bổ sung sau đó bằng Sản phẩm điều chế 2a (832mg, 2,73mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng nước và kết tủa sau phản ứng được lọc và rửa bằng nước. Chất rắn được hấp thụ trong etyl axetat, làm khô qua magie sulphat, được lọc và làm bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột qua silica gel, rửa giải với gradient của iso-hexan với tỷ lệ 1:1 etyl axetat/iso-hexan để thu được sản phẩm ở dạng bột.

LC/MS ($C_{28}H_{34}BrN_3O_4$) 556 $[M+H]^+$; RT 2,35 (Phương pháp A)

Sản phẩm điều chế 1f: *tert*-Butyl 5-bromo-6-[(3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1*H*-isoindol-2-cacboxylat

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 1e, thay thế sản phẩm của sản phẩm điều chế 2a sử dụng trong bước C bằng (3*R*)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin hydroclorua thu được từ sản phẩm điều chế 2b.

LC/MS ($C_{24}H_{27}BrN_2O_3$) 471 $[M+H]^+$; RT 2,76 (Phương pháp A)

Sản phẩm điều chế 1g: Axit 6-Bromo-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-cacboxylic

Bước A: 2-(3-Bromo-4-metoxyphenyl)etanamin

Dung dịch chứa 2-(4-metoxyphenyl)etanamin (25,0 g, 0,165 mol) trong axit axetic băng (300ml) được bổ sung dung dịch brom (31,7 g, 0,198 mol) trong axit axetic băng (200ml) từng giọt một. Một kết tủa màu trắng được tạo ra ngay lập tức, và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 48 giờ. Chất rắn màu trắng được lọc và rửa với hexan để thu được muối hydrobromua. Dung dịch mẹ được làm bay hơi và

được rửa với một lượng nhỏ axit axetic và hexan. Các muối này được hòa tan trong nước và pH điều chỉnh bằng 8. Huyền phù được chiết với DCM và làm khô, và cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng ở bước tiếp theo mà không tinh chế thêm nữa.

Bước B: N-[2-(3-Bromo-4-metoxypheyl)etyl]-2,2,2-trifloaxetamit

2-(3-bromo-4-metoxypheyl)etanamin (600mg) được hòa tan trong 6ml TFAA và 6ml DCM và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh trong thùng đá và 24ml nước được bổ sung vào hỗn hợp. Pha hữu cơ được rửa với nước một vài lần, làm khô và cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm nữa.

Bước C: 1-(6-Bromo-7-metoxi-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2,2,2-trifloetanon

Dung dịch chứa 40% axit sulphuric trong axit axetic (150ml) được bổ sung N-[2-(3-bromo-4-metoxypheyl)etyl]-2,2,2-trifloaxetamit (15,5 g, 52,4mmol) và paraformandehit (2,4 g, 80mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ, đổ vào trong nước lạnh và chiết với etyl axetat. Lốp hữu cơ hóa hợp được rửa với dung dịch natri hydrogen cacbonat, làm khô và cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được lọc với sắc ký nhanh (gradient dung môi rửa giải hấp:n-hexan:EtOAc).

Bước D: 1-(6-Bromo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2,2,2-trifloetanon

Trong môi trường argon, một dung dịch chứa 1-(6-bromo-7-metoxi-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)-2,2,2-trifloetanon (1mmol) trong 20ml DCM được bổ sung từ từ vào dung dịch boron tribromua (1mmol) đã được làm nguội trước đó trong 30ml DCM ở -30°C. Dung dịch kết quả được làm ấm từ từ lên -12°C và khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh bằng cách thêm đá và sản phẩm được chiết với EtOAc. Pha hữu cơ được rửa với nước và NaCl lỏng bão hòa và làm khô. Sản phẩm thô được tinh chế với sắc ký nhanh (gradient dung môi rửa giải hấp:n-hexan:DCM).

Bước E: 6-Bromo-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl triflometansulfonat

1-(6-bromo-7-hydroxy-3,4-dihydroisoquinolin-2(1*H*)-yl)-2,2,2-trifloetanon (5,72 g, 17,7mmol) và 2,2ml pyridin (2,12 g, 26,5mmol) được hòa tan trong DCM (130ml). Ở 0°C 21,2ml (21,2mmol) triflometansulfonic anhydrit (1M trong DCM) được bổ sung từng giọt và nhiệt độ được để tăng lên đến nhiệt độ phòng. Khi phản ứng đạt đến chuyển đổi thích hợp thì được pha loãng với nước muối. Các lớp được phân tách và lớp hữu cơ được làm khô với Na₂SO₄, lọc và cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế qua sắc ký nhanh sử dụng heptan và etyl axetat để rửa giải để thu được 6-Bromo-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl triflometansulfonat.

Bước F: Axit 6-Bromo-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylic

6-bromo-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl triflometansulfonat (912mg, 2,0mmol) và 146mg (dppf)PdCl₂ (0,2mmol) được hòa tan trong 15ml DMF và 5ml H₂O. TEA (404mg, 4,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong môi trường CO (1 bar). Khi phản ứng đạt đến chuyển đổi thích hợp thì được pha loãng với DCM, chiết với 0.2 M HCl_{aq}. Các lớp được phân tách, lớp hữu cơ được làm khô với Na₂SO₄, lọc và cô cạn dưới áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế với sắc ký nhanh sử dụng DCM và metanol để rửa giải để thu được axit 6-Bromo-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-carboxylic.

Sản phẩm điều chế 1ha: 1-{6-Bromo-7-[(3*S*)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-2,2,2-trifloetan-1-on

Dung dịch chứa axit từ sản phẩm điều chế 1g (2g, 0,01 mol) trong *N,N*-dimetylformamit (15ml) được bổ sung *N,N*-diisopropyletylamin (1,98ml, 11,36mmol), amin từ sản phẩm điều chế 2a (1,39 g, 5,96mmol) và HBTU (2,15 g, 5,68mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không và được tái hòa tan trong etyl axetat, và được rửa với nước và nước muối.

Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, cô cạn trong chân không, và được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (40g silic, diclometan đến 3% metanol trong diclometan).

LC/MS ($C_{26}H_{27}BrF_3N_3O_3$) 566 $[M+H]^+$; RT 1,26 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 1hb: 1-{6-Bromo-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl}-2,2,2-trifloetan-1-on

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 1ha, thay thế amin trong sản phẩm điều chế 2a bằng amin trong sản phẩm điều chế 2b.

LC/MS ($C_{22}H_{20}BrF_3N_2O_2$) 481 $[M+H]^+$; RT 1,46 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 2a: (3S)-3-(Morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua

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

Dung dịch chứa 5g (3S)-2-[(benzyloxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro-3-axit cacboxylic (16mmol) trong 160ml diclometan được bổ sung 1,5ml morpholin (17,6mmol) và sau đó bổ sung 9ml *N,N,N*-trietylamin (64mmol), 3.3g of 1-etyl-3-(3'-dimetylaminopropyl)-cacbodiimit (EDC) (19,2mmol) và 2,6g hydroxybenzotriazol (HOBT) (19,2mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm và sau đó được đổ lên dung dịch amoni clorua và được tách với etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua magie sulphat và sau đó được lọc và làm bay hơi để làm khô. Sản phẩm thô thu được sau đó được tinh chế bởi sắc ký trên silica gel (gradient diclometan/metanol). Sản phẩm thu được ở dạng bột.

^1H -NMR: δ (400 MHz; dms o - d_6 ; 353°K): 7.30 (m, 5H benzyl); 7.15 (m, 4H thơm); 5,2-5,0 (m, 3H, 2H benzyl, 1H dihydroisoquinolin); 4,75-4,5 (2d, 2H dihydroisoquinolin); 3,55-3,3 (m, 8H morpholin); 3,15-2,9 (2dd, 2H dihydroisoquinolin)

IR: ν : $>C=O$: 1694; 1650 cm^{-1}

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

Dung dịch chứa 5,3g sản phẩm thu được ở bước A (13,9mmol) trong 278ml tetrahydrofuran được bổ sung 14ml $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ (27,8mmol) ở nhiệt độ môi trường. Tất cả được gia nhiệt trong 4 giờ ở 80°C . Hỗn hợp được làm nguội về nhiệt độ môi trường, và sau đó được bổ sung 7ml (14mmol) $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt lại ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Tetrahydrofuran sau đó được làm bay hơi, và sau đó được bổ sung từ từ metanol và sau đó là 5,6ml axit hydrochloric 5N (27,8mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường qua đêm và sau đó ở nhiệt độ 80°C trong một giờ. Sau đó bổ sung dung dịch NaHCO_3 bão hòa để hỗn hợp phản ứng ở 0°C cho đến khi đạt pH bằng 8, sau đó chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua magie sulphat và sau đó được lọc và làm bay hơi để khô. Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

$^1\text{H-NMR}$: δ (400 MHz; dmsO-d_6 ; 353°K): 7,43-7,30 (đỉnh không tách, 5H benzyl); 7,19 (m, 4H thơm); 5,16 (m, 2H, 2H benzyl); 4,79-4,29 (d, 2H dihydroisoquinolin); 4,58 (m, 1H dihydroisoquinolin); 3,50 (m, 4H morpholin); 3,02-2,80 (dd, 2H dihydroisoquinolin); 2,42-2,28 (đỉnh không tách, 5H, 4H morpholin, 1H morpholin); 2,15 (dd, 1H morpholin)

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

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

Dung dịch chứa 4,9g hợp chất của bước B (13,4mmol) trong 67ml etanol được bổ sung 0,980g paladi dihydroxit (20% khối lượng) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được đặt trong áp suất 1,2 bar ($1,2 \times 10^5 \text{ Pa}$) hydro ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Sau đó hỗn hợp được đưa qua bộ lọc Whatman, và sau đó paladi được súc

vài lần với etanol. Chất đã lọc được làm bay hơi để khô. Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

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

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

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

Bazo tự do thu được trong bước C được hòa tan trong lượng tối thiểu diclometan.

Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng được bổ sung 1M dung dịch HCl trong dietyl ete (3 đương lượng). Phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó dietyl ete được bổ sung. Kết tủa sau phản ứng được lọc, rửa với dietyl ete, và làm khô dưới chân không để thu được sản phẩm.

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

Bước A: 3-Metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin

Dung dịch chứa 3-metylisoquinolin và $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1,2 đương lượng) trong metanol (3ml/mmol) được làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung natri borohydrua (12 đương lượng) chia từng phần trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, và sau đó được làm nguội bằng cách bổ sung nước. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm, và phần còn lại được chia ra giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được làm khô dưới natri sulphat và bay hơi để thu được sản phẩm thô.

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

Sản phẩm từ bước A (4,5 g) được hòa tan trong hỗn hợp 1:9 isopropanol/heptan (55ml), và dung dịch sau đó được tiêm lại vào cột IC (50x500mm, cỡ hạt 20 μm), rửa giải với hỗn hợp 5:95 2-propanol/heptan chứa 0,05% dietyl amin, với lưu lượng

50ml/phút ở nhiệt độ môi trường. Trong những điều kiện này, đồng phân (R) được rửa giải thành phần thứ hai.

Sản phẩm điều chế 2c: tert-Butyl [(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetyl] cacbamat

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

Hợp chất này thu được sử dụng phương thức trong tài liệu (R. B. Kawthekar *et al South Africa Journal of Chemistry* 63, 195, 2009) bắt đầu từ 15g (3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetanol (91.9mmol) trong benzyl clofomat và trietyl amin hòa tan trong diclometan. Sau khi tinh chế trên silica gel (gradient dầu ete/AcOEt), sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

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

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

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

Hợp chất này thu được sử dụng phương thức trong tài liệu (D. Pagé *et al J. Med. Chem*, 44, 2387, 2001) bắt đầu từ 23g hợp chất thu được ở bước A (77,3mmol) trong diphenylphosphoryl azit và triphenylphosphin hòa tan trong THF. Sau khi tinh chế trên silica gel (gradient dầu ete/ AcOEt), sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

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

tetrahydroisoquinolin); 3,28 (m, 2H, CH_2N_3); 3,06 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,78 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin)

IR: νN_3 : 2095 cm^{-1} ; $\nu \text{C=O}$: 1694 cm^{-1} ; ν thơm $>\text{C-H}$: 754 cm^{-1}

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

Dung dịch chứa 20,9g (64,5mmol) hợp chất azido thu được ở bước B trong 650ml THF được bổ sung lần lượt 25,5g (97,2mmol) triphenylphosphin và 157ml nước. Hỗn hợp hoàn thiện được gia nhiệt đến hồi lưu trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn đến khô và chất dầu còn lại sau đó được hấp thụ trong isopropyl ete. Một kết tủa màu trắng xuất hiện, được lọc và rửa với isopropyl ete. Chất đã lọc sau đó được cô cạn đến khô và sau đó được lọc bằng sắc ký trên silica gel (gradient $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$). Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

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

IR: νNH_2 : 3400-3300 cm^{-1} ; $\nu \text{C=O}$: 1688 cm^{-1}

Bước D: Benzyl (3S)-3-([(tert-butoxycacbonyl)amino]metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Dung dịch chứa 18,4g (62,1mmol) của hợp chất thu được ở bước C trong 630ml diclometan được bổ sung liên tục 17,5ml (124mmol) trietyl amin và, theo từng phần, 14,9g (68,3mmol) di-*tert*-butyl dicacbonat. Hỗn hợp hoàn thiện được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn, và sau đó được bổ sung etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với 1M dung dịch HCl, dung dịch NaCl bão hòa, dung dịch NaHCO_3 bão hòa và sau đó là dung dịch NaCl bão hòa. Sau khi làm khô, cô cạn đến khô và tinh chế bởi sắc ký trên silica gel (gradient dầu ete/AcOEt), sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

^1H NMR: δ (400 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,35 (m, 5H, Hs thơm, O-benzyl); 7,15 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 6,51 (m, 1H, **NHBoc**); 5,12 (s, 2H, **CH₂-Ph**); 4,76 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,51 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 4,36 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,95 (m, 3H, H tetrahydroisoquinolin + **CH₂NHBoc**); 2,71 (d, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 1,34 (s, 9H, **NHBoc**)

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

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

Dung dịch chứa 21g (53mmol) của hợp chất thu được ở bước D trong 600ml etyl axetat được bổ sung 2,1g paladi trên cacbon 10%. Hỗn hợp hoàn thiện được khuấy ở nhiệt độ môi trường dưới áp suất 1,3 bar dihydrogen trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, và cô cạn đến khô. Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng rắn.

^1H NMR: δ (400 MHz; DMSO- d_6 ; 300K): 7,15 (m, 4H, Hs thơm, H tetrahydroisoquinolin); 6,85 (t, 1H, **NHBoc**); 3,90 (m, 2H, H tetrahydroisoquinolin); 3,00 (m, 2H, **CH₂NHBoc**); 2,80 (m, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,65 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 2,40 (dd, 1H, H tetrahydroisoquinolin); 1,40 (s, 9H, **NHBoc**)

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

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

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

Dung dịch chứa 3g (10,30mmol) [(3S)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]axit axetic trong 100ml diclometan được bổ sung, từng giọt một, 1,10ml (11,32mmol) morpholin, từng giọt một trong cả quá trình, 4,3ml (30,9mmol) trietylamin, 2,20g (12,40mmol) 1,2-diclometan và 1,70g (1,68mmol)

hydroxybenzotriazol. Hỗn hợp hoàn thiện được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt với dung dịch HCl 1M, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó là dung dịch NaCl bão hòa cho đến khi trung hòa. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột trên silica gel (diclometan/MeOH), sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng dầu.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmso-d₆; 300K): 7.20-7.10 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 4,70 (m, 1H, Hs béo, CH tetrahydroisoquinolin); 4,75-4,20 (2m, 2H, Hs béo, CH₂ alpha to tetrahydroisoquinolin N); 3,60 (m, 8H, Hs béo, morpholin); 3,00 và 2,70 (2 dd, 2H, H béo, tetrahydroisoquinolin); 2,50-2,20 (2d, 2H, Hs béo, CH₂CO); 1,40 (s, 9H, ^tBu)

IR: ν C=O: 1687; 1625 cm⁻¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hợp chất có tên trong tiêu đề thu được bắt đầu từ axit (3S)-2-[(benzyloxy)cacboxyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3- cacboxylic, dựa theo phương

thức trong tài liệu (Jinlong Jiang *et al Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14, 1795, 2004).

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

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

LC/MS: $m/z = (M + H)^+ = 375$

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

Dung dịch chứa 15,4g hợp chất thu được ở bước B (41,02mmol) trong 250ml DMSO khan sau đó được bổ sung 22g (449mmol) natri xyanua. Hợp chất hoàn thiện sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ. Hợp chất được làm nguội và sau đó hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng cách bổ sung etyl axetat. Phản ứng thủy phân được thực hiện sử dụng dung dịch NaHCO₃ bão hòa. Sau khi được chiết lại hai lần với etyl axetat, pha hữu cơ được hóa hợp, rửa với nước, làm khô qua MgSO₄ và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký trên silica gel (hexan/ AcOEt 7/3), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

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

Bước D: Benzyl (3S)-3-(2-aminoetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

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

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

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

LC/MS: m/z = (M + H)⁺ = 411

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

Dung dịch chứa 10,4g hợp chất thu được ở bước E (25,5mmol) trong 210ml của MeOH khan được bổ sung 2,71g (2,55mmol) Pd/C 10%. Hỗn hợp hoàn thiện được khử khí trong 30 phút và sau đó khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm mong muốn thu được ở dạng rắn được hấp thụ trong hỗn hợp pentan/Et₂O (90/10), nghiền bột và lọc. Sau khi làm khô, sản phẩm thu được ở dạng rắn.

¹H NMR: δ (400 MHz; dmsd-d₆; 300K): 7,1-6,98 (m, 4H, Hs thơm, tetrahydroisoquinolin); 6,83 (m, 1H, CH₂NHBoc); 3,85 (s, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 3,09 (q, 2H, CH₂NHBoc); 2,73 (m, 1H, Hs béo,

tetrahydroisoquinolin); 2,70 và 2,39 (2m, 2H, Hs béo, tetrahydroisoquinolin); 1,63 (m, 2H, Hs béo); 1,38 (s, 9H, NHCOOtBu)

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

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

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

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

Quy trình giống với quy trình trong bước A của sản phẩm điều chế 1'.

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

Huyền phù của 1g NaH (60%) (25,08mmol) trong 30ml MTBE được bổ sung từng giọt dung dịch chứa 5g *tert*-butyl 3-morpholino-3-oxopropanoat (21,81mmol) trong 20ml MTBE khan. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó hợp chất thu được ở bước A được bổ sung dưới dạng bột. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 30 giờ. 100ml dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung. Dung dịch thu được được chiết với diclometan. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột trên silica gel (diclometan/MeOH), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : >C=O : 1731 (este); ν : >C=O : 1644 (amit); ν : -SO₂ : 1334-1156; ν : >C-O-C< : 1115; γ : >CH-Ar : 815-746-709

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

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

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : -OH : 3500 à 2000 ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1727 (axit) ; ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1634 (amit) ; ν : -SO₂ : 1330-1155

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

Dung dịch chứa 7,80g (16,51mmol) hợp chất thu được ở bước C trong 100ml DMSO được thêm vào 1,16g (19,83mmol) natri clorua rắn và sau đó, thêm từng giọt 5ml nước. Hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 1 giờ và sau đó dung dịch được cô cạn đến ¾. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt với dung dịch liti clorua bão hòa và sau đó với dung dịch NaCl bão hòa. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua MgSO₄, lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột trên silica gel (xyclohexan/etyl axetat), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{C}=\text{O}$: 1639 ; ν : -SO₂ : 1331-1156 ; γ : $>\text{CH}-\text{Ar}$: 815-675

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

Dung dịch chứa 6,0g (14,0mmol) hợp chất thu được ở bước D trong 60ml MTBE và 14ml diclometan được bổ sung 1,06g (28mmol) LAH chia thành từng phần trong 5 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 giờ. Được bổ sung từng giọt 1,5ml nước và khuấy trong 15 phút. Sau đó bổ sung từng giọt 1,5ml dung dịch natri hydroxit 5M và khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng với MTBE và diclometan. Huyền phù sau đó được lọc và kết tủa được rửa với MTBE và diclometan. Pha hữu cơ được làm khô qua MgSO_4 , lọc và cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột trên silica gel (diclometan/EtOH/ NH_4OH), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

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

IR (ATR) cm^{-1} : ν : -SO₂ : 1333-1158

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

Dung dịch chứa 1,5g (3,62mmol) hợp chất thu được ở bước E trong 20ml metanol khan được bổ sung 2,0g (82,3mmol) phosfor Magie chia thành từng phần. Hỗn hợp được khuấy trong sóng siêu âm trong 96 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc, chất rắn được rửa vài lần với metanol, và chất qua lọc được cô cạn đến khô. Sau khi tinh chế bởi sắc ký cột trên silica gel (diclometan/EtOH/ NH_4OH), sản phẩm mong muốn thu được ở dạng dầu.

NMR ^1H (400 MHz, dmsO-d_6) δ ppm : 7,3 (d, 2 H), 7,1 (t, 2 H), 7,1 (d+t, 3 H), 7 (d, 2 H), 3,9 (s, 2 H), 3,55 (t, 4 H), 2,75 (m, 1 H), 2,72/2,45 (dd, 2 H), 2,35 (t, 4 H), 2,25 (t, 2 H), 1,6 (m, 2 H), 1,45 (m, 2 H)

IR (ATR) cm^{-1} : ν : $>\text{NH}_2+/\text{NH}^+$: 3500-2300 ; ν : $>\text{C-O-C}<$: 1115

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺/FIA/HR):

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

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

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 261,1959

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

Bazơ tự do trong bước F được hòa tan trong lượng tối thiểu diclometan. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng được bổ sung dung dịch HCl 1 M trong diethyl ete (3 đương lượng). Phản ứng được khuấy trong 15 phút, sau đó diethyl ete được bổ sung. Kết tủa sau phản ứng được lọc, rửa với diethyl ete, sau đó làm khô trong chân không để thu được sản phẩm.

Sản phẩm điều chế 2g: N,N-Dimetyl[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetyl]amin dihydroclorua

Quy trình như quy trình của sản phẩm điều chế 2a, thay thế morpholin sử dụng trong bước A bằng N,N-dimetylamin.

Sản phẩm điều chế 2h: (3S)-3-[(4-Metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua

Quy trình như trong quy trình của sản phẩm điều chế 2a, thay thế morpholin sử dụng trong bước A bằng 1-metyl-piperazin và sử dụng 4,5 đương lượng dung dịch HCl 1M trong diethyl ete trong bước D (bước hóa muối).

Sản phẩm điều chế 3a: 4-[(tert-Butyldimetylsilyl)oxy]-N-metylanilin

Dung dịch chứa 3,69g 4-metylamino-phenol (30mmol) và 3,20 imidazol (47mmol) trong 65ml diclometan chứa 1% etanol, 5,88g *tert*-butyl-dimetylsilyl clorua (39mmol) được bổ sung, khuấy nhanh ở nhiệt độ môi trường. Sau 30 phút hỗn hợp được đổ lên 160ml nước. Pha hữu cơ được tách và pha lỏng được chiết với 50ml diclometan. Pha hữu cơ hóa hợp sau đó được làm khô qua magie sulphat và sau đó được lọc và làm bay hơi đến khô. Sản phẩm thô thu được sau đó được tinh chế bởi sắc ký trên silica gel (hexan/ etyl axetat 100:1) để thu được sản phẩm (6,2 g, 87%) ở dạng dầu.

Sản phẩm điều chế 3b: 4-(Benzyloxy)-N-phenylanilin

Benzyl bromua (1,79ml, 15,08mmol) được bổ sung vào hỗn hợp 4-hydroxydiphenylamin (2,54 g, 13,71mmol), xesi cacbonat (5,58g, 1,25 đương lượng) và kali iodua (283mg, 0,1 đương lượng) trong axeton (20ml).

Hỗn hợp được khuấy và gia nhiệt ở 50°C trong 1,25 giờ. Sau đó, một phần của benzyl bromua (0,2 đương lượng) và xesi cacbonat (0,2 đương lượng) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, và pha loãng với etyl axetat, lọc, và loại bỏ dung môi trong chân không. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký nhanh (Combiflash; cột 120g SilaSep Silica) rửa giải với 0-20% etyl axetat trong hexan gradient để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{19}H_{17}NO$) 276 $[M+H]^+$; RT 1.48 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 3c: 4-(Benzyloxy)-N-etylanilin

Bước A: *tert*-Butyl-N-[4-(benzyloxy)phenyl]cacbamat

Hỗn hợp của *tert*-butyl-N-(4-hydroxyphenyl)cacbamat (25 g, 0,12 mol) và kali cacbonat (24,77 g, 0,18 mol) trong DMF (400ml) được bổ sung benzyl bromua (22,48 g, 0,13mmol) và phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội ở nhiệt độ phòng, và nước (100ml) được bổ sung, tạo ra chất kết tủa rắn màu trắng. Nước (500ml) được bổ sung thêm và huyền phù sau đó được khuấy trong 30 phút. Nguyên liệu rắn được cách ly bởi lọc, rửa với nước và làm khô trong chân không. Nguyên liệu rắn này sau đó được hòa tan trong diclometan (250ml), làm khô dưới Magie sulphat và cô cạn trong chân không để thu được nguyên liệu mong muốn (32,05 g, 0,11mmol) ở dạng tinh thể rắn màu trắng.

LC/MS ($C_{18}H_{21}NO_3$) 200 $[M-Boc+H]^+$; RT 1.45 (Phương pháp B)

Bước B: *tert*-Butyl-N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-etylcacbamat

Dung dịch đã làm nguội chứa hợp chất thu được ở bước A (5g, 16,7mmol) trong THF (50ml) được bổ sung natri hydrua (1,34 g, 33,4mmol) chia thành từng phần, và hỗn hợp sau đó được khuấy trong 40 phút. Iodoetan (2,69ml, 33,4mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó tại 40°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội, làm mát với nước và sau đó được chiết với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với dung dịch natri thiosulphat, dung dịch natri bicacbonat, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không, và sau đó hấp phụ trên chất hấp thụ isolate và tinh chế bởi sắc ký (CombiFlash R_f, 80g RediSep™ silica cactridge) rửa giải trong gradient của iso-hexan đến 15% etyl axetat trong iso-hexan để thu được sản phẩm mong muốn (5,37 g, 16,4mmol).

LC/MS (C₂₀H₂₅NO₃) 228 [M-Boc+H]⁺; RT 1,52 (Phương pháp B)

Bước C: 4-(Benzyloxy)-N-etylanilin

Dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước B (5,37 g, 16,4mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (50ml) được bổ sung axit trifloaxetic (5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và bazơ hóa với 1M natri hydroxit lỏng. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc, cô cạn trong chân không và sau đó hấp phụ trên chất hấp thụ isolate và tinh chế bởi sắc ký (CombiFlash R_f, 40g RediSep™ silica cactridge) rửa giải trong gradient iso-hexan đến 25% etyl axetat trong iso-hexan để thu được sản phẩm là một chất dầu màu vàng (2,24 g, 14,25mmol).

LC/MS (C₁₅H₁₇NO) 228 [M+H]⁺; RT 1,03 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 3d: 4-(Benzyloxy)-N-propylanilin

Quy trình giống như đối với sản phẩm điều chế 3c, thay thế iodoetan sử dụng trong bước B bằng 1-iodopropan.

LC/MS (C₁₆H₁₉NO) 242 [M+H]⁺; RT 1,21 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 3e: 4-(Benzyloxy)-N-butylanilin

Quy trình giống như đối với sản phẩm điều chế 3c, thay thế iodoetan sử dụng trong bước B bằng 1-iodobutan.

LC/MS ($C_{17}H_{21}NO$) 256 $[M+H]^+$; RT 1,56 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 3f: 4-({4-[(*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl}amino)-1,5-dietyl-1H-pyrol-2-cacbonitril

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

Dung dịch chứa brom (6,58ml, 0,13 mol) trong axit axetic (60ml) được thêm từng giọt với sự hỗ trợ của phễu giọt vào dung dịch chứa 1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (15,0 g, 0,12 mol) trong axit axetic (300ml). Tất cả được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được đổ vào cốc mở chứa 300ml nước. Chất rắn tạo ra được lọc và rửa với nước. Sau đó nó được hòa tan trong diclometan (300ml) và pha hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua natri sulphat, lọc và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

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

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

Dung dịch chứa hợp chất của bước trước (1,5 g, 7,53mmol), 4-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]anilin (2,02 g, 9,04mmol), natri *tert*-butoxit (1,45 g, 15,06mmol) và 2-di-*tert*-butylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl (0,13 g, 0,30mmol) trong toluen (20ml) được lọc sạch với nitơ. Tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi(0) (0,28 g, 0,30mmol) được bổ sung, và sau đó hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 90°C cho đến khi phản ứng hoàn thành (kiểm soát bởi TLC). Gia nhiệt được ngừng lại và hỗn hợp được đưa trở lại nhiệt độ môi trường. Nước (75ml) được bổ sung và hỗn hợp được chiết với etyl axetat (3 x 75ml). Pha hữu cơ hóa hợp được rửa với nước muối và sau đó được cô cạn. Sản phẩm thô được hấp

phụ trên silica gel và tinh chế bởi sắc ký nhanh trên silica gel với hỗn hợp chứa etyl axetat và heptan (0 đến 30%). Sản phẩm thu được khi còn nóng được hòa tan trong heptan và được làm cho kết tủa bằng cách khuấy ở nhiệt độ môi trường và sau đó là tại 0°C. Chất rắn được lọc và thao tác được lặp lại với chất đã lọc để thu được hợp chất mong muốn ở dạng rắn.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 0,15 (s, 6 H), 0,97 (s, 9 H), 2,13 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 4,68 (br. s, 1 H), 6,49 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 6,66 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H)

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ ppm: 4,34, 9,72, 18,30, 25,88, 32,94, 101,27, 114,37, 114,70, 116,41, 120,73, 124,52, 131,23, 141,54, 148,27

MS (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ theo thực nghiệm: 342,3

Sản phẩm điều chế 4a: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: Axit 1-Formylpiperidin-2-cacboxylic

Hỗn hợp chứa DL-axit pipecolinic (33,45 g, 259mmol) trong axit fomic (250ml) được làm lạnh về 0°C, được bổ sung anhydrit axetic (171ml, 1,81 mol) từng giọt một trong 60 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ phòng, khuấy trong 16 giờ và sau đó được làm lạnh trong thùng nước đá. Nước (250ml) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 10 phút và sau đó cô cạn trong chân không. Toluene được bổ sung và cho bay hơi trong chân không (3 x 50ml) để loại đồng sôi nước và axit axetic, và sau đó phần còn lại được hòa tan trong diclometan (60ml), lọc qua thủy tinh frit kỵ nước và phần nước lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm ở dạng dầu.

Bước B: Metyl 5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxylat

Dung dịch chứa axit pipecolinic được formyl hóa ở bước A (13,26 g, 84,48mmol) trong diclometan (100ml) được bổ sung tosyl clorua (17,69 g, 92,8mmol)

sau đó là methyl- α -cloacrylat (15,4ml, 151,86mmol). Triethylamin (23,52ml, 168,74mmol) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 10 phút, trước khi được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau 3 giờ phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và một phần của methyl- α -cloacrylat (6,0ml, 59,1mmol) được bổ sung và sau đó bổ sung từng giọt triethylamin (11ml, 78,9mmol) và phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được chia thành từng phần giữa diclometan và 1M HCl, lọc qua đệm xelit và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với 1N HCl, dung dịch NaHCO₃ bão hòa và sau đó là nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không và sau đó được hấp phụ trên silica gel và tinh chế bởi sắc ký (CombiFlash R_f, 220g RediSep™ silica cartridge) rửa giải trong một gradient của iso-hexan đến 30% ethyl axetat trong iso-hexan để thu được chất dầu.

LC/MS (C₁₀H₁₃NO₂) 180 [M+H]⁺; RT 1,13 (Phương pháp B)

Bước C: Axit 5,6,7,8-Tetrahydroindolizin-1-carboxylic

Dung dịch chứa este thu được ở bước B (2 g, 11,2mmol) trong dioxin (15ml) được bổ sung dung dịch LiOH (936mg, 22,3mmol) trong nước (15ml) và phản ứng được khuấy tại 100°C trong 5 giờ. Phản ứng được làm nguội, pha loãng với nước, axit hóa đến pH xấp xỉ 2 bằng 2M HCl và kết tủa sau phản ứng được lọc và rửa với nước và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm ở dạng bột.

Bước D: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamid

Axit thu được ở bước C (1 g, 6,05mmol) được tạo hỗn hợp đồng sôi với một lượng tối thiểu toluen và sau đó được hòa tan trong diclometan khan (50ml). Nó được làm lạnh đến -10°C trong nitơ và oxalyl clorua (2M trong diclometan, 3ml, 6,05mmol) được bổ sung từng giọt và sau đó được khuấy trong 1 giờ duy trì nhiệt độ tại -10°C. Dung dịch pyridin (0,73ml, 9,08mmol) và 4-(benzyloxy)-N-metylanilin (1,42 g, 6,7mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung sau 4 giờ và khuấy để duy trì nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa vào cột silica được đóng gói

trước và tinh chế trong gradient của *iso*-hexan đến 40% etyl axetat để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột.

LC/MS ($C_{23}H_{24}N_2O_2$) 361 $[M+H]^+$; RT 2,68 (Phương pháp A)

Bước E: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-bromo-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất thu được ở bước D (3,49 g, 9,68mmol) trong tetrahydrofuran (35ml), làm lạnh đến -78°C trong nitơ, được bổ sung *N*-bromosuccinimit (1 eq) từng phần và hỗn hợp sau đó được khuấy trong một giờ. Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, sau đó pha loãng với etyl axetat và rửa với dung dịch 10% natri thiosulphat, dung dịch natri bicarbonat bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ sau đó được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel trong gradient của *iso*-hexan đến 1:1 etyl axetat/*iso*-hexan, sau đó được nghiền bột với ete và được lọc để thu được bột.

LC/MS ($C_{23}H_{23}N_2O_2Br$) 439 $[M+H]^+$; RT 2,74 (Phương pháp A)

Bước F: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa brom thu được ở bước E (6,47 g, 14,73mmol) trong tetrahydrofuran khan (83ml), được làm lạnh ở -78°C , được bổ sung dung dịch *n*-butyl liti trong hexan (2,17 M, 7,47ml, 16,20mmol) từng giọt một trong 20 phút. Sau 15 phút nữa, 2-isoproyl-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (3,61ml, 17,67mmol) được bổ sung từng giọt và tiếp tục khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội ở -78°C bằng cách bổ sung 20ml dung dịch amoni clorua, và sau đó được làm ấm ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng được chia giữa nước và etyl axetat và các pha được phân lập. Pha hữu cơ được rửa với nước, dung dịch NaCl bão hòa, sau đó làm khô qua magie sulphat, lọc và chất sau lọc được cô cạn trong chân không đến khi trở thành chất rắn. Chất rắn được nghiền bột với dietyl ete, lọc, rửa với ete lạnh và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm ở dạng bột.

LC/MS ($C_{29}H_{35}BN_2O_4$) 487 $[M+H]^+$; RT 1,59 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 4b: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

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

Dung dịch đã làm lạnh chứa 2-metyl-1H-pyrol-3-cacboxylat (5 g, 32,64mmol) trong THF (50ml) được bổ sung 60% NaH trong dầu khoáng chất (2,61 g, 65,28mmol) và hỗn hợp sau đó được khuấy ở 0°C trong 40 phút. Metyl iodua (4,07ml, 65,28mmol) sau đó được bổ sung và được khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung từng giọt nước (20ml) và sau đó chiết với etyl axetat (20ml x 2). Chiết xuất hữu cơ được rửa lần lượt với 10% dung dịch thiosulphat và nước muối, sau đó làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan và đưa vào chất hấp thụ isolate để tinh chế trên CombiFlash (120g silica, Hex đến 20% EtOAc/Hex) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng dầu.

LC/MS ($C_9H_{13}NO_2$) 168 $[M+H]^+$; RT 1,11 (Phương pháp B)

Bước B: Axit 1,2-Dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxylic

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (5,3 g, 31,7mmol) trong 1,4-dioxan (60ml) được bổ sung 1M LiOH (2,66 g, 63,4mmol) trong nước (60ml) và phản ứng được khuấy tại 100°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với nước và axit hóa bằng 2M HCl. Kết tủa thu được được thu gom bởi máy lọc chân không để thu được sản phẩm mong muốn. Chất sau lọc được chiết với etyl axetat và chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn để thu được thêm sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_7H_9NO_2$) không ion hóa; RT 0,71 (Phương pháp B)

Bước C: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Axit thu được ở bước B (1 g, 7,19mmol) được hòa tan trong diclometan (20ml) và bổ sung thêm 1-clo-*N,N*,2-trimetyl-1-propenylamin (1,15 g, 8,62mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp được cô cạn thành chất dầu và được tái hòa tan trong toluen (50ml). Dung dịch chứa 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin (1,84 g, 8,62mmol) trong toluen (10ml) được thêm vào và hỗn hợp sau đó được khuấy tại hồi lưu trong 2 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và để yên trong 16 giờ. Phản ứng được chia giữa etyl axetat và nước, phân lớp, và lớp hữu cơ được rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế trên CombiFlash (80g silica, Hex đến 60% EtOAc) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{21}H_{22}N_2O_2$) 335 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

Bước D: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5-bromo-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Sản phẩm từ bước C (1,74 g, 5,19mmol) được hòa tan trong THF (20ml) và làm lạnh đến $-78^{\circ}C$. *N*-Bromosuccinimit (924mg, 5,19mmol) sau đó được bổ sung từng phần cho đến khi hoàn thiện và sau đó khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt với dung dịch thiosulphat 10%, dung dịch natri bicacbonat bão hòa và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Nguyên liệu thô được hấp thụ trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (80g silica, Hex đến 70% EtOAc/Hex) để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{21}H_{21}N_2O_2Br$) 413 $[M+H]^+$; RT 1,42 (Phương pháp B)

Bước E: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Brom từ bước D (1,74 g, 4,21mmol) và 2-isopropoxy-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,94 g, 5,05mmol) được hóa hợp và hòa tan trong THF khan (20ml). Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến $-78^{\circ}C$ trong nitơ, tiếp theo được bổ sung từng giọt 2M *n*-BuLi (2,13ml, 4,25mmol) trong 50 phút. Phản ứng sau đó được làm nguội

bằng cách bổ sung dung dịch natri clorua, và làm ấm đến nhiệt độ môi trường, pha loãng trong etyl axetat và sau đó rửa với nước sau đó là nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn để thu được chất dầu được hóa rắn bằng cách bổ sung ete. Tái bay hơi và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{27}H_{33}BN_2O_4$) 461 $[M+H]^+$; RT 1,51 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 4c: *N*,1,2-Trimetyl-*N*-phenyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrrol-3-carboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4b, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin sử dụng trong bước C bằng *N*-metylanilin.

LC/MS ($C_{20}H_{27}BN_2O_3$) 355 $[M+H]^+$; RT 1,39 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 4d: *N,N*-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-pyrrol-3-carboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4b, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin sử dụng trong bước C bằng dibutylamin

LC/MS ($C_{21}H_{37}BN_2O_3$) 377 $[M+H]^+$; RT 1,55 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 4e: *N*-{4-[(*tert*-Butyldimetylsilyl)oxy]phenyl}-*N*-metyl-3-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4a, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin trong bước D bằng 4-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]-*N*-metylanilin từ sản phẩm điều chế 3a.

Sản phẩm điều chế 4f: *N*-[4-(Benzyloxy)phenyl]-*N*-phenyl-3-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-carboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4a, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin trong bước D bằng 4-(benzyloxy)-*N*-phenylanilin từ sản phẩm điều chế 3b.

Sản phẩm điều chế 4g: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-*N*-etyl-1,2-dimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4b, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin sử dụng trong bước C bằng 4-(benzyloxy)-*N*-etylanilin từ sản phẩm điều chế 3c.

LC/MS ($C_{28}H_{35}BN_2O_4$) 475 $[M+H]^+$; RT 1,49 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 4h: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1,2-dimetyl-*N*-propyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4b, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin sử dụng trong bước C bằng 4-(benzyloxy)-*N*-propylanilin từ sản phẩm điều chế 3d.

LC/MS ($C_{29}H_{37}BN_2O_4$) 489 $[M+H]^+$; RT 1,57 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 4i: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-*N*-butyl-1,2-dimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 4b, thay thế 4-(benzyloxy)-*N*-metylanilin sử dụng trong bước C bằng 4-(benzyloxy)-*N*-butylanilin từ sản phẩm điều chế 3e.

LC/MS ($C_{30}H_{39}BN_2O_4$) 503 $[M+H]^+$; RT 1,55 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 5a: Axit 6-(1-{[4-(Benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-2-[(*tert*-butoxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-cacboxylic

Bước A: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Boronic este thu được từ sản phẩm điều chế 4a (1,22 g, 2,50mmol) và trilat thu được từ sản phẩm điều chế 1b (1,1 g, 2,50mmol) được tạo huyền phù trong 15ml *N,N*-dimetylformamit khan và hỗn hợp được khử khí (sục với N₂) trong 45 phút. Cs₂CO₃ (1,63 g, 5mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimetylaminophenyl)-phosphin) diclopaladi (II) (88,5mg, 0,13mmol) được bổ sung và hỗn hợp sau đó được bịt kín và làm nóng trong vi sóng ở 130°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn và tái hòa tan trong etyl axetat, rửa với nước muối, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký nhanh trên CombiFlash (120g silica, diclometan đến 20% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước B: Axit 6-(1-{[4-(Benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-2-[(*tert*-butoxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-cacboxylic

Dung dịch chứa este thu được trong bước A (730mg, 1,12mmol) trong dioxin (10ml) được bổ sung dung dịch LiOH (94mg, 2,24mmol) trong nước (5ml). Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong 16 giờ. Một lượng 94mg nữa của LiOH (2,24mmol) trong nước (5ml) được bổ sung và khuấy trong 1 giờ để hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp được làm nguội, pha loãng với nước và axit hóa đến pH xấp xỉ 4 bằng HCl loãng. Kết tủa hình thành được khuấy trong 30 phút và sau đó được lọc, rửa với nước lạnh và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₃₈H₄₁N₃O₆) 636 [M+H]⁺; RT 1,46 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 5b: 2-*tert*-Butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Bước A: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1*H*-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Boronic este từ sản phẩm điều chế 4b (1 g, 1,7mmol) và nonaflat từ sản phẩm điều chế 1a (0,94 g, 2,04mmol) được hòa tan trong DMF (20ml) và khử khí (sục nito) trong 20 phút. Xesi cacbonat (1,3 g, 4,04mmol) và bis(di-*tert*-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (60mg, 0,085mmol) được bổ sung và hỗn hợp sau đó ngay lập tức được gia nhiệt trong vi sóng ở 130 °C trong 30 phút. DMF được cho bay hơi, và phần còn lại được hòa tan trong etyl axetat, rửa với nước muối, sau đó làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Nguyên liệu thô được hấp thụ trong diclometan, đưa qua chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (120g silica, Hex đến 70% EtOAc/Hex để thu được sản phẩm ở dạng bột.

Bước B: 2-*tert*-Butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Dung dịch chứa este thu được ở bước A (2,17 g, 3,48mmol) trong dioxin (20ml) được bổ sung dung dịch LiOH (2M, 3,48ml, 6,96mmol), và hỗn hợp sau đó được gia nhiệt đến hồi lưu trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và chất rắn được loại bỏ thông qua lọc. Dung dịch được cô cạn để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS (C₃₆H₃₉N₃O₆) 610 [M+H]⁺; RT 1,47 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 5c: Axit 2-[(*tert*-Butoxy)cacbonyl]-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-cacboxylic

Bước A: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Quy trình như trong bước A của quy trình 5b, thay thế *N*-[4-(benzyloxy)phenyl]-*N*,1,2-trimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit bằng sản phẩm từ quy trình 4c.

Bước B: Axit 2-[(*tert*-Butoxy)cacbonyl]-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-cacboxylic

Quy trình như trong bước B từ quy trình 5a, thay thế 2-*tert*-butyl 7-metyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat bằng sản phẩm từ bước A.

Sản phẩm điều chế 5d: 2-*tert*-Butyl 7-lithio 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 5b, thay thế *N*-[4-(benzyloxy)phenyl]-*N*,1,2-trimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit bằng sản phẩm từ quy trình 4d.

Sản phẩm điều chế 5e: Axit 2-[(*tert*-Butoxy)cacbonyl]-6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7- cacboxylic

Bước A: *tert*-Butyl 6-[1-({4-[(*tert*-butyldimetylsilyl)oxy]phenyl}(metyl)cacbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl]-7-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Triflat từ sản phẩm điều chế 1c (610mg, 1,49mmol), boronic este từ sản phẩm điều chế 4e (910mg, 1,79mmol) và kali cacbonat (412mg, 2,98mmol) được hòa tan trong THF/nước và khử khí (sục nito) trong 15 phút. Được bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (5mol%) và hỗn hợp sau đó được pha loãng với etyl axetat, rửa với nước và sau đó là nước muối, pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và làm bay hơi trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế trên CombiFlash (40g silica; isohexan đến etyl axetat), thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{37}H_{49}N_3O_5Si$) 644 $[M+H]^+$; RT 1,71 (Phương pháp B)

Bước B: 2-*tert*-Butyl 7-metyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Quy trình giống trong bước B của sản phẩm điều chế 1a, thay thế hỗn hợp 2:1 đồng phân của *tert*-butyl 7-formyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat và *tert*-butyl 5-formyl-6-hydroxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat với *tert*-butyl 6-[1-({4-[(*tert*-

butyldimethylsilyl)oxy]phenyl}(metyl)cacbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl]-7-formyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat. Phản ứng được gia nhiệt ở nhiệt độ ngoài là 45°C trong 24 giờ để tạo điều kiện hoàn thành một phần loại silylation nhìn thấy được.

Sản phẩm điều chế 5f: 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](etyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 5b, thay thế N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit bằng sản phẩm từ quy trình 4g.

LC/MS ($C_{37}H_{41}N_3O_6$) 624 $[M+H]^+$; RT 1,50 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 5g: 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](propyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat

Quy trình như với sản phẩm điều chế 5b, thay thế N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-(tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit bằng sản phẩm từ quy trình 4h.

LC/MS ($C_{38}H_{43}N_3O_6$) 638 $[M+H]^+$; RT 1,54 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6aa: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit, muối axit bis-trifloaxetic

Bước A: tert-Butyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa axit thu được từ sản phẩm điều chế 5a (150mg, 0,24mmol) trong N,N-dimetylformamit (2ml) được bổ sung trietylamin (0,13ml, 0,96mmol),

HBTU (91mg, 0,24mmol) và (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua thu được từ sản phẩm điều chế 2a (72mg, 0,24mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút và sau đó pha loãng bằng nước, và huyền phù sau phản ứng được khuấy. Sản phẩm sau đó được chiết với ethyl axetat và chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Nguyên liệu thô được tinh chế trên CombiFlash (12g silica, diclometan to 4% metanol/diclometan) và sau đó được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm ở dạng rắn thủy tinh.

LC/MS ($C_{52}H_{59}N_5O_6$) 850 $[M+H]^+$; RT 1,49 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit, muối axit bis-trifloaxetic

Nguyên liệu có nhóm bảo vệ Boc thu được trong bước A (173mg, 0,2mmol) được hòa tan trong diclometan (10ml) và được bổ sung axit trifloaxetic (1ml). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó được cô cạn trong chân không. Phần còn lại được nghiền bột trong diethyl ete để thu được một kết tủa, kết tủa này được lọc và làm khô trong chân không.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_4$) 750 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6ab: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Bước A: tert-Butyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa axit thu được từ sản phẩm điều chế 5a (0,87 g, 1,36mmol) được khuấy trong DMF (10ml) được bổ sung diisopropyletylamin (0,47ml, 2,72mmol) và (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin từ sản phẩm điều chế 2b (210mg,

1,43mmol) và sau đó là HBTU (516mg, 1,36mmol). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, sau đó pha loãng bằng nước và chiết với ethyl axetat. Chiết xuất hữu cơ được rửa lần lượt với dung dịch natri bicacbonat và nước muối, sau đó được làm khô qua magie sulphat và làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (40g silica, isohexan đến ethyl axetat gradient) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột.

LC/MS ($C_{48}H_{52}N_4O_5$) 765 $[M+H]^+$; RT 1,62 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Sản phẩm có bảo vệ Boc từ bước A (0,90 g, 1,18mmol) được hòa tan trong diclometan (10ml) và được bổ sung TFA (1ml). Phản ứng được khuấy trong 1 giờ, dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm, và phần dung môi còn lại được loại bỏ trong chân không cao. Bổ sung ete vào chất dầu thu được để dầu hóa rắn. Hỗn hợp được khuấy trong 45 phút, sau đó làm nguội, lọc, và rửa với ete lạnh để thu được sản phẩm mong muốn. Cô cạn chất sau lọc để thu được sản phẩm rắn. Chất rắn hóa hợp được làm khô trong chân không để thu được sản phẩm.

LC/MS ($C_{43}H_{44}N_4O_3$) 665 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6ba: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit bis trifloaxetic

Bước A: tert-Butyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Muối liti từ sản phẩm điều chế 5b (1,07 g, 1,74mmol) được hấp thụ trong DMF (10ml) và được bổ sung triethylamin (0,97ml, 6,96mmol), HBTU (660mg, 1,74mmol) và (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua thu

được từ sản phẩm điều chế 2a (0,58 g, 1,91mmol) và hỗn hợp sau đó được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được pha loãng với nước và chiết với etyl axetat. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Nguyên liệu thô được hấp thụ trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (40g silica, diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{50}H_{57}N_5O_6$) 824 $[M+H]^+$; RT 1,44 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit bis trifloaxetic

Sản phẩm có bảo vệ nhóm Boc từ bước A (705mg, 0,86mmol) được hòa tan trong diclometan và được bổ sung axit trifloaxetic (1,33ml). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không và phần còn lại được nghiền bột với ete để thu được một kết tủa, kết tủa này được lọc và làm khô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{45}H_{49}N_5O_4$) 724 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6bb: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin từ sản phẩm điều chế 2b.

LC/MS ($C_{41}H_{42}N_4O_3$) 639 $[M+H]^+$; RT 1,18 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6bc: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit bis-trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua thu được từ sản phẩm điều chế 2d.

LC/MS ($C_{46}H_{51}N_5O_4$) 738 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6bd: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua từ sản phẩm điều chế 2f. Chất trung gian được tách như bazơ tự do.

LC/MS ($C_{47}H_{53}N_5O_4$) 752 $[M+H]^+$; RT 1,03 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6be: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5-{7-[(3S)-3-[(dimethylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit bis-trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng dimetyl[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-ylmetyl]amin dihydroclorua từ sản phẩm điều chế 2g.

LC/MS ($C_{43}H_{47}N_5O_3$) 682 $[M+H]^+$; RT 1,02 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6bf: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit tris-trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua từ sản phẩm điều chế 2h.

LC/MS ($C_{46}H_{52}N_6O_3$) 737 $[M+H]^+$; RT 1,04 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6cb: N,1,2-Trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin từ sản phẩm điều chế 2b; và thay thế 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-axit cacboxylic từ sản phẩm điều chế 5c.

Sản phẩm điều chế 6cd: N,1,2-Trimetyl-5-{7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua từ sản phẩm điều chế 2f; và thay thế 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-[(tert-Butoxy)cacbonyl]-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-axit cacboxylic từ sản phẩm điều chế 5c. Chất trung gian được tách như bazo tự do.

LC/MS ($C_{40}H_{47}N_5O_3$) 646 $[M+H]^+$; RT 0,91 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6ce: N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-carboxamit; muối axit tris-trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin trihydroclorua từ sản phẩm điều chế 2h, và thay thế 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](methyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-[(tert-butoxy)carbonyl]-6-{1,5-dimetyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-axit cacboxylic từ sản phẩm điều chế 5c.

LC/MS ($C_{39}H_{46}N_6O_2$) 631 $[M+H]^+$; RT 0,91 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6da: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-carboxamit; muối axit bis-trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](methyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-tert-butyl 7-lithio 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat từ sản phẩm điều chế 5d.

LC/MS ($C_{39}H_{53}N_5O_3$) 640 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6db: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-carboxamit; muối axit trifloaxetic

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng (3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin từ sản phẩm điều chế 2b; và thay thế 2-tert-butyl

7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-tert-butyl 7-lithio 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat từ sản phẩm điều chế 5d.

Sản phẩm điều chế 6dc: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế (3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin dihydroclorua trong bước A bằng tetrahydroisoquinolin; và trung hòa sản phẩm trong bước B bằng dung dịch natri hydroxit loãng.

LC/MS ($C_{34}H_{44}N_4O_2$) 541 $[M+H]^+$; RT 1,14 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6e: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit dihydroclorua

Bước A: tert-Butyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình giống như Bước A của sản phẩm điều chế 6aa, thay thế 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-axit cacboxylic trong bước A bằng 2-[(tert-butoxy)cacbonyl]-6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-axit cacboxylic từ sản phẩm điều chế 5e.

LC/MS ($C_{45}H_{53}N_5O_6$) 760 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit dihydroclorua

Hợp chất thu được ở bước A (135mg, 0,18mmol) được hòa tan trong etyl axetat (6,75ml) và HCl đặc (148 μ L, 1,78mmol) được bổ sung và khuấy trong 30 phút. Lượng IPA tối thiểu được bổ sung từng giọt để tăng cường kết tủa. Chất rắn sau đó được lọc, rửa với etyl axetat và làm khô trong chân không qua đêm để thu được một chất rắn.

LC/MS (C₄₀H₄₅N₅O₄) 660 [M+H]⁺; RT 0,89 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6f: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-etyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](etyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat từ sản phẩm điều chế 5f; và trung hòa dung dịch sản phẩm trong bước B bằng dung dịch natri hydroxit loãng.

LC/MS (C₄₆H₅₁N₅O₄) 738 [M+H]⁺; RT 1,08 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6g: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-propyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như với sản phẩm điều chế 6ba, thay thế 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat trong bước A bằng 2-tert-butyl 7-lithio 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](propyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2,7-dicacboxylat từ sản phẩm điều chế 5g; và trung hòa dung dịch sản phẩm trong bước B bằng dung dịch natri hydroxit loãng.

LC/MS (C₄₇H₅₃N₅O₄) 752 [M+H]⁺; RT 1,17 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 6h: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-butyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-butyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa tetrahydrofuran/nước (5:1, 7ml) được khử khí trong 20 phút. Bổ sung hỗn hợp boronat este từ sản phẩm điều chế 4i (246mg, 0,49mmol) và bromua từ sản phẩm điều chế 1ha (332,78mg, 5,59mmol) tiếp theo là 7ml dung dịch gốc. Nó được khử khí trong 5 phút nữa và dung dịch này được bổ sung xesi cacbonat (319,05mg, 0,98mmol, 2 eq) và bis(di-tert-butyl(4-dimetylamino)phenyl)phosphin) diclopaladi(ii) (17,33mg, 0,02mmol, 0.05 eq) và sau đó được gia nhiệt đến 95°C trong vi sóng trong 40 phút. Phản ứng được pha loãng trong etyl axetat và rửa với nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không, và được hấp phụ qua chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (12g silica, diclometan đến 4% metanol trong diclometan).

LC/MS ($C_{50}H_{54}F_3N_5O_5$) 862 $[M+H]^+$; RT 1,53 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-butyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (138mg, 0,16mmol) trong etanol (6ml) được bổ sung dung dịch kali cacbonat (132,75mg, 0,96mmol) trong nước (1,2ml) và hỗn hợp được khuấy đến hồi lưu trong 1 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường và dung môi hữu cơ được cô cạn trong chân không. Dung dịch còn lại được rửa với etyl axetat. Pha hữu cơ được rửa với nước và natri clorua bão hòa. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không. Sản phẩm được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo giả định biến đổi định lượng.

LC/MS ($C_{48}H_{55}N_5O_4$) 766 $[M+H]^+$; RT 1,23 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 7aa: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: tert-Butyl 5-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Hỗn hợp chứa brom từ sản phẩm điều chế 1e (845mg, 1,45mmol), boronic este từ sản phẩm điều chế 4a (886mg, 1,82mmol) và xesi cacbonat (991mg, 3,04mmol) trong THF (9,0ml) và nước (3,6ml) được khử khí bằng cách lọc với nitơ, sau đó là sục nitơ trong 5 phút. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C, tại đó chất xúc tác PdCl₂ (Ata-Phos)₂ (54mg, 0,08mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy trong 3 giờ.

Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó được pha loãng với ethyl axetat, và rửa lần lượt với nước và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, và cô cạn trong chân không.

Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (40g silica, diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn thủy tinh.

LC/MS (C₅₁H₅₇N₅O₆) 836 [M+H]⁺; RT 1,53 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (850mg, 1,02mmol) được khuấy trong diclometan (20ml) được bổ sung axit trifloaxetic (5ml) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Nước được bổ sung, sau đó là 2N dung dịch natri hydroxit cho đến khi pha lỏng trở thành bazơ. Pha hữu cơ sau đó được tách ra, làm khô qua magie sulphat, và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₄) 736 [M+H]⁺; RT 1,12 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 7ab: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-caboxamit; muối axit trifloaxetic

Bước A: tert-Butyl 5-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Hỗn hợp chứa THF (20ml) và nước (8ml) được khử khí bằng nhiều chu kỳ rút khí/ lọc qua nitơ và sục nitơ vào hỗn hợp. 20ml hỗn hợp này sau đó được bổ sung bằng cách tiêm hỗn hợp bromua từ sản phẩm điều chế 1f (0,88g, 1,87mmol), boronic este từ sản phẩm điều chế 4a (1,09 g, 2,25mmol) và xesi cacbonat (1,22 g, 3,74mmol) qua nitơ. PdCl₂(Ata-Phos)₂ (66mg, 0,09mmol) sau đó được bổ sung và phản ứng ngay lập tức được gia nhiệt dưới chiếu xạ vi sóng tại 95°C trong 20 phút.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (100ml) và được rửa lần lượt với nước (2 x 50ml), sau đó NaCl bão hòa (2 x 50ml), được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký nhanh (Combiflash, 80 g, rửa giải với gradient 0 đến 80% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm ở dạng bột.

LC/MS (C₄₇H₅₀N₄O₅) 751 [M+H]⁺; RT 1,61 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-caboxamit; muối axit trifloaxetic

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (152mg, 0,20mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,7ml) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và chất rắn sau đó được nghiền bột với ete thu được qua lọc.

LC/MS (C₄₂H₄₂N₄O₃) 651 [M+H]⁺; RT 2,39 (Phương pháp A)

Sản phẩm điều chế 7ba: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Bước A: tert-Butyl 5-bromo-6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-2-cacboxylat

6-Bromo-2-tert-butoxycarbonyl-isoindolin-5-axit cacboxylic (0,70 g), TBTU (0,823 g) và DMAP (25mg) được hòa tan trong diclometan (35ml) và diisopropyletylamin (1,75ml) được bổ sung. Sau 3 phút khuấy ở nhiệt độ phòng, 4-[[[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]metyl]morpholin hydroclorua (0,656 g) được bổ sung và khuấy trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, hỗn hợp được pha loãng với diclometan (100ml) và rửa với nước (50ml), làm khô qua natri sulphat và cho bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh qua silica gel (diclometan/metanol, gradient 1-10%) để thu được hợp chất có tên trong tiêu đề.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{28}H_{34}BrN_3O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 556.1813

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 556.1790

IR ν : C-H: 2930 cm^{-1} ; $>C=O$: $1697, 1635\text{ cm}^{-1}$; C-O-C: 1113 cm^{-1}

Bước B: tert-Butyl 5-[4-[(4-benzyloxyphenyl)-metyl-cacbamoyl]-1,5-dimetyl-pyrol-2-yl]-6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-2-cacboxylat

Sản phẩm từ bước A (284mg, 0,51mmol) và N-(4-benzyloxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-pyrol-3-cacboxamit (205mg, 0.61mmol) từ bước C của sản phẩm điều chế 4b được hòa tan trong dimetylaxetamit (5ml) sau đó nitor được sục qua dung dịch trong 5 phút. Kali axetat (0,11 g, 1,12mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (20mg) được bổ sung vào hỗn hợp và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt đến $140\text{ }^{\circ}\text{C}$ sau đó 20 phút nước (20 μL) được bổ sung. Khuấy tại 140°C trong môi trường nitor được

tiếp tục trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó cho bay hơi. Phần còn lại được chia giữa diclometan (50ml) và nước (10ml). Pha hữu cơ được rửa với nước (10ml), làm khô qua Na_2SO_4 và cho bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký nhanh qua silica gel (diclometan/metanol, gradient 1-10%) để thu được hợp chất như trên tiêu đề.

Bước C: N-(4-benzyloxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]pyrrol-3-cacboxamit hydroclorua

Sản phẩm từ bước B (140mg) được khuấy trong dung dịch 4M HCl trong dioxan (15ml) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng tất cả dung môi được loại bỏ để thu được 170mg sản phẩm có tên trong tiêu đề.

Sản phẩm điều chế 7bb: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrrol-3-cacboxamit

Bước A: tert-Butyl 5-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrrol-2-yl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cabonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Hỗn hợp chứa N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-1H-pyrrol-3-cacboxamit từ bước C của sản phẩm điều chế 4b (150mg, 0,45mmol), bromua từ sản phẩm điều chế 1f (317mg, 0,67mmol), kali axetat (88mg, 0,9mmol) trong dimetylaxetamit (2ml) được khử khí bằng cách sục với khí nitơ trong 20 phút. Bis(triphenylphosphin)paladi diclorua (31,5mg, 0,04mmol) được bổ sung, và phản ứng được gia nhiệt ở 144°C. 8 giờ sau đó, 2 phần nữa của 0,1 đương lượng bis(triphenylphosphin)paladi diclorua được bổ sung. Phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được để nguội đến nhiệt độ môi trường, và cô cạn trong chân không. Phần còn lại được chia ra giữa etyl axetat và nước, phân cách, và pha hữu cơ được rửa với nước, làm khô (Magie sulphat), và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (24g silica, isohexan đến etyl axetat gradient) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{45}H_{48}N_4O_5$) 725 $[M+H]^+$; RT 1,57 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (260mg, 0,36mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Hỗn hợp được chia giữa nước và diclometan, và được bazơ hóa với 1M dung dịch natri hydroxit. Pha hữu cơ được làm khô (Magie sulphat), cho bay hơi và tinh chế trên CombiFlash (12g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm ở dạng rắn thủy tinh.

LC/MS ($C_{40}H_{40}N_4O_3$) 625 $[M+H]^+$; RT 1,20 (Phương pháp B)

Sản phẩm điều chế 7fa: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N-metyl-3-[6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]indolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Bước A: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N-metyl-indolizin-1-cacboxamit

Axit indolizin-1-cacboxylic (0,4 g, 5,6mmol) được hòa tan trong hỗn hợp diclometan/THF (40/40ml) sau đó 1-clo-N,N,2-trimetyl-1-propenylamin (0,8ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau khi phản ứng tạo axyl clorua hoàn thành, hỗn hợp được cho bay hơi và được tái hòa tan trong diclometan khô (50ml). 4-Benzyloxy-N-metylanilin hydroclorua (1,67 g, 6,7mmol) và trietylamin (2,34ml, 16,75mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dung dịch được rửa với dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa, và nước muối, sau đó được làm khô qua Na_2SO_4 và cho bay hơi. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký nhanh qua silica gel (diclometan / metanol, gradient 1-10%) để thu được nguyên liệu mong muốn.

Bước B: tert-Butyl 5-[1-[(4-benzyloxyphenyl)-metyl-cacbamoyl]indolizin-3-yl]-6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-2-cacboxylat

Hợp chất chứa Sản phẩm điều chế 1e (278mg, 0,5mmol) và sản phẩm từ bước A (240mg, 0,70mmol) được pha loãng trong dimethylacetamid (5mL) sau đó nito được sục qua dung dịch trong 5 phút. Kali axetat (0,11 g, 1,12mmol) và bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (20mg) được bổ sung vào hỗn hợp, hỗn hợp được gia nhiệt đến 110°C và sau đó 20 phút nước (20 µL) được bổ sung. Khuấy tại 110°C trong môi trường nito được tiếp tục trong vòng 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường sau đó được cho bay hơi. Phần còn lại được hòa tan trong THF, lọc qua đệm xelit và sau khi loại bỏ dung môi bằng cách cho bay hơi, sản phẩm thô được tinh chế bởi HPLC điều chế (H₂O-TFA/axetonitril; gradient rửa giải). pH của các phần được hóa hợp được điều chỉnh đến 10 bởi Na₂CO₃ sau đó axetonitril được loại bỏ trong áp suất giảm. Chất rắn kết tủa được lọc, sau đó được làm khô để thu được sản phẩm có tên trong tiêu đề.

Bước C: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N-metyl-3-[6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]indolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Sản phẩm từ bước B (167mg) được khuấy trong dung dịch 4M HCl trong dioxan (15ml) trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Sau khi hoàn thành phản ứng, tất cả dung môi được loại bỏ để thu được sản phẩm mong muốn.

Sản phẩm điều chế 7fb: N-(4-Benzyloxyphenyl)-N-metyl-3-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]indolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Bước A: tert-Butyl 5-[1-[(4-benzyloxyphenyl)-metyl-cacbamoyl]indolizin-3-yl]-6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-2-cacboxylat

Quy trình giống như với bước B của sản phẩm điều chế 7fa, thay thế tert-Butyl 5-bromo-6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-2-cacboxylat bằng hợp chất của sản phẩm điều chế 1f. Sản phẩm được tinh chế bởi HPLC điều chế (H₂O-TFA/axetonitril; gradient rửa giải).

Bước B: N-(4-benzyloxyphenyl)-N-metyl-3-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]indolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như với bước C của sản phẩm điều chế 7fa, thay thế tert-butyl 5-[1-[(4-benzyloxyphenyl)-metyl-cacbamoyl]indolizin-3-yl]-6-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-2-cacboxylat bằng sản phẩm từ bước A.

Các ví dụ thực hiện sáng chế

Các ví dụ dưới đây thu được sử dụng các hợp chất của sản phẩm điều chế thích hợp được mô tả ở trên. Khi không có quy trình cụ thể nào được mô tả chi tiết, ví dụ tương ứng có thể thu được bằng cách lặp lại quy trình được mô tả cho các ví dụ tương tự (nghĩa là cấu trúc của nó gần giống) được mô tả chi tiết trong bản mô tả, lựa chọn nguyên liệu ban đầu thích hợp và sử dụng hiểu biết cơ bản của người có trình độ trung bình về lĩnh vực kỹ thuật.

Ví dụ 1: tert-Butyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình được mô tả trong bước A của sản phẩm điều chế 6e.

LC/MS (C₄₅H₅₃N₅O₆) 760 [M+H]⁺; RT 1,25 (Phương pháp B)

Ví dụ 2: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit dihydroclorua

Quy trình được mô tả trong bước B của sản phẩm điều chế 6e.

LC/MS ($C_{40}H_{45}N_5O_4$) 660 $[M+H]^+$; RT 0,89 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 660,3544

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 660,3522

Ví dụ 3: 3-[2-(Benzensulfonyl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: 4-{N-metyl 3-[2-(benzensulfonyl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-amido}phenyl benzensulfonat

Dung dịch chứa sản phẩm của sản phẩm điều chế 6e (35mg, 0,05mmol) trong diclometan (1ml) được bổ sung trietylamin (52 μ L, 0,375mmol) và hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C. Benzensulfonyl clorua (17 μ L, 0,13mmol) được bổ sung từng giọt, và hỗn hợp thu được được khuấy tại 0°C trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa với 1M dung dịch natri hydroxit, sau đó là nước muối, và làm khô qua magie sulphat. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và sản phẩm thô được tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% MeOH/diclometan).

LC/MS ($C_{52}H_{53}N_5O_8S_2$) 798 $[M-C_6H_5SO_2]^-$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Bước B: 3-[2-(Benzensulfonyl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Sản phẩm từ bước A được hòa tan trong metanol (2ml), kali hydroxit (10 đương lượng) được bổ sung, và hỗn hợp sau đó được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 7 giờ. Cô cạn trong chân không, và tinh chế trên CombiFlash (4g silica; diclometan đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6S$) 800 $[M+H]^+$; RT 1,21 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 800,3476

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 800,3485

Ví dụ 4: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-phenylmetansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxami

Quy trình giống như với ví dụ 3, thay thế benzensulfonyl clorua trong bước A bằng phenylmetansulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_6S$) 814 $[M+H]^+$; RT 1,23 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 814,3633

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 814,3602

Ví dụ 5: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(naphtalen-2-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như với ví dụ 3, thay thế benzensulfonyl clorua trong bước A bằng naphtalen-2-sulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{50}H_{51}N_5O_6S$) 850 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{50}H_{51}N_5O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 850,3633

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 850,3624

Ví dụ 6: tert-Butyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A của sản phẩm điều chế 7aa (16mg, 0,02mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được lắc trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, sau đó rửa giải với metanol, và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm.

LC/MS ($C_{44}H_{51}N_5O_6$) 746 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 746,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 746,3909

Ví dụ 7: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối dihydroclorua

Ví dụ 6 (45mg, 0,05mmol) được hòa tan trong lượng tối thiểu metanol và được bổ sung 4M dung dịch HCl trong 1,4-dioxan (1ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng sau đó được pha loãng với diethyl ete khô (5ml) và kết tủa thu được qua lọc và được rửa với lượng tối thiểu diethyl ete lạnh để thu được sản phẩm.

LC/MS ($C_{39}H_{43}N_5O_4$) 646 $[M+H]^+$; RT 0,89 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 646,3388

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 646,3385

Ví dụ 8: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối dihydroclorua

Bước A: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ sản phẩm điều chế 7aa (50mg, 0,07mmol) trong diclometan (2ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,1mmol) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch sau đó được bổ sung từng giọt 2-phenylaxetyl clorua (0,102mmol) và sau 5 phút phản ứng được pha loãng với diclometan, và rửa lần lượt với 1M natri hydroxit, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không, hấp phụ trên chất hấp thụ isolate, và tinh chế bởi sắc ký (CombiFlash, R_f , 40g RediSep™ lõi silica) rửa giải trong một gradient của iso-hexan đến 25% etyl axetat. Phần còn lại sau đó được hòa tan trong etanol (5ml) và được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, sau đó

rửa giải với metanol, và dung môi được loại bỏ trong áp suất giảm. Phần còn lại được hấp phụ lên isolut và tinh chế bởi sắc ký (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica) rửa giải trong gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₅) 764 [M+H]⁺; RT 1,18 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối hydroclorua

Sản phẩm từ bước A được hòa tan trong isopropyl alcohol (0,5ml) và ete HCl (1M, 0,13ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó cô cạn trong chân không. Nghiền bột phần còn lại với ete để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS (C₄₇H₄₉N₅O₅) 764 [M+H]⁺; RT 1,16 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₇H₄₉N₅O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 764,3806

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 764,3807

Ví dụ 9: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpropanoyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như với ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 3-phenylpropanoyl clorua.

LC/MS (C₄₈H₅₁N₅O₅) 778 [M+H]⁺; RT 1,19 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 778,3963

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 778,3973

Ví dụ 10: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như mô tả trong ví dụ 7, thay thế ví dụ 6 bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab.

LC/MS ($C_{35}H_{36}N_4O_3$) 561 $[M+H]^+$; RT 1,04

Ví dụ 11: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-propanoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-propanoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 7aa (50mg, 0,068mmol) trong diclometan (2ml) được bổ sung DIPEA (17 μ L, 0,10mmol) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. Propionyl clorua (9 μ L, 0,10mmol) được bổ sung từng giọt, và sau 30 phút hỗn hợp được pha loãng với diclometan, tiếp theo được rửa với 1M NaOH và nước muối, được làm khô qua magie sulphat, và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica; diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm ở dạng rắn thủy tinh.

LC/MS ($C_{49}H_{53}N_5O_5$) 792 $[M+H]^+$; RT 1,30 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-propanoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (18,7mg, 0,024mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được lắc trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, sau đó được rửa giải với metanol, và loại bỏ dung môi trong áp suất giảm. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica; diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn thủy tinh.

LC/MS ($C_{42}H_{47}N_5O_5$) 702 $[M+H]^+$; RT 1,08 (Phương pháp B)

Bước C: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-propanoyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Sản phẩm từ bước B được hòa tan trong isopropyl alcohol (0,5ml) và ete HCl (1M; 0,13ml) được bổ sung. Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, sau đó cô cạn trong chân không. Nghiền bột phần còn lại với ete để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{42}H_{47}N_5O_5$) 702 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{47}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 702,3650

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 702,3684

Ví dụ 12: 3-{2-Benzoyl-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như với ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng benzoyl clorua.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_5O_5$) 750 $[M+H]^+$; RT 1,17 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 750,3650

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 750,3648

Ví dụ 13: tert-Butyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Quy trình giống như với ví dụ 6, thay thế sản phẩm thu được trong bước A của sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm thu được trong bước A của sản phẩm điều chế 7ab.

LC/MS ($C_{40}H_{44}N_4O_5$) 661 $[M+H]^+$; RT 1,42 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{44}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 661,3384

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 661,3352

Ví dụ 14: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab.

LC/MS ($C_{43}H_{42}N_4O_4$) 679 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 679,3279

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 679,3298

Ví dụ 15: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpropanoyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 3-phenylpropanoyl clorua.

LC/MS ($C_{44}H_{44}N_4O_4$) 693 $[M+H]^+$; RT 2,57 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{44}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 693,3435

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 693,3441

Ví dụ 16: Phenyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat hydroclorua

Quy trình giống như với ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl cloformat.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_5O_6$) 766 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 766,3599

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 766,3602

Ví dụ 17: N-tert-Butyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit hydroclorua

Bước A: 5-(1-{[4-(Benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-N-tert-butyl-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất của sản phẩm điều chế 7aa (30mg, 0,04mmol) trong diclometan (2ml) được bổ sung DIPEA (10 μ L, 0,06mmol) và hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C. tert-Butyl isoxyanat (7 μ L, 0,06mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy trong 10 phút, sau đó pha loãng với diclometan và rửa với 1M NaOH và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được hấp thụ trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn thủy tinh để sử dụng trực tiếp trong bước sau.

Bước B: N-tert-Butyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Sản phẩm từ bước A (25mg) được hòa tan trong EtOH và dung dịch được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải với metanol và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{44}H_{52}N_6O_5$) 745 $[M+H]^+$; RT 2,20 (Phương pháp A)

Bước C: N-tert-Butyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit hydroclorua

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B trong isopropyl alcohol (0,5ml) được bổ sung ete HCl (1M; 0,17ml; 0,17mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Dung môi được loại bỏ trong chân không và hỗn hợp được nghiền bột với ete để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{44}H_{52}N_6O_5$) 745 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{52}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 745,4072

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 745,4081

Ví dụ 18: 3-[2-(Etansulfonyl)-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng etansulphonyl clorua.

LC/MS ($C_{41}H_{47}N_5O_6S$) 738 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{47}N_5O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 738,3320

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 738,3316

Ví dụ 19: 3-[2-(Benzensulfonyl)-6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như với ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng benzensulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{45}H_{47}N_5O_6S$) 786 $[M+H]^+$; RT 1,16 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{47}N_5O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 786,3320

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 786,3339

Ví dụ 20: 3-{2-Xyclopropancacbonyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A và bước B của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng Sản phẩm trong sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng xyclopropancacbonyl clorua.

LC/MS ($C_{39}H_{40}N_4O_4$) 629.7 $[M+H]^+$; RT 2,41 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{40}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 629,3122

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 629,3129

Ví dụ 21: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenyletansulfonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 2-phenyletan-1-sulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_6S$) 814 $[M+H]^+$; RT 1,21 (Phương pháp B)

Ví dụ 22: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(pyridin-3-sulfonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng pyridin-3-sulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{44}H_{46}N_6O_6S$) 787 $[M+H]^+$; RT 1,09 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{46}N_6O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 787,3272

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 787,3243

Ví dụ 23: 3-[2-(2-Benzylpropanoyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-3-[2-(2-benzylpropanoyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa Sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab (52mg, 0,07mmol) trong tetrahydrofuran (3ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (37 μ L, 0,21mmol) và HBTU (27mg, 0,07mmol), sau đó bổ sung axit 2-metyl-3-phenylpropanoic (17mg, 0,10mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, sau đó được chia ra giữa etyl axetat và nước, được làm khô qua magie sulphat, và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, iso-hexan đến etyl axetat gradient) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{52}H_{52}N_4O_4$) 797 $[M+H]^+$; RT 2,91 (Phương pháp A)

Bước B: 3-[2-(2-Benzylpropanoyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Sản phẩm từ Bước A được hòa tan trong etanol (10ml) được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải với metanol và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica; iso-hexan đến etyl axetat gradient) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_4O_4$) 707 $[M+H]^+$; RT 2,64 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 707,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 707,3600

Ví dụ 24: 3-(2-{2-[(4-Clophenyl)metyl]propanoyl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ ví dụ 10 (20mg, 0,03mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung TEA (13 μ L, 0,09mmol), HATU (12mg, 0,03mmol) và axit 3-(4-clophenyl)-2-metylpropanoic (6mg, 0,03mmol) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột trong gradient của diclometan đến 10% metanol/diclometan.

LC/MS ($C_{45}H_{45}N_4O_4Cl$) 741 $[M+H]^+$; RT 2,71 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{45}N_4O_4Cl$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 741,3202

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 741,3246

Ví dụ 25: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[(4-metylphenyl)metyl]propanoyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong ví dụ 23, thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 2-metyl-3-(4-metylphenyl)propanoic.

LC/MS ($C_{46}H_{48}N_4O_4$) 721 $[M+H]^+$; RT 2,70 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{48}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 721,3748

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 721,3740

Ví dụ 26: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(triflometoxy)phenyl]axetyl}-2,3-dihydro-1H-isoinol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình được mô tả trong ví dụ 23, thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 2-[4-(triflometoxy)phenyl]axetic.

LC/MS ($C_{44}H_{41}N_4O_5F_3$) 763 $[M+H]^+$; RT 2,70 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{41}N_4O_5F_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 763,3102

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 763,3102

Ví dụ 27: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Bước A: tert-Butyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (95mg, 0,12mmol) được hòa tan trong etanol (5ml) và được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 6 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, rửa giải với metanol và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{41}H_{46}N_4O_5$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,43 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Sản phẩm từ bước A được hòa tan trong diclometan (2ml) và axit trifloaxetic (0,1ml) được bổ sung. Sau khi khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường, phản ứng được cô cạn trong chân không và được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (x3) để thu được sản phẩm mong muốn là muối axit trifloaxetic.

LC/MS ($C_{36}H_{38}N_4O_3$) 575 $[M+H]^+$; RT 1,00 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{36}H_{38}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 575,3017

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 575,2998

Ví dụ 28: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(pyridin-2-ylmetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình được mô tả trong bước B của ví dụ 29, thay thế hợp chất từ bước A bằng Ví dụ 10, và thay thế xyclohexylaxetaldehit bằng pyridin-2-cacbaldehit.

LC/MS ($C_{41}H_{41}N_5O_3$) 652 $[M+H]^+$; RT 1,06 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}N_5O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 652,3282

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 652,3269

Ví dụ 29: 3-[2-(2-Xyclohexyletyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất của bước A của sản phẩm điều chế 7ab (150mg, 0,20mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml) và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan, rửa với 1N natri hydroxit, làm khô (Magie sulphat) và cô đặc trong áp suất giảm. Tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 10% metanol/diclometan) thu được sản phẩm mong muốn ở dạng gồm.

LC/MS ($C_{42}H_{42}N_4O_3$) 651 $[M+H]^+$; RT 1,2 (Phương pháp B)

Bước B: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-[2-(2-xyclohexyletyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (57,5mg, 0,088mmol) được khuấy trong THF (2ml) được bổ sung xyclohexylaxeldehyt (13,4mg, 0,11mmol) tiếp theo đó là triaxetoxiborohydrua (22,5mg, 0,106mmol) và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được cô cạn trong áp suất giảm, và tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 3% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng gồm.

LC/MS ($C_{50}H_{56}N_4O_3$) 761 $[M+H]^+$; RT 1,37 (Phương pháp B)

Bước C: 3-[2-(2-Xyclohexyletyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B (13mg, 0,019mmol) trong diclometan (2ml), được làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung boron triclora (2M dung dịch trong diclometan, 0,1ml, 0,2mmol). Sau 5 giờ phản ứng được làm lạnh bằng cách thêm metanol, và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{43}H_{50}N_4O_3$) 671 $[M+H]^+$; RT 1.16 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{50}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 671,3956

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 671,3955

Ví dụ 30: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpropyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước B của ví dụ 29, thay thế hợp chất từ bước A của ví dụ 10, và thay thế xyclohexylaxetaldehit bằng 3-phenylpropanal.

LC/MS ($C_{44}H_{46}N_4O_3$) 679 $[M+H]^+$; RT 1,16 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{46}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 679,3643

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 679,3612

Ví dụ 31: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[2-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]axetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[2-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]axetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab (50mg, 0,07mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung trietylamin (29.2μL, 0.21mmol) và HATU (27mg, 0,07mmol), tiếp đó là 2-[2-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]axit axetic (14,46mg, 0,07mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan gradient) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₅₁H₄₇N₇O₄S) 854 [M+H]⁺; RT 2,77 (Phương pháp A)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[2-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]axetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (1 eq, 46mg) trong diclometan (5ml) được làm lạnh đến 0°C và được bổ sung boron triclơrua (1M trong diclometan, 100 μL). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 16 giờ, và sau đó được làm mát với metanol và được chia ra giữa diclometan và nước. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, diclometan đến 10% metanol trong diclometan gradient) để thu được sản phẩm mong muốn.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₄H₄₁N₇O₄S

$[M+H]^+$ theo tính toán: 764,3014

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 764,2994

Ví dụ 32: 3-[2-(3-Xyclohexylpropanoyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-[2-(3-xyclohexylpropanoyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 7ab (52mg, 0,066mmol) trong THF (3ml) được bổ sung DIPEA (37 μ L, 0,21mmol) và HBTU (27mg, 0,07mmol) sau đó là axit 3-xyclohexylpropionic (18 μ L, 0,10mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ.

Phản ứng được chia ra giữa nước và etyl axetat, phân lớp, và pha hữu cơ được làm khô (Magie sulphat) và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silica gel, rửa giải với một gradient của iso-hexan đến etyl axetat để thu được sản phẩm ở dạng gôm.

LC/MS ($C_{51}H_{56}N_4O_4$) 789 $[M+H]^+$; RT 3,00 (Phương pháp A)

Bước B: 3-[2-(3-Xyclohexylpropanoyl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (50mg, 0,06mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung Pd/C (xúc tác), và hỗn hợp được lắc trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa giải với metanol, và sau đó được cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silica, rửa giải với gradient của diclometan đến 5% metanol/diclometan để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{44}H_{50}N_4O_4$) 699 $[M+H]^+$; RT 2,76 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{50}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 699,3905

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 699,3926

Ví dụ 33: 3-{2-Benzyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước B của ví dụ 29, thay thế hợp chất từ bước A bằng hợp chất từ bước 10, và thay thế xyclohexylaxetaldehit bằng benzaldehyt.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 651,3330

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 651,3300

Ví dụ 34: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-propanoyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình A giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng propanoyl clorua.

LC/MS ($C_{39}H_{42}N_4O_4$) 631 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{39}H_{42}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 631,3279

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 631,3252

Ví dụ 35: 3-{2-Benzoyl-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế Sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng benzoyl clorua.

LC/MS ($C_{43}H_{42}N_4O_4$) 679 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 679,3279

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 679,3331

Ví dụ 36: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab.

LC/MS ($C_{44}H_{44}N_4O_4$) 693 $[M+H]^+$; RT 1,32 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{44}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 693,3435

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 693,3447

Ví dụ 37: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpropanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 3-phenylpropanoyl clorua.

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_4O_4$) 707 $[M+H]^+$; RT 1,36 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 707,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 707,3557

Ví dụ 38: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-phenylmetansulfonyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenylmetansulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6S$) 800 $[M+H]^+$; RT 1,15 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 800,3476

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 800,3487

Ví dụ 39: 3-[2-(Benzensulfonyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng benzensulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{42}H_{42}N_4O_5S$) 715 $[M+H]^+$; RT 1,37 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_5S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 715,2949

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 715,2937

Ví dụ 40: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-phenylmetansulfonyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenylmetansulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{43}H_{44}N_4O_5S$) 729 $[M+H]^+$; RT 1,37 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{44}N_4O_5S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 729,3105

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 729,3135

Ví dụ 41: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(naphthalen-2-sulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng naphthalen-2-sulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{46}H_{44}N_4O_5S$) 765 $[M+H]^+$; RT 1,44 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{44}N_4O_5S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 765,3105

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 765,3140

Ví dụ 42: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(pyridin-3-yl)axetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(pyridin-3-yl)axetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa (40mg, 0,05mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung triethylamin (28 μ L, 0,2mmol), và HBTU (19mg, 0,05mmol) sau đó là axit 2-(pyridin-3-yl)axetic hydroclorti (9,4mg, 0,05mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo.

LC/MS ($C_{53}H_{54}N_6O_5$) không ion hóa; RT 1,20 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(pyridin-3-yl)axetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Sản phẩm từ bước A (25mg, 0,03mmol) được hòa tan trong diclometan (2ml) và làm lạnh đến 0°C. Được bổ sung boron triclơrua (1M, 0,15ml, 0,15mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ lên đá/nước và chiết với diclometan. Chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{46}H_{48}N_6O_5$) 765 $[M+H]^+$; RT 0,95 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{48}N_6O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 383,1916

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 383,1952

Ví dụ 43: tert-Butyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Quy trình được mô tả trong bước A và bước B của ví dụ 44.

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_4O_5$) 723 $[M+H]^+$; RT 1,47 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 723,3541

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 723,3546

Ví dụ 44: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: tert-Butyl 5-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](phenyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Hỗn hợp chứa THF (20ml) và nước (8ml) được khử khí bởi nhiều chu kỳ rút khí /lọc qua nitơ và sục nitơ. 4ml hỗn hợp này được bổ sung boronic este từ sản phẩm điều chế 4f (117mg, 0,28mmol) bằng cách tiêm, brom từ sản phẩm điều chế 1f (169mg, 0,36mmol) và xesi cacbonat (182mg, 0,56mmol). Nitơ được sục qua hỗn hợp trong 3 phút nữa. Bis(di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II) (10mg, 5 mole%) được bổ sung và phản ứng ngay lập tức được gia nhiệt ở 95°C dưới chiếu xạ vi sóng trong 30 phút.

Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat (30ml) và rửa lần lượt với nước (2 x 30ml) và NaCl bão hòa (1 x 50ml), làm khô qua magie sulphat, lọc và cho bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký nhanh (Combiflash, 12g silica, rửa giải với gradient 0 đến 100% etyl axetat trong hexan) để thu được sản phẩm ở dạng dầu.

LC/MS ($C_{52}H_{52}N_4O_5$) 813 $[M+H]^+$; RT 1,66 (Phương pháp B)

Bước B: tert-Butyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (94mg, 0,12mmol) trong etanol (5ml) được hydro hóa qua xúc tác 10% Pd/C trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa giải với etanol, và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc

ký nhanh trên silica gel (CombiFlash Rf, cột silica 4g SiO₂) rửa giải với 0 đến 100% etyl axetat trong hexan để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS (C₄₅H₄₆N₄O₅) 723 [M+H]⁺; RT 1,47 (Phương pháp B)

Bước C: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-caboxamit

Dung dịch của sản phẩm từ bước B (40mg, 0,055mmol) trong diclometan khan (4ml) dưới nitơ được bổ sung axit trifloaxetic (180μL, 2,33mmol) và phản ứng được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với diclometan (25ml) và rửa lần lượt với dung dịch 1M NaOH (20ml). Pha hữu cơ được làm khô qua natri sulphat, lọc và cho bay hơi. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký nhanh trên silica gel (CombiFlash Rf, 4g, cột SilaSep) rửa giải với 0 đến 15% metanol trong diclometan để thu được chất rắn dạng thủy tinh. Nghiền bột với dietyl ete và cho bay hơi để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS (C₄₀H₃₈N₄O₃) 623 [M+H]⁺; RT 1,08 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₀H₃₈N₄O₃

[M+H]⁺ theo tính toán: 623,3017

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 623,3028

Ví dụ 45: Phenyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-axetyl clorua bằng phenyl cloformat.

LC/MS ($C_{42}H_{40}N_4O_5$) 681 $[M+H]^+$; RT 1,36 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 681,3071

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 681,3057

Ví dụ 46: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng phenyl cloformat.

LC/MS ($C_{43}H_{42}N_4O_5$) 695 $[M+H]^+$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 695,3228

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 695,3193

Ví dụ 47: tert-Butyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: tert-Butyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình được mô tả trong bước A của sản phẩm điều chế 6ab.

LC/MS ($C_{48}H_{52}N_4O_5$) 765 $[M+H]^+$; RT 1,62 (Phương pháp B)

Bước B: tert-Butyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (50mg, 0,07mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung Pd/C (xúc tác), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa giải với metanol, và sau đó được cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silica, rửa giải với một gradient của diclometan đến 5% metanol/diclometan để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{41}H_{46}N_4O_5$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,42 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{46}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 675,3541

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 675,3571

Ví dụ 48: N-tert-Butyl-6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình như trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng 2-isoxyanato-2-metylpropan.

LC/MS ($C_{41}H_{47}N_5O_4$) 674 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{47}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 674,3701

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 674,3706

Ví dụ 49: 3-{2-[2-(4-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-{2-[2-(4-clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng 2-(4-clophenoxy)axetyl clorua.

LC/MS ($C_{50}H_{47}N_4O_5Cl$) 819 $[M+H]^+$; RT 1,56 (Phương pháp B)

Bước B: 3-{2-[2-(4-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như với bước B của ví dụ 42, thay thế sản phẩm từ bước A của ví dụ 42 bằng sản phẩm từ bước A của ví dụ 49.

LC/MS ($C_{43}H_{41}N_4O_5Cl$) 729 $[M+H]^+$; RT 1,37 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{41}N_4O_5Cl$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 729,2838

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 729,2809

Ví dụ 50: 3-{2-[2-(3-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như với ví dụ 49, thay thế 2-(4-clophenoxy)axetyl clorua trong bước A bằng 2-(3-clophenoxy)axetyl clorua.

LC/MS ($C_{43}H_{41}N_4O_5Cl$) 729 $[M+H]^+$; RT 1,37 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{41}N_4O_5Cl$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 729,2838

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 729,2871

Ví dụ 51: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-{2-[2-(4-metoxyphephenyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{44}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 709,3392

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 709,3382

Ví dụ 52: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 2-phenoxyaxetyl clorua.

LC/MS ($C_{43}H_{42}N_4O_5$) 695 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 695,3228

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 695,3252

Ví dụ 53: 3-{2-[2-(4-xyanophenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl -5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 24, thay thế sản phẩm từ ví dụ 10 bằng sản phẩm từ ví dụ 27, và thay thế axit 3-(4-clophenyl)-2-metylpropanoic bằng axit 2-(4-xyanophenyl)axetic.

LC/MS ($C_{45}H_{43}N_5O_4$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,29

Ví dụ 54: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(4-metylphenyl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_4O_4$) 707 $[M+H]^+$; RT 2,65 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 707,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 707,3556

Ví dụ 55: 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Bước A: tert-Butyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất của bước A của sản phẩm điều chế 7ab (400mg, 0,53mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác), và hỗn hợp được khuấy dưới môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, cô cạn dưới áp suất giảm, và tinh chế bởi sắc ký cột nhanh trên silica để thu được sản phẩm ở dạng rắn thủy tinh.

LC/MS ($C_{40}H_{44}N_4O_5$) 661 $[M+H]^+$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit; muối axit trifloaxetic

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (300mg) trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (dư) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không và nghiền bột với ete để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{35}H_{36}N_4O_3$) 561 $[M+H]^+$; RT 1,01 (Phương pháp B)

Bước C: 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B (100mg, 0,15mmol) trong diclometan (2ml), được làm lạnh đến 0°C, được bổ sung DIPEA (61µL, 0,37mmol) sau đó là bổ sung từng phần triphosgen (44mg, 0,15mmol). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và khuấy trong 1 giờ, sau đó được chia ra giữa diclometan và 1M HCl. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm là hỗn hợp của triclometyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat và 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacbonyl clorua được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{37}H_{35}Cl_3N_4O_5$) 721 $[M+H]^+$; RT 1,44, ($C_{36}H_{35}ClN_4O_4$) 623 $[M+H]^+$; RT 1,32 (Phương pháp B)

Bước D: 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl -6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước C (50mg, 0,07mmol) trong axetonitril (2ml) được bổ sung metylamin (2M trong THF, 346µL, 0,69mmol) và DIPEA (61µL, 0,31mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không và phần còn lại được chia giữa etyl axetat và nước, pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (2ml) và 1M dung dịch NaOH (5ml) được bổ sung từng giọt. Sau một giờ, hỗn hợp được pha loãng với nước, axit hóa với 1M dung dịch HCl, và chiết với etyl axetat. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong áp suất giảm. Tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{37}H_{39}N_5O_4$) 618 $[M+H]^+$; RT 2,27 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{37}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 618,3075

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 618,3069

Ví dụ 56: 3-[2-(Etansulfonyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A và bước B của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng etansulfonyl clorua.

LC/MS ($C_{38}H_{42}N_4O_5S$) 667 $[M+H]^+$; RT 1,27 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{42}N_4O_5S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 667,2949

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 667,2935

Ví dụ 57: 3-{2-Etyl-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

LC/MS ($C_{38}H_{42}N_4O_3$) 603 $[M+H]^+$; RT 1,05 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{42}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 603,3330

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 603,3270

Ví dụ 58: 4-Aminophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 4-nitrophenyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab (43mg, 0,07mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung 4-nitrophenyl cloformat (18mg, 0,09mmol) và được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với 1N HCl, NaHCO₃ và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không, và được đưa ra giả định về biến đổi định lượng.

LC/MS (C₅₀H₄₇N₅O₇) 830 [M+H]⁺; RT 1,58 (Phương pháp B)

Bước B: 4-Aminophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất của bước A (54mg, 0,07mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua xelit và cô cạn trong áp suất giảm.

LC/MS (C₄₃H₄₃N₅O₅) 708 [M-H]⁻; RT 1,26 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₃H₄₃N₅O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 710,3337

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 710,3302

Ví dụ 59: 4-Acetamidophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

4-Aminophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat [Ví dụ 58] (23mg, 0,03mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml) sau đó được bổ sung DIPEA (0,17ml, 1mmol) và làm lạnh xuống 0°C. Axetyl clorua (3 μ L, 0,04mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Amoni trong metanol (7N, 1ml) được bổ sung, và hỗn hợp sau đó được rửa với dung dịch NaHCO₃ bão hòa và nước muối, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Sản phẩm được tinh chế bởi FlashChrom (24g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan).

LC/MS (C₄₅H₄₅N₅O₆) 752 [M+H]⁺; RT 1,25 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: C₄₅H₄₅N₅O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 752,3443

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 752,3461

Ví dụ 60: 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình được mô tả trong bước A và bước B của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl isoxyanat.

LC/MS (C₄₂H₄₁N₅O₄) 680 [M+H]⁺; RT 1,29 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 680,3231

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 680,3225

Ví dụ 61: N-Benzyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong bước A và bước B của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng benzyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{43}H_{43}N_5O_4$) 694 $[M+H]^+$; RT 1,28 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 694,3388

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 694,3392

Ví dụ 62: Benzyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Dung dịch của sản phẩm thu được từ ví dụ 10 (53mg, 0,08mmol) trong diclometan (5ml) được làm lạnh đến 0°C và được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,18mmol) và benzyl cloformat (14,7mg, 0,09mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút, sau đó pha loãng với diclometan và rửa lần lượt với 1M natri hydroxit, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g lõi silica

RediSep™; gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{43}H_{42}N_4O_5$) 695 $[M+H]^+$; RT 1,40 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 695,3228

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 695,3241

Ví dụ 63: Phenyl 5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7bb, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl clofomat.

LC/MS ($C_{40}H_{38}N_4O_5$) 655 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{38}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 655,2915

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 655,2897

Ví dụ 64: 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-ylmetyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Bước A: 4-Nitrophenyl 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-ylmetyl cacbonat

Dung dịch chứa 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ylmetanol (148mg, 1mmol) và N,N-diisopropyletylamin (261μL, 1,5mmol) trong DCM (10ml) được bổ sung 4-nitrophenyl clofomat (202mg, 1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Sau khi cô cạn trong chân không, tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, etyl axetat) để thu được nguyên liệu mong muốn.

Bước B: 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ylmetyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ ví dụ 10 (10mg, 0,02mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (11μL, 0,06mmol) sau đó được bổ sung sản phẩm từ bước A (6mg, 0,02mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau đó, N,N-diisopropyletylamin (11μL, 0,06mmol) và sản phẩm từ bước A (6mg, 0,02mmol) lại được bổ sung để đạt được chuyển hóa hoàn toàn. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, gradient của iso-hexan đến etyl axetat) sau đó cho bay hơi và nghiền bột với dietyl ete để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{44}H_{42}N_6O_5$) 735 $[M+H]^+$; RT 2,48 (Phương pháp A)

Ví dụ 65: 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 1-(4-isoxyanatophenyl)-4-metylpiperazin.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_7O_4$) 776 $[M-H]^-$; RT 2,18 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_7O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 389,7074

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 389,7107

Ví dụ 66: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpyrrolidine-1-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: 3-Phenylpyrrolidine-1-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa 3-phenylpyrrolidine hydroclorua (50mg, 0,27mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,14ml, 0,81mmol) trong diclometan (2ml) được làm lạnh xuống 0°C. Được bổ sung triphosgen (81mg, 0,27mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng sau đó được pha loãng với nước và sản phẩm được chiết trong diclometan, làm khô qua magie sulphat và tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, gradient của iso-hexan đến 10% etyl axetat trong iso-hexan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{11}H_{12}NOCl$) 210 $[M+H]^+$; RT 2,56 (Phương pháp A)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpyrrolidine-1-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng axit clorua thu được trong bước A của ví dụ 66.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_5O_4$) 734 $[M+H]^+$; RT 2,68 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 734,3701

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 734,3673

Ví dụ 67: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpyrrolidine-1-cacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như trong bước A từ ví dụ 11, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ ví dụ 27, và thay thế propionyl clorua bằng axit clorua thu được trong bước A của ví dụ 66.

LC/MS ($C_{47}H_{49}N_5O_4$) 748 $[M+H]^+$; RT 2,71 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{49}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 748,3857

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 748,3815

Ví dụ 68: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl cloformat.

LC/MS ($C_{41}H_{40}N_4O_5$) 669 $[M+H]^+$; RT 1,35 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 669,3071

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 669,3045

Ví dụ 69: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit dihydroclorua

Sản phẩm từ bước A của sản phẩm điều chế 6aa (549mg, 0,65mmol) được hòa tan trong metanol (5ml), sau đó dung dịch của HCl trong dioxan (4M, 10ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Ete được bổ sung, tạo ra kết tủa rắn, kết tủa này được thu gom thông qua lọc và rửa với ete để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_4$) 750 $[M+H]^+$; RT 1,09 (Phương pháp B)

Bước B: Phenyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Sản phẩm từ bước A (100mg, 0,12mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml) và được bổ sung DIPEA (174 μ L, 1mmol) và dung dịch được làm lạnh đến 0°C. Phenyl cloformat (18 μ L, 0.14mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trước khi được pha loãng với diclometan, được rửa lần lượt với 1M NaOH và nước muối, và sau đó làm khô qua magie sulphat. Dung môi được loại bỏ trong chân không, và phần còn lại được hấp thu trong diclometan và tinh chế trên CombiFlash (12g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{54}H_{55}N_5O_6$) 870 $[M+H]^+$; RT 1,45 (Phương pháp B)

Bước C: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-

tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B (96,6mg, 0,11mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung một lượng xúc tác của 10% Pd/C, và hỗn hợp được khuấy trong môi trường khí hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit và cho bay hơi, theo đó, phần còn lại được hòa tan trong một lượng tối thiểu isopropyl alcohol. Dung dịch sau phản ứng được bổ sung HCl tinh khiết (1M, 0,5ml), sau đó là ete, và sản phẩm rắn được thu gom bằng cách lọc chân không.

LC/MS ($C_{47}H_{49}N_5O_6$) 780[M+H]⁺; RT 1,21 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{49}N_5O_6$

[M+H]⁺ theo tính toán: 780,3756

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 780,3791

Ví dụ 70: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_5$) 778 [M+H]⁺; RT 1,14 (Phương pháp B)

Ví dụ 71: 6-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng phenyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{43}H_{43}N_5O_4$) 694 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 694,3388

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 694,3356

Ví dụ 72: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenyletyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

LC/MS ($C_{43}H_{44}N_4O_3$) 665 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{44}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 665,3486

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 665,3477

Ví dụ 73: N-Benzyl-6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng benzyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{44}H_{45}N_5O_4$) 708 $[M+H]^+$; RT 1,3 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 708,3544

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 708,3556

Ví dụ 74: 6-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Bước A: 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (50mg, 0,08mmol) trong diclometan (5ml) được làm lạnh đến 0°C và được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,3mmol) sau đó là triphosgen (22,3mg, 0,08mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng được chia ra giữa diclometan và 1M HCl, và chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat. Sau khi cô cạn trong chân không, nguyên liệu được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo giả định chuyển đổi định lượng.

LC/MS ($C_{44}H_{43}N_4O_4Cl$) 727 $[M+H]^+$; RT 1,54 (Phương pháp B)

Bước B: 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-N-metyl-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm thu được trong bước B (60mg, 0,08mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được lắc trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, tiếp theo được rửa giải với

metanol, và dung môi được loại bỏ trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{44}H_{45}N_5O_4$) 708 $[M+H]^+$; RT 1,35 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 708,3544

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 708,3543

Ví dụ 75: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb.

LC/MS ($C_{42}H_{42}N_4O_4$) 667 $[M+H]^+$; RT 1,27 (Phương pháp B)

Ví dụ 76: N-tert-Butyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng tert-butyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{40}H_{45}N_5O_4$) 660 $[M+H]^+$; RT 1,29 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 660,3544

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 660,3529

Ví dụ 77: 6-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng phenyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{47}H_{50}N_6O_5$) 779 $[M+H]^+$; RT 1,12

Ví dụ 78: N-Benzyl-6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorti bằng benzyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{48}H_{52}N_6O_5$) 793 $[M+H]^+$; RT 1,12

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{52}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 793,4072

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 793,4067

Ví dụ 79: 6-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 74, thay thế N-metylanilin trong bước B bằng N-benzylmetylamin.

LC/MS ($C_{38}H_{41}N_5O_4$) 632 $[M+H]^+$; RT 1,16 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 632,3231

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 632,3232

Ví dụ 80: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 7bb (50mg, 0,08mmol) trong diclometan (2ml), làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung DIPEA (28uL, 0,16mmol) và phenylaxetyl clorua (13uL, 0,10mmol). Sau khi khuấy trong 10 phút, phản ứng được pha loãng với diclometan, tiếp theo là rửa với 1M dung dịch NaOH và nước muối, làm khô (Magie sulphat), và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 3% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm.

LC/MS ($C_{48}H_{46}N_4O_4$) 743 $[M+H]^+$; RT 1,47 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (59mg, 0,08mmol) trong etanol được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác) và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ môi trường trong môi trường hydro trong 16 giờ. Lọc qua xelit, cho bay hơi dung môi trong chân không, và tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{41}H_{40}N_4O_4$) 653 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 653,3122

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 653,3137

Ví dụ 81: N-tert-Butyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế N-metyl anilin trong bước B bằng N-tert-butylmetylamin.

LC/MS ($C_{41}H_{47}N_5O_4$) 674 $[M+H]^+$; RT 1,38 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{47}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 674,3701

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 674,3720

Ví dụ 82: 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab.

LC/MS ($C_{43}H_{43}N_5O_4$) 694 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 694,3388

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 694,3395

Ví dụ 83: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylazetidine-1-cacbonyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế N-metylanilin bằng 3-phenylazetidin hydroclorua.

LC/MS ($C_{45}H_{45}N_5O_4$) 720 $[M+H]^+$; RT 2,62 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 720,3544

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 720,3536

Ví dụ 84: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylazetidin-1-cacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế N-metylanilin bằng 3-phenylazetidin hydroclorua.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_5O_4$) 734 $[M+H]^+$; RT 2,66 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 734,3701

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 734,3668

Ví dụ 85: N-Benzyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Bước A: N-Benzyl-5-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Quy trình giống như trong bước A và bước B của ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế N-metylanilin trong bước B bằng N-benzylmetylamin.

LC/MS ($C_{51}H_{51}N_5O_4$) 798 $[M+H]^+$; RT 1,55 (Phương pháp B)

Bước B: N-Benzyl-5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Sản phẩm từ bước A (46mg, 0,06mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml) và làm lạnh xuống 0°C. Được bổ sung từng giọt một boron trichlorua (1M trong diclometan, 0,18mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ, sau đó làm nguội bằng cách bổ sung metanol (5ml) và cô cạn trong chân không. Nguyên liệu thô được chia ra giữa etyl axetat và nước, và chiết xuất hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô (Magie sulphat) và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{44}H_{45}N_5O_4$) 708 $[M+H]^+$; RT 1,36 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 708,3544

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 708,3542

Ví dụ 86: 3-{2-[2-(2-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-3-{2-[2-(2-clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như trong bước A của ví dụ 11, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế propinonyl clorua bằng 2-(2-clophenoxy)axetyl clorua.

LC/MS ($C_{50}H_{47}N_4O_5Cl$) 819 $[M+H]^+$; RT 1,53 (Phương pháp B)

Bước B: 3-{2-[2-(2-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như trong bước B của ví dụ 85, thay thế sản phẩm trong bước A của ví dụ 85 bằng sản phẩm của bước A trong ví dụ 86.

LC/MS ($C_{43}H_{41}N_4O_5Cl$) 729 $[M+H]^+$; RT 1,35 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{41}N_4O_5Cl$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 729,2838

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 729,2820

Ví dụ 87: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(phenylamino)axetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như được mô tả trong ví dụ 23, thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 2-(phenylamino)axetic.

LC/MS ($C_{43}H_{43}N_5O_4$) 694 $[M+H]^+$; RT 2,58 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{43}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 694,3388

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 694,3357

Ví dụ 88: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Quy trình được mô tả trong ví dụ 69, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6aa bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba.

LC/MS ($C_{45}H_{47}N_5O_6$) 754 $[M+H]^+$; RT 1,17 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 754,3599

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 754,3598

Ví dụ 89: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_5$) 752 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 752,3806

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 752,3797

Ví dụ 90: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[(2S)-2-phenylpropanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình được mô tả trong ví dụ 23, thay thế sản phẩm của 7ab bằng sản phẩm của sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế axit 2-metyl-3phenylpropanoic trong bước A bằng axit (2S)-2-phenylpropanoic.

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_4O_4$) 707 $[M+H]^+$; RT 2,65 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 707,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 707,3589

Ví dụ 91: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[(2R)-2-phenylpropanoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như được mô tả trong ví dụ 23, thay thế sản phẩm của 7ab bằng sản phẩm của sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế axit 2-metyl-phenylpropanoic trong bước A bằng axit (2R)-2-phenylpropanoic.

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_4O_4$) 707 $[M+H]^+$; RT 2,66 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 707,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 707,3589

Ví dụ 92: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[(phenylcacbamoyl)metyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 2-clo-N-phenylaxetamit.

LC/MS ($C_{43}H_{43}N_5O_4$) 694 $[M+H]^+$; RT 1,18 (Phương pháp B)

Ví dụ 93: Benzyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 62, thay thế sản phẩm từ ví dụ 10 bằng sản phẩm từ ví dụ 27.

LC/MS ($C_{44}H_{44}N_4O_5$) 709 $[M+H]^+$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{44}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 709,3384

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 709,3387

Ví dụ 94: Benzyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit, muối axit trifloaxetic

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A của sản phẩm điều chế 6aa (43mg, 0,065mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,4ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, sản phẩm này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

LC/MS ($C_{40}H_{45}N_5O_4$) 660 $[M+H]^+$; RT 0,87 (Phương pháp B)

Bước B: Benzyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Sản phẩm từ bước A (43mg, 0,06mmol) được hòa tan trong diclometan (2ml) và làm lạnh xuống $0^{\circ}C$. Được bổ sung trietylamin ($42\mu L$, 0,3mmol) sau đó là benzyl cloformat ($9\mu L$) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt với 1M NaOH, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn và phần còn lại được hấp thu trong metanol. Dung dịch metanolic được bổ sung 1M NaOH và hỗn hợp được gia nhiệt trong 2 giờ ở $50^{\circ}C$. Hỗn hợp phản ứng được cô cạn trong chân không, chia ra giữa etyl axetat và nước muối, và pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat. Sau khi cho bay hơi, sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký cột nhanh qua silica (4 g), rửa giải với gradient của diclometan đến 5% metanol/diclometan.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,21 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 794,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 794,3908

Ví dụ 95: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylbutanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như được mô tả trong ví dụ 23, thay thế sản phẩm của 7ab bằng sản phẩm của sản phẩm điều chế 6ab, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 1-phenylxyclopropan-1-cacboxylic.

LC/MS ($C_{46}H_{48}N_4O_4$) 721 $[M+H]^+$; RT 2,72 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{48}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 721,3748

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 721,3740

Ví dụ 96: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino}phenyl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: Etyl 2-(4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino}phenyl)axetat

Trong ống được đun sôi, bổ sung etyl 2-(4-bromophenyl)axetat (317mg, 1,3mmol), 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin (257 μ L, 1,96mmol), kali phosphat tribasic (386mg, 1,82mmol) và (2-biphenyl)di-tert-butylphosphin (0,1 mol%) sau đó là toluen (6ml). Phản ứng được khử khí bởi nitơ sau đó là thêm bis(dibenzylideneaxeton)paladi(0) (0.05 mol%). Phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 100 °C trong môi trường nitơ trong 6 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và đưa vào cột tinh chế trên silica trong gradient của isohexan đến etyl axetat.

LC/MS ($C_{16}H_{24}N_2O_3$) 293 $[M+H]^+$; RT 1,74 (Phương pháp A)

Bước B: Natri 2-(4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino}phenyl)axetat

Dung dịch chứa sản phẩm thu được trong bước A (61mg, 0,21mmol) trong metanol (5ml) được bổ sung 2M NaOH (21 μ L, 0,42mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Sau đó phản ứng được lọc qua nút bông gòn và cô cạn trong chân không, sau đó nghiền bột với ete, lọc và loại bỏ dung môi trong chân không.

LC/MS ($C_{14}H_{20}N_2O_3$) 265 $[M+H]^+$; RT 0,50 (Phương pháp A)

Bước C: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino}phenyl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (40mg, 0,05mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (20 μ L, 0,15mmol) và HBTU (20mg, 0,5mmol) sau đó là muối natri từ bước B (23mg, 0,8mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan) sau đó nghiền bột với ete để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng bột kem.

LC/MS ($C_{57}H_{62}N_6O_5$) 911 $[M+H]^+$; RT 2,51 (Phương pháp A)

Bước D: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino}phenyl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước C (68mg, 0,07mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác) và hỗn hợp được lắc ở nhiệt độ môi trường trong môi trường hydro trong 16 giờ. Lọc qua xelit, cho bay hơi dung môi trong chân

không, và tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{50}H_{56}N_6O_5$) 819 $[M-H]^-$; RT 2,21 (Phương pháp A)

Ví dụ 97: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(4-metyl-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 96, thay thế 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin trong bước A bằng 1-metyl piperazin.

LC/MS ($C_{49}H_{54}N_6O_4$) 791 $[M+H]^+$; RT 2.20 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{54}N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 791,4279

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 791,4268

Ví dụ 98: 4-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Quy trình giống như được mô tả trong ví dụ 99, thay thế 3-metylphenol trong bước B bằng 4-metylphenol.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Ví dụ 99: 3-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 6-(1-{[4-(Benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 6aa (150mg, 0,17mmol) trong diclometan (5ml), làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung DIPEA (89µL, 0,51mmol) sau đó được bổ sung từng phần triphosgen (52mg, 0,17mmol). Sau khi khuấy trong 1 giờ, hỗn hợp phản ứng được chia ra giữa diclometan và 1M HCl, và pha được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn để thu được hỗn hợp của triclometyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat và 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua, hỗn hợp này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, và giả định chuyển đổi định lượng.

Bước B: 3-Metylphenyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (30mg) trong axetonitril (5ml) được bổ sung kali cacbonat (17mg, 0,123mmol) và 3-metylphenol (13µL, 0,123mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 65°C trong 2 giờ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, pha loãng trong etyl axetat và rửa với nước muối. Nguyên liệu thô được hấp thu trong diclometan, đưa vào chất hấp thụ isolate và tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% metanol/diclometan).

Bước C: 3-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B (30mg, 0,03mmol) trong etanol được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Lọc qua xelit, cho bay hơi, và tinh chế trên CombiFlash (4g silica, diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn. Các phần chia thích hợp được hóa hợp và cô cạn để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 794,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 794,3925

Ví dụ 100: 2-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như được mô tả trong ví dụ 99, thay thế 3-metylphenol trong bước B bằng 2-metylphenol.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 794,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 794,3877

Ví dụ 101: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[2-(4-metoxypheyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 683,3235

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 683,3213

Ví dụ 102: 5-{2-[2-(4-Flophenyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{39}FN_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 671,3035

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 671,3039

Ví dụ 103: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 669,3079

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 669,3084

Ví dụ 104: N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxypropanoyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 683,3235

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 683,3210

Ví dụ 105: 4-Clophenyl 5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{37}ClN_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 689,2532

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 689,2539

Ví dụ 106: 4-Flophenyl 5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{37}FN_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 673,2828

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 673,2832

Ví dụ 107: 4-Metylphenyl 5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 669,3079

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 669,3065

Ví dụ 108: 3-{2-[2-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua

Quy trình giống như trong ví dụ 96, thay thế 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin trong bước A bằng (2-aminoetyl)dimetylamin.

LC/MS ($C_{48}H_{54}N_6O_4$) 777 $[M-H]^-$; RT 2,20 (Phương pháp A)

Ví dụ 109: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(1-phenylxyclopropanecacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(1-phenylxyclopropanecacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (43mg, 0,06mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung bazơ Hunig (32 μ L, 0,18mmol) và HBTU (23mg, 0,06mmol) sau đó là axit 1-phenylxyclopropan-1-cacboxylic (9mg, 0,06mmol), và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước, sau đó là với 1 M HCl và sau đó là nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và đưa vào cột và tinh chế trong etyl axetat để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{53}H_{52}N_4O_4$) 809 $[M+H]^+$; RT 2,92 (Phương pháp A)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(1-phenylxyclopropanecacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (47,6mg, 0,06mmol) trong diclometan khan (5ml) được làm lạnh xuống 0°C và được bổ sung boron trichlorua (1 M trong DCM, 120µL, 0,12mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được làm lạnh với metanol (5ml), và phản ứng được pha loãng với diclometan. Pha hữu cơ được rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký cột trong gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan sau đó là nghiền bột với ete và làm khô trong chân không.

LC/MS ($C_{46}H_{46}N_4O_4$) 719 $[M+H]^+$; RT 2,65 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 719,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 719,3556

Ví dụ 110: N-Etyl-5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{36}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 606,3082

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 606,3078

Ví dụ 111: N-Benzyl-5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 668,3239

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 668,3203

Ví dụ 112: 5-{2-Axetyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

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

$[M+H]^+$ theo tính toán: 577,2817

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 577,2782

Ví dụ 113: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]phenyl}axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: Axit 2-{4-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]phenyl}axetic

Huyền phù của axit 4(bromometyl)phenyl axetic (100mg, 0,44mmol) trong axetonitril (2ml) được bổ sung kali cacbonat (126mg, 0,88mmol) và N-metylpiperazin (100 μ L, 0,88mmol), và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và rửa với etyl axetat. Chất sau lọc được bazơ hóa với metanolic natri hydroxit và sau đó cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được hòa tan trong metanol và đưa vào cột PE-AX đã được làm ẩm trước với diclometan. Sau đó cột được rửa với diclometan và metanol, và sản phẩm được rửa giải với 10% axit fomic/diclometan.

LC/MS ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) 249 $[M+H]^+$; RT 0,42 (Phương pháp A)

Bước B: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-{4-[(4-metyl piperazin-1-yl)metyl]phenyl}axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (50mg, 0,08mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung trietylamin (56 μ L, 0,4mmol) và HBTU (30mg, 0,08mmol) sau đó là axit thu được trong bước A (30mg, 0,1mmol) trong diclometan (2ml). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Phản ứng được tinh chế bởi sắc ký cột trên 10g cột silica trong gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan.

LC/MS ($C_{57}H_{62}N_6O_4$) 448 $[M+2H]^{2+}$; RT 2,51 (Phương pháp A)

Bước C: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-{4-[(4-metyl piperazin-1-yl)metyl]phenyl}axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B (44mg, 0,05mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Lọc qua xelit, cho bay hơi, và tinh chế trên sắc ký cột (4g silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn. Nghiền bột với dietyl ete để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{50}H_{56}N_6O_4$) 803 $[M-H]^-$; RT 2,20 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{50}H_{56}N_6O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 403,2254

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 403,2252

Ví dụ 114: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ sản phẩm điều chế 6cb (50mg, 0,08mmol) và N,N-diisopropyletylamin (70 μ L, 0,4mmol) được hòa tan trong diclometan (5ml) và làm lạnh xuống 0°C. Được bổ sung phenylcloformat (11 μ L, 0,09mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Phản ứng được hòa tan trong diclometan, sau đó rửa với 1M natri hydroxit, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica, diclometan đến 4% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{41}H_{40}N_4O_4$) 653 $[M+H]^+$; RT 1,48 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 653,3122

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 653,3159

Ví dụ 115: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình giống như trong ví dụ 114, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ca.

LC/MS ($C_{45}H_{47}N_5O_5$) 738 $[M+H]^+$; RT 1,28 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{47}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 738,3650

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 738,3655

Ví dụ 116: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[3-(4-metoxypheyl)propyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{46}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 683,3599

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 683,3608

Ví dụ 117: N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 114, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ca, và thay thế phenyl clofomat bằng phenylaxetyl clorua.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_4$) 736 $[M+H]^+$; RT 1,23 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 736,3857

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 736,3828

Ví dụ 118: N,1,2-Trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình giống như trong ví dụ 114, thay thế pheyl clofomat bằng phenylaxetyl clorua.

LC/MS ($C_{42}H_{42}N_4O_3$) 651 $[M+H]^+$; RT 1,40 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 651,3330

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 651,3344

Ví dụ 119: N,1,2-Trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit hydroclorua

Sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb (22mg, 0,03mmol) được hòa tan trong etyl axetat (10ml) và rửa với natri bicacbonat bão hòa (10ml). Pha hữu cơ được tách, được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không. Chất rắn được hòa tan trong metanol (2ml) và được bổ sung 1M HCl trong dietyl ete (0,15ml, 5 đương lượng), khuấy trong 30 phút, và sau đó cô cạn trong chân không. Chất rắn được nghiền trong một lượng nhỏ dietyl ete và chất rắn được phân lập qua lọc. Chúng được rửa qua ete lạnh trước khi làm khô dưới chân không trong 1 giờ.

LC/MS ($C_{34}H_{36}N_4O_2$) 533 $[M+H]^+$; RT 1,08 (Phương pháp B)

Ví dụ 120: 4-Flophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 4-flophenyl clofomat.

LC/MS ($C_{47}H_{48}N_5O_6F$) 798 $[M+H]^+$; RT 1,22 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{48}N_5O_6F$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 798,3661

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 798,3663

Ví dụ 121: 4-Metoxyphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như được mô tả trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua trong bước A bằng 4-metoxyphenyl clofomat.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_7$) 810 $[M+H]^+$; RT 1,21 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 810,3861

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 810,3826

Ví dụ 122: 4-Clophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 4-Clophenyl 6-(1-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 11, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế propionyl clorua bằng 4-clophenyl clofomat.

LC/MS ($C_{54}H_{54}ClN_5O_6$) 904 $[M+H]^+$; RT 1,51 (Phương pháp B)

Bước B: 4-Clophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước B của ví dụ 85, thay thế sản phẩm của bước A trong ví dụ 85 bằng Sản phẩm của bước A trong ví dụ 122.

LC/MS ($C_{47}H_{48}ClN_5O_6$) 814 $[M+H]^+$; RT 1,27 (Phương pháp B)

Ví dụ 123: 3-{2-[2-(3-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 96, thay thế 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin trong bước A bằng (2-aminoetyl)dimetylamin, và thay thế etyl 2-(4-bromophenyl)axetat trong bước A bằng metyl 2-(3-bromophenyl)axetat.

LC/MS ($C_{48}H_{54}N_6O_4$) 777 $[M-H]^-$; RT 2,23 (Phương pháp A)

Ví dụ 124: 4-(Triflometyl)phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin trong bước B bằng 4-(triflometyl)phenol.

LC/MS ($C_{48}H_{48}N_5O_6F_3$) 848 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{48}N_5O_6F_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 848,3629

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 848,3615

Ví dụ 125: 4-(Triflometoxy)phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin trong bước B bằng 4-(triflometoxy)phenol.

LC/MS ($C_{48}H_{48}N_5O_7F_3$) 864 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{48}N_5O_7F_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 864,3579

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 864,3576

Ví dụ 126: 4-Etylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin trong bước B bằng 4-etylphenol.

LC/MS ($C_{49}H_{53}N_5O_6$) 808 $[M+H]^+$; RT 1,32 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{53}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 808,4069

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 808,4026

Ví dụ 127: 4-Xyanophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin trong bước B bằng 4-hydroxybenzonitril.

LC/MS ($C_{48}H_{48}N_6O_6$) 805 $[M+H]^+$; RT 1,18 (Phương pháp B)

Ví dụ 128: 2-Metoxypheyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 8, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế 2-phenylaxetyl clorua bằng 2-metoxypheyl clofomat.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_7$) 810 $[M+H]^+$; RT 1,20 (Phương pháp B)

Ví dụ 129: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong bước A và bước B của ví dụ 113, thay thế N-metylpipaerazin trong bước A bằng morpholin.

LC/MS ($C_{56}H_{59}N_5O_5$) 882 $[M+H]^+$; RT 2,51 (Phương pháp A)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(morpholin-4-ylmetyl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (49mg, 0,06mmol) trong diclometan khan (5ml) được làm lạnh xuống $0^{\circ}C$ và được bổ sung boron triclora (1M trong DCM, 170 μ L, 0,17mmol). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội với metanol (5ml), và phản ứng được pha loãng với diclometan. Pha hữu cơ được rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký cột trong gradient của diclometan đến 7% metanol trong diclometan sau đó nghiền bột với ete và làm khô trong chân không.

LC/MS ($C_{49}H_{53}N_5O_5$) 792 $[M+H]^+$; RT 2,20 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{53}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 396,7096

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 396,7104

Ví dụ 130: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(3-phenylpropanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 23, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 3-phenylpropanoic.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_5$) 766 $[M+H]^+$; RT 1,14 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 766,3963

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 766,3955

Ví dụ 131: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 109, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic bằng axit (2E)-3-phenylprop-2-enoic.

LC/MS ($C_{47}H_{49}N_5O_5$) 764 $[M+H]^+$; RT 1,15 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{49}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 764,3806

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 764,3779

Ví dụ 132: 5-[2-(3-Xyclohexylpropanoyl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 23, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 3-xyclohexylpropanoic.

LC/MS ($C_{47}H_{57}N_5O_5$) 772 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Ví dụ 133: Phenyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{43}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 743,3228

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 743,3234

Ví dụ 134: N-(4-hydroxyphenyl)-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{47}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 755,3592

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 755,3595

Ví dụ 135: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[3-(3-metoxyphenyl)propanoyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 23, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic trong bước A bằng axit 3-(2-metoxyphenyl)propanoic.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{53}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 796,4069

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 796,4068

Ví dụ 136: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[(2E)-3-(3-metoxyphenyl)prop-2-enoyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 109, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic bằng axit (2E)-3-(2-metoxyphenyl)prop-2-enoic.

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,16 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 794,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 794,3908

Ví dụ 137: 5-{2-[(2E)-3-(3,4-diclophenyl)prop-2-enoyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 109, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab từ sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế axit 2-metyl-3-phenylpropanoic bằng (2E)-3-(3,4-diclophenyl)prop-2-enoic.

LC/MS ($C_{47}H_{47}N_5O_5Cl_2$) 832 $[M+H]^+$; RT 1.27 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{47}N_5O_5Cl_2$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 832,3027

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 832,3000

Ví dụ 138: 3-{2-[3-(4-{[2-(Dimetylamin)etyl]amino}phenyl)propanoyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như được mô tả trong ví dụ 96, thay thế 2-(morpholin-4-yl)etha-1-amin trong bước A bằng (2-aminoetyl)dimetylamin, và thay thế etyl 2-(4-bromophenyl)axetat trong bước A bằng metyl 3-(4-bromophenyl)propanoat.

LC/MS ($C_{49}H_{56}N_6O_4$) 791 $[M-H]^-$; RT 2,22 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{56}N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 793,4436

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 793,4411

Ví dụ 139: 4-Methylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 11, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế propionyl clorua bằng 4-methylphenyl clofomat.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6$) 768 $[M+H]^+$; RT 1.22 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 768,3756

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 768,3723

Ví dụ 140: 4-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 4-Chlorophenyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](methyl)cacbamoyl}-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 11, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế propionyl clorua bằng 4-clophenyl clofomat.

Bước B: 4-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước B của ví dụ 85, thay thế sản phẩm trong bước A của ví dụ 85 bằng sản phẩm trong bước A của ví dụ 140.

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_5O_6Cl$) 788 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_5O_6Cl$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 788,3209

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 788,3191

LC/MS ($C_{45}H_{46}N_5O_6Cl$) 788 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_5O_6Cl$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 788,3209

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 788,3191

Ví dụ 141: 4-Cacbamoylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin bằng 4-hydroxybenzamid.

LC/MS ($C_{48}H_{50}N_6O_7$) 823 $[M+H]^+$; RT 1,06 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{50}N_6O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 823,3814

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 823,3788

Ví dụ 142: 4-(Dimethylcacbamoyl)phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin bằng 4-hydroxy-N,N-dimetylbenzamidit.

LC/MS ($C_{50}H_{54}N_6O_7$) 851 $[M+H]^+$; RT 1,11 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{50}H_{54}N_6O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 851,4127

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 851,4094

Ví dụ 143: 4-(1H-imidazol-1-yl)phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 74, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6aa, và thay thế N-metylanilin bằng 4-(1H-imidazol-1-yl)phenol.

LC/MS ($C_{50}H_{51}N_7O_6$) 846 $[M+H]^+$; RT 1,03 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{50}H_{51}N_7O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 423,7023

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 423,7023

Ví dụ 144: 3-[2-(2-{4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 113, thay thế N-metylpiperazin trong bước A bằng dimetylamin.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_4$) 748 $[M-H]^-$; RT 2,18 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 750,4014

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 750,3984

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 750,4014

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 750,3984

Ví dụ 145: 5-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 109, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm

từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế axit 1-phenylxyclopropan-1-carboxylic trong bước A bằng axit 2-(4-xyanophenyl)axetic.

Ví dụ 146: 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 4-hydroxybenzonitril.

LC/MS ($C_{46}H_{46}N_6O_6$) 779 $[M+H]^+$; RT 1,14 (Phương pháp B)

Ví dụ 147: 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 4-hydroxybenzonitril.

LC/MS ($C_{42}H_{39}N_5O_5$) 694 $[M+H]^+$; RT 1,29 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{39}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 694,3024

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 694,3044

Ví dụ 148: 4-Xyano-2-metoxypheyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 7aa, và thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 4-hydroxybenzonitril.

LC/MS ($C_{49}H_{50}N_6O_7$) 835 $[M+H]^+$; RT 1,19 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{50}N_6O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 835,3814

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 835,3833

Ví dụ 149: 5-{2-[2-(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 96, thay thế 2-(morpholin-4-yl)etan-1-amin trong bước A bằng (2-aminoetyl)dimetylamin, và thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước C bằng sản phẩm thu được từ sản phẩm điều chế 6cb.

LC/MS ($C_{46}H_{52}N_6O_3$) 737 $[M+H]^+$; RT 1,13 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{52}N_6O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 737,4174

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 737,4173

Ví dụ 150: 5-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 109, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb, và thay thế axit 1-phenylxyclopropan-1-cacboxylic trong bước A bằng axit 2-(4-xyanophenyl)axetic.

LC/MS ($C_{43}H_{41}N_5O_3$) 676 $[M+H]^+$; RT 1,36 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{41}N_5O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 676,3282

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 676,3249

Ví dụ 151: 5-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 109, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ca, và thay thế axit 1-phenylxyclopropan-1-cacboxylic trong bước A bằng axit 2-(4-xyanophenyl)axetic.

LC/MS ($C_{47}H_{48}N_6O_4$) 761 $[M+H]^+$; RT 1,19 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{48}N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 761,3810

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 761,3811

Ví dụ 152: 4-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A và bước B của ví dụ 573, thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 4-hydroxybenzonitril.

LC/MS ($C_{46}H_{46}N_6O_5$) 763 $[M+H]^+$; RT 1,26 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{46}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 763,3602

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 763,3572

Ví dụ 153: 4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 489, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab.

LC/MS ($C_{47}H_{52}N_6O_5$) 779 $[M-H]^-$; RT 2,27 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{52}N_6O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 391,2072

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 391,2081

Ví dụ 154: 3-[2-(2-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: methyl 2-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetat

Dung dịch chứa methyl 4-hydroxyphenylacetat (950mg, 0,3mmol) trong axeton (5ml) được bổ sung xesi cacbonat (196mg, 0,6mmol) sau đó là 2-dimethylaminoethyl clorua hydroclorua (45mg, 0,31mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Bổ sung natri iodđua (45mg, 0,3mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt tại 60°C trong 48 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha loãng với diclometan và rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không và đưa vào cột 10g silica đóng gói trước và tinh chế bởi sắc ký cột trong một gradient của diclometan đến 10% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{13}H_{19}NO_3$) 238 $[M+H]^+$; RT 1,49 (Phương pháp A)

Bước B: natri 2-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}acetat

Dung dịch chứa methyl 2-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}acetat (19mg, 0,08mmol) trong metanol (3ml) được bổ sung natri hydroxit (2M, 80μL, 0,16mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 48 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn và đưa vào giả định chuyển đổi định lượng.

LC/MS ($C_{12}H_{17}NO_3$) 224 $[M+H]^+$; RT 0,53 (Phương pháp A)

Bước C: N-[4-(benzyloxy)phenyl]-3-[2-(2-{4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-methyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Huyền phù của sản phẩm từ bước B (16mg, 0,06mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (50mg, 0,06mmol) sau đó là triethylamin (27μL, 0,19mmol) và HBTU (24mg, 0,06mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không và đưa vào cột

10g silica đóng gói trước trong diclometan và tinh chế bởi sắc ký cột trong gradient của diclometan đến 10% metanol trong diclometan.

LC/MS ($C_{55}H_{59}N_5O_5$) 435,5 $[M+2H]^{2+}$; RT 2,54 (Phương pháp A)

Bước D: 3-[2-(2-{4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước C (51,8mg, 0,04mmol, 1 eq) trong etanol (5ml) được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác). Phản ứng được khuấy trong môi trường hydro trong 48 giờ. Phản ứng được lọc qua lõi xelit và rửa với metanol và cô cạn trong chân không và tinh chế bởi HPLC điều chế pha ngược (H_2O -TFA/axetonitril; gradient rửa giải).

LC/MS ($C_{48}H_{53}N_5O_5$) 778 $[M-H]^-$; RT 2,20 (Phương pháp A)

Ví dụ 155: 4-[2-(Dimethylcacbamoyl)etyl]phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab, và 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 3-(4-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylpropanamit..

LC/MS ($C_{48}H_{51}N_5O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 2,57 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 794,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 794,3950

Ví dụ 156: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{49}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 780,3763

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 780,3759

Ví dụ 157: 1,1-Dioxo-1 λ^6 -thiolan-3-yl 5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{40}N_4O_7S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 697,2698

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 697,2696

Ví dụ 158: N-(4-Hydroxyphenyl)-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-{1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Ví dụ 159: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{47}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 754,3606

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 754,3574

Ví dụ 160: 5-{2-[2-(Benzyloxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 683,3235

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 683,3238

Ví dụ 161: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6dc (81mg, 0,15mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5ml) được làm lạnh xuống 0°C. Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (52µL, 0,3mmol) sau đó là phenyl clofomat (21µL, 0.16mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Phản ứng được pha loãng trong diclometan và rửa lần lượt với 1M NaOH, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 12g RediSep™ lõi silica; gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{41}H_{48}N_4O_4$) 661 $[M+H]^+$; RT 1,57 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{48}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 661,3748

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 661,3769

Ví dụ 162: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[2-(2-phenylaxetyl)-7-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 161, thay thế phenyl clofomat bằng phenylaxetyl clorua.

LC/MS ($C_{42}H_{50}N_4O_3$) 659 $[M+H]^+$; RT 1,52 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{50}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 659,3956

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 659,3969

Ví dụ 163: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 161, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6dc bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6db.

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{50}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 675,3905

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 675,3900

Ví dụ 164: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 161, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6dc bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6db, và thay thế phenyl clofomat bằng phenylaxetyl clorua.

LC/MS ($C_{43}H_{52}N_4O_3$) 673 $[M+H]^+$; RT 1,51 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{52}N_4O_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 673,4112

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 673,4087

Ví dụ 165: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm của sản phẩm điều chế 6da (112mg, 0,13mmol) trong diclometan (5ml) được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (112 μ L, 0,64mmol) sau đó là phenylaxetyl clorua (17 μ L, 0,14mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa lần lượt với 1M natri hydroxit, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 12g RediSep™ lõi silica) rửa giải với một gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{47}H_{59}N_5O_4$) 758 $[M+H]^+$; RT 1,40 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{59}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 758,4640

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 758,4648

Ví dụ 166: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}indolizin-1-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{45}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 776,3450

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 776,3430

Ví dụ 167: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenoxyaxetyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}indolizin-1-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{38}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 691,2922

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 691,2913

Ví dụ 168: 4-Metylphenyl 5-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxylat

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 695,3235

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 695,3230

Ví dụ 169: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Bước A: metyl 2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetat

Trong ống được đun sôi, bổ sung metyl 2-(3-bromophenyl)axetat (250mg, 1,09mmol), 1-metylpiperazin (0,18ml, 1,64mmol), di-tert-butyl(2-phenylphenyl)phosphan, (32,57mg, 0,11mmol) và kali phosphat (463,32mg, 2,18mmol) mà sau đó được hóa huyền phù trong toluen (5ml) và khử khí bằng cách vẩy nitơ trong 5 phút. Tris(Dibenzylideneaxeton)Dipaladi(0) (49,97mg, 0,05mmol) sau đó được bổ sung vào phản ứng và khuấy tại 90°C trong nitơ trong 16 giờ. Phản ứng được lọc và chất rắn được rửa với diclometan và cô cạn trong chân không, và sau đó đưa vào cột 10g silica trong diclometan được đóng gói trước và tinh chế bởi sắc ký cột trong một gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan.

LC/MS ($C_{14}H_{20}N_2O_2$) 249 $[M+H]^+$; RT 1,56 (Phương pháp B)

Bước B: natri 2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (39, 3mg, 0,16mmol) trong metanol (5ml) được bổ sung natri hydroxit (2M, 0,16ml, 0,32mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không và nghiền bột với dietyl ete để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{13}H_{18}N_2O_2$) 235 $[M+H]^+$; RT 0,69 (Phương pháp B)

Bước C : N-[4-(benzyloxy)phenyl]-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ab (50mg, 0,06mmol) trong diclometan (3ml) được bổ sung HBTU (24,35mg, 0,06mmol) và trietyl amin (26,79 μ L, 0,19mmol) sau đó là sản phẩm từ bước B (24,68mg, 0,1mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với nước và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không, và đưa vào cột 5g silica trong diclometan được đóng gói trước và tinh chế bởi sắc ký cột trong một gradient của diclometan trong 5% metanol trong diclometan.

LC/MS ($C_{56}H_{60}N_6O_4$) 881 $[M+H]^+$; RT 2,52 (Phương pháp B)

Bước D : N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước C (45mg, 0,05mmol) trong etanol (10ml) được bổ sung 10% Pd/C (xúc tác), và khuấy trong môi trường hydro ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được lọc qua lõi xetit, được rửa với metanol và chất sau lọc được cô cạn trong chân không, và đưa vào cột 5g silica trong diclometan được đóng gói trước và tinh chế bởi sắc ký cột trong gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan.

LC/MS ($C_{49}H_{54}N_6O_4$) 791 $[M+H]^+$; RT 2,21 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{54}N_6O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 396,2176

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 396,2176

Ví dụ 170: 5-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-2-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{35}H_{37}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 592,2926

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 592,2925

Ví dụ 171: N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(phenylsulfanyl)axetyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{42}N_4O_4S$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 711,3007

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 711,3001

Ví dụ 172: 5-{2-[2-(2H-1,3-Benzodioxol-5-yl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{40}N_4O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 697,3028

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 697,2994

Ví dụ 173: 5-(2-[(2S)-2-Amino-2-phenylaxetyl]-6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 668,3239

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 668,3238

Ví dụ 174: 5-(2-[(2R)-2-Amino-2-phenylaxetyl]-6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 668,3239

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 668,3247

Ví dụ 175: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(2-[(2R)-2-hydroxy-2-phenylaxetyl]-6-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{40}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 669,3079

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 669,3063

Ví dụ 176: 5-{2-[2-(1-Piperidyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{40}H_{45}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 660,3552

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 660,3512

Ví dụ 177: 5-[2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]-N,1,2-trimetyl-N-(1-metylpyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl)pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 178: 5-[2-[2-(1,3-Benzodioxol-5-yl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 179: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-2-[(2R)-2-phenylpropanoyl]isoindolin-5-yl]pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 180: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(3-thienyl)axetyl]isoindolin-5-yl]pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 181: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-2-[(2S)-2-phenylpropanoyl]isoindolin-5-yl]pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 182: 5-[2-[3-(4-Clophenoxy)propanoyl]-6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 183: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-pyrol-1-ylaxetyl)isoindolin-5-yl]pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 184: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 185: Phenyl 6-{4-[etyl(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6f, và thay thế phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl clofomat.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6$) 768 $[M+H]^+$; RT 1,21 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 768,3756

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 768,3741

Ví dụ 186: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(propyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6g, và thay thế phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl clofomat.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_6$) 782 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 782,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 782,3927

Ví dụ 187: Phenyl 6-{4-[butyl(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6b trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6h, và thay thế phenyl clofomat.

LC/MS ($C_{48}H_{53}N_5O_6$) 796 $[M+H]^+$; RT 1,29 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{53}N_5O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 398,7071

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 398,7075

Ví dụ 188: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 189: Phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 190: Phenyl 6-{4-[etyl(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 191: Phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[phenyl(propyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 192: Phenyl 6-{4-[butyl(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 193: Phenyl 6-[4-(diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 194: Phenyl 6-{4-[butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 195: Phenyl 6-{4-[butyl(etyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 196: Phenyl 6-{4-[butyl(propyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 197: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 [(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình giống như trong ví dụ 165, thay thế phenylaxetyl clorua bằng phenyl
 clofomat.

LC/MS ($C_{46}H_{57}N_5O_5$) 760 $[M+H]^+$; RT 1,40 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{57}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 760,4432

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 760,4449

Ví dụ 198: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 199: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 200: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 201: Phenyl 6-[4-(diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 202: Phenyl 6-{4-[butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 203: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 204: Phenyl 7-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcacbonyl)-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 205: Phenyl 7-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcabonyl)-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 206: Phenyl 7-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcabonyl)-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 207: Phenyl 7-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcabonyl)-6-[4-(diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 208: Phenyl 6-{4-[butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcabonyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 209: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-ylcabonyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 210: Phenyl 7-{[(3S)-3-(aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cabonyl}-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 211: Phenyl 7-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cabonyl]-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: Phenyl 6-(4-{4-(benzyloxy)phenyl}(metyl)cacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cabonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 777, thay thế phenylaxetyl clorua bằng phenyl clofomat.

LC/MS ($C_{50}H_{51}N_5O_5$) 802 $[M+H]^+$; RT 1,34 (Phương pháp B)

Bước B: Phenyl 7-[(3S)-3-[(dimethylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước B của ví dụ 777, nhưng tinh chế qua HPLC điều chế (H_2O -TFA/acetonitril; gradient rửa giải).

LC/MS ($C_{43}H_{45}N_5O_5$) 712 $[M+H]^+$; RT 1,13 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{45}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 712,3493

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 712,3496

Ví dụ 212: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(pyrolidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 213: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(piperidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 214: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: Phenyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước A của ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bf, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng phenyl clofomat.

Bước B: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước B của ví dụ 777, nhưng tinh chế qua HPLC điều chế (H₂O-TFA/axetonitril; gradient rửa giải).

LC/MS (C₄₆H₅₀N₆O₅) 767 [M+H]⁺; RT 1,14 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₆H₅₀N₆O₅

[M+2H]²⁺ theo tính toán: 384,1994

[M+2H]²⁺ theo thực nghiệm: 384,1995

Ví dụ 215: Phenyl 7-{[(3S)-3-[2-(dimetylamino)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 216: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bc, và thay thế phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenl clofomat.

LC/MS (C₄₆H₄₉N₅O₆) 768 [M+H]⁺; RT 1,14 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 768,3756

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 768,3756

Ví dụ 217: Phenyl 7-{[(3S)-3-(aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 218: Phenyl 7-{[(3S)-3-[(dimetylamino)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 219: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(pyrolidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 220: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(piperidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 221: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 222: Phenyl 7-{[(3S)-3-[2-(dimetylamino)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 223: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-
 {[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 224: Phenyl 7-{[(3S)-3-(aminometyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
 yl]cacbonyl}-6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 225: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-
 [(dimetylamino)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 226: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-
 (pyrolidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 227: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-
 (piperidin-1-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 228: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-
 [(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 229: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-[2-
 (dimetylamino)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 230: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-
 {[(3S)-3-[2-
 (morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 231: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 232: N-Butyl-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-{7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6h.

LC/MS ($C_{49}H_{55}N_5O_5$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,23 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{55}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 397,7174

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 397,7178

Ví dụ 233: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 234: N,1,2-Trimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 235: N-Butyl-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 236: 1,2-Dimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 237: N-Butyl-N,1,2-trimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 238: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 239: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 240: N,1,2-Trimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 241: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 242: 1,2-Dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 243: N-Butyl-N,1,2-trimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 244: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 245: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng benzyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{45}H_{48}N_6O_5$) 753 $[M+H]^+$; RT 1,14 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{48}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 753,3740

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 753,3759

Ví dụ 246: 6-{4-[Butyl(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 247: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 248: 6-{1,5-Dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 249: 6-{4-[Butyl(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 250: 6-[4-(Diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 251: 6-{4-[Butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 252: 6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 253: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng benzyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{41}H_{41}N_5O_4$) 668 $[M+H]^+$; RT 1,31 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 668,3231

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 668,3211

Ví dụ 254: 6-{1,5-Dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 255: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 256: 6-[4-(Diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 257: 6-{4-[Butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 258: 6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 259: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(2-phenyletyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 260: Benzyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 261: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenoxyaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 262: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-[2-oxo-2-(phenylamino)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 263: 5-(2-Benzoyl-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 264: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-[(2E)-3-phenylprop-2-enoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 265: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(3-phenylpropanoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 266: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 267: 6-{4-[Butyl(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 268: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 269: 6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 270: 6-{4-[Butyl(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 271: 6-[4-(Diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-N-metyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 272: 6-{4-[Butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 273: 6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-N-metyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 274: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 275: 6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 276: 6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 277: 6-[4-(Diphenylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-N-metyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 278: 6-{4-[Butyl(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-N-metyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 279: 6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-N-metyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-N-phenyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxamit

Ví dụ 280: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 281: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 282: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 283: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,N-dibutyl-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 284: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 285: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 286: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 287: 5-[2-(Benzylsulfonyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,N-dibutyl-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 288: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 289: N,1,2-Trimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 290: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 291: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 292: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 293: N,1,2-Trimetyl-5-(2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-
 yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 294: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 295: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-(2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 296: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-
 {[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 297: N,1,2-Trimetyl-5-(7-
 {[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-
 phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 298: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(7-
 {[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-1,2,3,4-
 tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 299: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-(7-
 {[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-[metyl(phenyl)sulfamoyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-
 1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 300: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 301: N,1,2-Trimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 302: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 303: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 304: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 305: N,1,2-Trimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 306: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 307: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 308: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 309: Phenyl 6-{1-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 310: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 311: Phenyl 6-[1-(diphenylcacbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 312: Phenyl 6-{1-[butyl(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 313: Phenyl 6-[1-(dibutylcacbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 314: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 315: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]indolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 316: Phenyl 6-{1-[metyl(phenyl)cacbamoyl]indolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 317: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]indolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 318: Phenyl 6-[1-(diphenylcacbamoyl)indolizin-3-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 319: Phenyl 6-{1-[butyl(metyl)cacbamoyl]indolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 320: Phenyl 6-[1-(dibutylcacbamoyl)indolizin-3-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 321: Phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]indolizin-3-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 322: Phenyl 6-{3-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1H-indol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 323: Phenyl 6-{3-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-indol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 324: Phenyl 6-{3-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1H-indol-1-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 325: Phenyl 6-[3-(diphenylcacbamoyl)-1H-indol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-
 4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
 cacboxylat

Ví dụ 326: Phenyl 6-{3-[butyl(metyl)cacbamoyl]-1H-indol-1-yl}-7-{[(3S)-3-
 (morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 327: Phenyl 6-[3-(dibutylcacbamoyl)-1H-indol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-
 ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-
 cacboxylat

Ví dụ 328: Phenyl 6-{3-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1H-indol-1-yl}-7-
 {[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-
 2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 329: Phenyl 6-{3-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1H-indazol-1-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 330: Phenyl 6-{3-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-indazol-1-yl}-7-{[(3S)-3-
 (morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 331: Phenyl 6-{3-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-1H-indazol-1-yl}-7-
 {[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-
 dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 332: Phenyl 6-[3-(diphenylcacbamoyl)-1H-indazol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 333: Phenyl 6-{3-[butyl(metyl)cacbamoyl]-1H-indazol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 334: Phenyl 6-[3-(dibutylcacbamoyl)-1H-indazol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 335: Phenyl 6-{3-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1H-indazol-1-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 336: Phenyl 6-{4-clo-3-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 337: Phenyl 6-{4-clo-5-metyl-3-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrazol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 338: Phenyl 6-{4-clo-3-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 339: Phenyl 6-[4-clo-3-(diphenylcacbamoyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 340: Phenyl 6-{3-[butyl(metyl)cacbamoyl]-4-clo-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 341: Phenyl 6-[4-clo-3-(dibutylcacbamoyl)-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 342: Phenyl 6-{4-clo-3-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1H-pyrazol-1-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 343: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-2,3-dimetyl-1H-pyrol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 344: Phenyl 6-{2,3-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 345: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-2,3-dimetyl-1H-pyrol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 346: Phenyl 6-[4-(diphenylcacbamoyl)-2,3-dimetyl-1H-pyrol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 347: Phenyl 6-{4-[butyl(metyl)cacbamoyl]-2,3-dimetyl-1H-pyrol-1-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 348: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-2,3-dimetyl-1H-pyrol-1-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 349: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-2,3-dimetyl-1H-pyrol-1-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 350: Phenyl 6-{2-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 351: Phenyl 6-{5-metyl-2-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1,3-thiazol-4-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 352: Phenyl 6-{2-[(4-hydroxyphenyl)(phenyl)cacbamoyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 353: Phenyl 6-[2-(diphenylcacbamoyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 354: Phenyl 6-{2-[butyl(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 355: Phenyl 6-[2-(dibutylcacbamoyl)-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 356: Phenyl 6-{2-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1,3-thiazol-4-yl}-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 357: Phenyl 5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-cacboxylat

Ví dụ 358: Phenyl 7-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-8-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1,3,4,5-tetrahydro-2H-2-benzazepine-2-cacboxylat

Ví dụ 359: Phenyl 7-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-8-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1,2,4,5-tetrahydro-3H-3-benzazepine-3-cacboxylat

Ví dụ 360: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1-oxo-2-(2-phenyletyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 361: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-[6-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1-oxo-2-(2-phenyletyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 362: Phenyl 1,1-diflo-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-5-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-cacboxylat

Ví dụ 363: Phenyl 1,1,3,3-tetraflo-5-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-6-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-cacboxylat

Ví dụ 364: 5-[3,3-Diflo-6-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1-oxo-2-(2-phenyletyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 365: Phenyl 6-(4-{[2-(dimetylamino)etyl](4-hydroxyphenyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 366: Phenyl 6-(4-{(4-hydroxyphenyl)[2-(morpholin-4-yl)etyl]cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 367: N-[2-(Dimetylamino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 368: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 369: Phenyl 6-(4-{[2-(dimetylamino)etyl](phenyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 370: Phenyl 6-(1,5-dimetyl-4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl](phenyl)cacbamoyl}-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 371: N-[2-(Dimetylamino)etyl]-1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 372: 1,2-Dimetyl-5-[7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 373: Phenyl 6-(4-{butyl[2-(dimetyl-amino)etyl]cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 374: Phenyl 6-(4-{butyl[2-(morpholin-4-yl)etyl]cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 375: N-Butyl-N-[2-(dimetyl-amino)etyl]-1,2-dimetyl-5-[7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 376: N-Butyl-1,2-dimetyl-5-[7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 377: Phenyl 6-{1-[2-(dimetyl-amino)etyl]-4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 378: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 379: 1-[2-(Dimetyl-amino)etyl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,2-dimetyl-5-[7-{\[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 380: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,2-dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 381: Phenyl 6-{1-[2-(dimetylamino)etyl]-5-metyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 382: Phenyl 7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-{5-metyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 383: 1-[2-(Dimetylamino)etyl]-N,2-dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 384: N,2-Dimetyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 385: Phenyl 6-{4-(dibutylcacbamoyl)-1-[2-(dimetylamino)etyl]-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 386: Phenyl 6-{4-(dibutylcacbamoyl)-5-metyl-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 387: N,N-Dibutyl-1-[2-(dimetylamino)etyl]-2-metyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 388: N,N-Dibutyl-2-metyl-5-[7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 389: 2-(4-Metylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 390: 2-{{[2-(Dimetylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 391: 2-{{[2-(Dimetylamino)etyl]amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 392: 2-[2-(Dimetylamino)ethoxy]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng 3-[2-(dimetylamino)ethoxy]phenol.

LC/MS ($C_{45}H_{49}N_5O_6$) 754 $[M-H]^-$; RT 2,27 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{49}N_5O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 378,6914

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 378,6926

Ví dụ 393: 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 394: 2-[2-(Dimethylamino)methyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 395: 2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 396: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 397: 5-(2-[(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 398: 5-(2-[(2-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 399: 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 400: 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 401: 5-[2-({2-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 402: 5-[2-({2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 403: 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 404: 2-{{2-(Dimethylamino)ethyl}(methyl)amino}phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 405: 2-{{2-(Dimethylamino)ethyl}amino}phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 406: 2-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 407: 2-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 408: 2-[(Dimethylamino)methyl]phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 409: 2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 410: N,1,2-Trimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 411: 5-(2-[(2-{[2-(Dimethylamino)etyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 412: 5-(2-[(2-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 413: 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 414: 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 415: 5-[2-({2-[(Dimethylamino)metyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 416: 5-[2-({2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl})-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 417: 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 418: 2-{[2-(Dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 419: 2-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 420: 2-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 421: 2-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 422: 2-[(Dimethylamino)metyl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 423: 2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 424: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 425: N,N-Dibutyl-5-(2-[(2-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 426: N,N-Dibutyl-5-(2-[(2-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 427: N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 428: N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[2-(dimethylamino)ethyl]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 429: N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 430: N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 431: 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 432: 3-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 433: 3-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 434: 3-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng 3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenol.

LC/MS ($C_{45}H_{49}N_5O_6$) 754 $[M-H]^-$; RT 2,24 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{49}N_5O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 378,6914

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 378,6918

Ví dụ 435: 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 436: 3-[(Dimethylamino)methyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 437: 3-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 438: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[3-(4-metyl)piperazin-1-yl]phenyl}axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 439: 5-(2-[(3-{[2-(Dimetyl-amino)etyl](metyl-amino)}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 440: 5-(2-[(3-{[2-(Dimetyl-amino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 441: 5-[2-({3-[2-(Dimetyl-amino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 442: 5-[2-({3-[2-(Dimetyl-amino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 443: 5-[2-({3-[(Dimetyl-amino)metyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 444: 5-[2-({3-[3-(Dimetyl-amino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 445: 3-(4-Metyl-piperazin-1-yl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 446: 3-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 3-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenol.

LC/MS ($C_{46}H_{52}N_6O_4$) no ionisation; RT 2,44 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{52}N_6O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 377,2098

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 377,2100

Ví dụ 447: 3-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 448: 3-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenol.

LC/MS ($C_{45}H_{49}N_5O_5$) 740 $[M+H]^+$; RT 1.20 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{49}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 370,6940

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 370,6954

Ví dụ 449: 3-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 450: 3-[(Dimethylamino)metyl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 451: 3-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 452: N,1,2-Trimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 453: 5-(2-[(3-{[2-(Dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 454: 5-(2-[(3-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 455: 5-[2-({3-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 456: 5-[2-({3-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 457: 5-[2-({3-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 458: 5-[2-({3-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 459: 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 460: 3-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methylamino)}phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 461: 3-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 462: 3-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 463: 3-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 464: 3-[(Dimethylamino)methyl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 465: 3-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-[4-(dibutylcaccbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-caccboxylat

Ví dụ 466: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-2-{[3-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 467: N,N-Dibutyl-5-(2-[(3-{[2-(dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 468: N,N-Dibutyl-5-(2-[(3-{[2-(dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 469: N,N-Dibutyl-5-[2-(3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 470: N,N-Dibutyl-5-[2-(3-[2-(dimethylamino)etyl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 471: N,N-Dibutyl-5-[2-(3-[(dimethylamino)metyl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 472: N,N-Dibutyl-5-[2-(3-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]caccbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-caccboxamit

Ví dụ 473: 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 474: 4-{[2-(Dimethylamino)etyl](methyl)amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bbh, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng 4-{[2-(dimethylamino)etyl](methyl)amino}phenol.

LC/MS ($C_{46}H_{52}N_6O_5$) 767 [M-H]⁻; RT 2,26 (Phương pháp A)

Ví dụ 475: 4-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 476: 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B with 4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenol.

LC/MS ($C_{45}H_{49}N_5O_6$) 754 [M-H]⁻; RT 2,21 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{49}N_5O_6$

[M+2H]²⁺ theo tính toán: 378,6914

[M+2H]²⁺ theo thực nghiệm: 378,6926

Ví dụ 477: 4-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 478: 4-[(Dimethylamino)metyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 479: 4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 480: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 481: 5-(2-[(4-{[2-(Dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 482: 5-(2-[(4-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 483: 5-[2-(4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 484: 5-[2-(4-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 485: 5-[2-({4-[(Dimethylamino)metyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 486: 5-[2-({4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 487: 4-(4-Metylpipezazin-1-yl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 488: 4-{[2-(Dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Quy trình như trong bước A của ví dụ 573, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb.

LC/MS ($C_{35}H_{35}ClN_4O_3$) 595 $[M+H]^+$; RT 2,73 (Phương pháp A)

Bước B: 4-{[2-(Dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa cacbamoyl clorua thu được ở bước A (55mg, 0,09mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung kali cacbonat (128mg, 0,92mmol) và 4-(dimethylamino)etyl(metyl)amino}phenol (22mg, 0,11mmol), và phản ứng được khuấy tại 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, pha

loãng với diclometan và rửa với nước. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (silica; diclometan đến 10% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn là một chất rắn dạng kem.

LC/MS ($C_{46}H_{52}N_6O_4$) 753 $[M+H]^+$; RT 2,42 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{52}N_6O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 377,2098

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 377,2102

Ví dụ 489: 4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat
 Bước A: 6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Quy trình như trong bước A của ví dụ 573, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb.

LC/MS ($C_{35}H_{35}ClN_4O_3$) 595 $[M+H]^+$; RT 2,73 (Phương pháp A)

Bước B: 4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl][2-(dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong bước B của ví dụ 573, thay thế sản phẩm của bước A trong ví dụ 573 bằng sản phẩm của bước A trong ví dụ 489, và thay thế 3,4-diclophenol bằng tert-butyl N-[2-(dimethylamino)ethyl]-N-(4-hydroxyphenyl)cacamat.

LC/MS ($C_{50}H_{58}N_6O_6$) không ion hóa; RT 2,54 (Phương pháp A)

Bước C: 4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chá sản phẩm thu được trong bước B (31mg, 0,04mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (5ml) được bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 4 giờ. Phản ứng được pha loãng với nước và bazơ hóa với 2M natri hydroxit. Các pha được tách ra và pha lỏng được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được hóa hợp và làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (10g silica, diclometan đến 10% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn là một chất bột màu trắng.

LC/MS ($C_{45}H_{50}N_6O_4$) no ionisation; RT 2,38 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{50}N_6O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 370,2020

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 370,2038

Ví dụ 490: 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 491: 4-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 492: 4-[(Dimethylamino)metyl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 493: 4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 494: N,1,2-Trimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 495: 5-(2-[(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 496: 5-(2-[(4-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 497: 5-[2-({4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 498: 5-[2-({4-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 499: 5-[2-({4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 500: 5-[2-({4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 501: 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 502: 4-{[2-(Dimethylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 503: 4-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 504: 4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 505: 4-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 506: 4-[(Dimethylamino)metyl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 507: 4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 508: N,N-Dibutyl-1,2-dimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 509: N,N-Dibutyl-5-(2-[(4-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 510: N,N-Dibutyl-5-(2-[(4-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 511: N,N-Dibutyl-5-[2-({4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 512: N,N-Dibutyl-5-[2-({4-[2-(dimethylamino)ethyl]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 513: N,N-Dibutyl-5-[2-({4-[(dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 514: N,N-Dibutyl-5-[2-({4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 515: Dinatri 4-[(1,2-Dimethyl-5-[7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-yl}cacbonyl)(methyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 516: Dinatri 4-[(1,2-dimethyl-5-[7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-yl}cacbonyl)(methyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 517: Dinatri 4-[metyl({3-[7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl}cacbonyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 518: Dinatri 4-[metyl({3-[7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl}cacbonyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 519: Dinatri 4-[(1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-yl}cacbonyl)(metyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 520: Dinatri 4-[(1,2-dimetyl-5-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-yl}cacbonyl)(metyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 521: Dinatri 4-[metyl({3-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenoxycacbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl}cacbonyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 522: Dinatri 4-[metyl({3-[7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-yl}cacbonyl)amino]phenyl phosphat

Ví dụ 523: Phenyl 6-{1-etyl-4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 524: Phenyl 6-{1-(2-hydroxyetyl)-4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 525: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1-(2-metoxetyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 526: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 527: Phenyl 6-{1-etyl-5-metyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 528: Phenyl 6-{1-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 529: Phenyl 6-{1-(2-metoxetyl)-5-metyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 530: Phenyl 6-{5-metyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 531: 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1-etyl-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 532: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1-(2-hydroxyetyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 533: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1-(2-metoxetyl)-5-metyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 534: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-5-metyl-1-(2,2,2-trifloetyl)-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 535: 2-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 536: 3-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 537: 4-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 538: 2-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 539: 3-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 540: 4-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 541: 2-Hydroxyphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 542: 3-Hydroxyphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 543: 4-Hydroxyphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 544: 2-Metoxyphephenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 545: 3-Metoxyphephenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 546: 4-Metoxyphephenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 547: 2-(Metylaminophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 548: 3-(Metylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 549: 4-(Metylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 550: 2-(Dimetylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 551: 3-(Dimetylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 552: 4-(Dimetylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 553: 2-(Axetylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 554: 3-(Axetylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 555: 4-(Axetylamino)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 556: 2-(Triflometyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl] -1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 557: 3-(Triflometyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl] -1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 558: 4-(Triflometyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl] -1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 559: 2-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 560: 3-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 3-hydroxybenzonitril.

LC/MS ($C_{46}H_{46}N_6O_6$) 779 $[M+H]^+$; RT 1,14 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{46}N_6O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 779,3552

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 779,3515

Ví dụ 561: 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 562: 2-Etynylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 563: 3-Etynylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 564: 4-Etynylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm thu được từ ví dụ 784 (53mg, 0,06mmol, 1 đương lượng) và triethylamin (10 μ L, 0,1mmol) trong THF (1ml) được bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (5mg, 0,01mmol, 0,12 eq), đồng (I) iodđua (0,7mg, 3,84 μ mol), và trimetylsilylaxetylen (36 μ L, 0,26mmol, 4 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó cho bay hơi và tinh chế qua HPLC điều chế ((H₂O-TFA/axetonitril; gradient rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₇H₄₇N₅O₆) 778 [M+H]⁺; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₇H₄₇N₅O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 778,3599

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 778,3635

Ví dụ 565: 2,3-Diclophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 566: Naphthalen-1-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 567: 1H-Indol-7-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 568: 1-Metyl-1H-indol-7-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 569: 1H-Indol-4-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 570: 1-Metyl-1H-indol-4-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 571: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 572: 1-Metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 573: 3,4-Diclophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 6-(4-{[4-(Benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba (450mg, 0,47mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,41ml, 2,36mmol) trong diclometan (45ml), được làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung triphosgen (139mg, 0,47mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với 1M HCl. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không để thu được chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, và giả định chuyển đổi định lượng.

LC/MS ($C_{46}H_{48}ClN_5O_5$) 786 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

Bước B: 3,4-Diclophenyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất từ bước A (41mg, 0,05mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung kali cacbonat (72mg, 0,52mmol), DMAP (0,052mmol) và 3,4-diclophenol (0,52mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa với natri bicacbonat bão hòa, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclomtan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

Bước C: 3,4-Diclophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất từ bước A trong diclometan (5ml), được làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung từng giọt boron trichlorua (1M trong diclometan; 5 đương lượng). Phản ứng sau đó được làm ấm đến nhiệt độ môi trường và tiếp tục khuấy trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng cách thêm nước (10ml) và các pha được tách ra. Pha hữu cơ được rửa lần lượt với natri bicacbonat, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₅H₄₅Cl₂N₅O₆) 822 [M+H]⁺; RT 1,28 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₅H₄₅N₅O₆Cl₂

[M+H]⁺ theo tính toán: 822,2820

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 822,2832

Ví dụ 574: Naphthalen-2-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế 4-diclophenol trong bước B bằng naphthalen-2-ol.

LC/MS (C₄₉H₄₉N₅O₆) 804 [M+H]⁺; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₉H₄₉N₅O₆

[M+H]⁺ theo tính toán: 804,3756

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 804,3767

Ví dụ 575: 1H-Indol-6-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 3H-indol-6-ol.

LC/MS ($C_{47}H_{48}N_6O_6$) 793 $[M+H]^+$; RT 1,15 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

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

$[M+H]^+$ theo tính toán: 793,3708

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 793,3690

Ví dụ 576: 1-Metyl-1H-indol-6-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 577: 1H-Indol-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 1H-indol-5-ol.

LC/MS ($C_{47}H_{48}N_6O_6$) 793 $[M+H]^+$; RT 1,13 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

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

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 397,1890

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 397,1879

Ví dụ 578: 1-Metyl-1H-indol-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 579: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl) cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 573, thay thế 3,4-diclophenol trong bước B bằng 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-ol.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_7O_6$) 794 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_7O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 397,6867

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 397,6880

Ví dụ 580: 1-Metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 581: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl) cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 582: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl) cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 583: 2-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 584: 3-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 585: 4-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 586: 2-(Dimetylcacbamoyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 587: 3-(Dimetylcacbamoyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 588: 4-(Dimetylcacbamoyl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 589: 2-Metylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 590: 3-Metylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 591: 4-Methylphenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 785, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ca.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_5$) 752 $[M+H]^+$; RT 1,34 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 752,3806

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 752,3836

Ví dụ 592: 2-Clophenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 593: 3-Clophenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 594: 4-Clophenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 595: 2-Hydroxyphenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 596: 3-Hydroxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 597: 4-Hydroxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 598: 2-Metoxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 599: 3-Metoxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 600: 4-Metoxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 601: 2-(Metylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 602: 3-(Metylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 603: 4-(Metylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 604:2-(Dimethylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 605:3-(Dimethylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 606:4-(Dimethylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 607:2-(Axetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 608:3-(Axetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 609:4-(Axetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 610:2-(Triflometyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 611:3-(Triflometyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 612:4-(Triflometyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 613:2-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 614:3-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 615:4-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 616:2-Etynylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 617:3-Etynylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 618:4-Etynylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 619:2,3-Diclophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 620: Naphthalen-1-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 621: 1H-Indol-7-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 622: 1-Metyl-1H-indol-7-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 623: 1H-Indol-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 624: 1-Metyl-1H-indol-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 625: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 626: 1-Metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 627: 3,4-Diclophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 628: Naphthalen-2-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S]-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 629: 1H-Indol-6-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S]-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S]-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua và

Triclometyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S]-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ca (200mg, 0,32mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,17ml, 0,97mmol) trong diclometan (10ml), làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung triphosgen (96mg, 0,32mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với 1M HCl. Chiết xuất hữu cơ được làm khô với Magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn là một hỗn hợp.

LC/MS ($C_{39}H_{42}ClN_5O_4$) 680 $[M+H]^+$; RT 1,27, và ($C_{40}H_{42}Cl_3N_5O_5$) 778 $[M+H]^+$; RT 1,36 (Phương pháp B)

Bước B: 1H-Indol-6-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S]-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa nguyên liệu từ bước A (50mg, 0,06mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung kali cacbonat (44mg, 0,32mmol) tiếp đó là 1H-indol-6-ol (1,5 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được làm

nguội xuống nhiệt độ môi trường, và được pha loãng với etyl axetat (20ml) và được rửa lần lượt với 1M natri hydroxit và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 10% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₇H₄₈N₆O₅) 777 [M+H]⁺; RT 1,26 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₇H₄₈N₆O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 777,3759

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 777,3795

Ví dụ 630: 1-Metyl-1H-indol-6-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 631: 1H-Indol-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 629, thay thế 1H-indol-6-ol trong bước B bằng 1H-indol-5-ol, và tinh chế qua HPLC điều chế ((H₂O-TFA/axetonitril; gradient rửa giải).

LC/MS (C₄₇H₄₈N₆O₅) 777 [M+H]⁺; RT 1,28 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI⁺):

Công thức thực nghiệm: C₄₇H₄₈N₆O₅

[M+H]⁺ theo tính toán: 777,3759

[M+H]⁺ theo thực nghiệm: 777,3742

Ví dụ 632: 1-Metyl-1H-indol-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 633: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 629, thay thế 1H-indol-6-ol trong bước B bằng 1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-ol.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_7O_5$) 778 $[M+H]^+$; RT 1,18 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_7O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 389,6892

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 389,6874

Ví dụ 634: 1-Metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 629, thay thế 1H-indol-6-ol trong bước B bằng 1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-ol, và tinh chế qua HPLC điều chế (H_2O -TFA/acetonitril; gradient elution).

LC/MS ($C_{47}H_{49}N_7O_5$) 792 $[M+H]^+$; RT 1,25 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{49}N_7O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 396,6970

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 396,6978

Ví dụ 635: 1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 636: 1H-Pyrolo[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-5-ol.

LC/MS ($C_{42}H_{40}N_6O_4$) 693 $[M+H]^+$; RT 1,34 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{40}N_6O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 347,1628

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 347,1639

Ví dụ 637: 2-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 638: 3-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 639: 4-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 640: 2-(Dimethylcacbamoyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 641: 3-(Dimethylcacbamoyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 642: 4-(Dimethylcacbamoyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 643: 2-Metylphenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 644: 3-Metylphenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 645: 4-Metylphenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 646: 2-Clophenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 647: 3-Clophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 648: 4-Clophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 649: 2-Hydroxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 650: 3-Hydroxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 651: 4-Hydroxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 652: 2-metoxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 653: 3-Metoxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 654: 4-Metoxyphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 655: 2-(Metylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 656: 3-(Metylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 657: 4-(Metylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 658: 2-(Dimetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 659: 3-(Dimetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 660: 4-(Dimetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 661: 2-(Axetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 662: 3-(Axetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 663: 4-(Axetylamino)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 664: 2-(Triflometyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 665: 3-(Triflometyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 666: 4-(Triflometyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 667: 2-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 668: 3-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 669: 4-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 670: 2-Etynylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 671: 3-Etynylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 672: 4-Etynylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 673: 2,3-Diclophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 674: Naphthalen-1-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 675: 1H-Indol-7-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 676: 1-Metyl-1H-indol-7-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 677: 1H-Indol-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 678: 1-Metyl-1H-indol-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 679: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 680: 1-Metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 681: 3,4-Diclophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 682: Naphthalen-2-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 683: 1H-Indol-6-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 684: 1-Metyl-1H-indol-6-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 685: 1H-Indol-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 686: 1-Metyl-1H-indol-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 687: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 688: 1-Metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 689: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-4-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 690: 1H-Pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 691: 2-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 692: 3-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 693: 4-(Metylsulfanyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 694: 2-(Dimetylcacbamoyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 695: 3-(Dimetylcacbamoyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl) cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 696: 4-(Dimethylcacbamoyl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 697: Phenyl 7-{[(3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 698: 5-[7-{[(3S)-3-(Hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 699: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 700: 5-[7-{[(3S)-3-(Hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 701: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 702: N,N-Dibutyl-5-[7-{[(3S)-3-(hydroxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 703: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 704: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-[7-{[(3S)-3-(metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 705: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 706: 5-[7-{[(3S)-3-(Metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 707: Phenyl 6-[4-(dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 708: N,N-Dibutyl-5-[7-{[(3S)-3-(metoxymetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-(phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 709: Axit 3-(6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyloxy)benzoic

Bước A: 6-(4-{[4-(Benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba (450mg, 0,47mmol, 1 đương lượng) trong diclometan (45ml), làm lạnh đến 0°C, được bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,41ml, 2,36mmol, 5 đương lượng) và triphosgen (139mg, 0,47mmol, 0,99 đương lượng), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi

trường. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với 1M HCl. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không để thu được chất rắn màu vàng được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, và giả định chuyển đổi định lượng.

LC/MS ($C_{46}H_{48}ClN_5O_5$) 786 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

Bước B: 3-[(Benzyloxy)cacbonyl]phenyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm thu được ở bước A (41mg, 0,05mmol) trong axetonitril (5ml) được bổ sung kali cacbonat (71,87mg, 0,52mmol), DMAP (0,052mmol) và benzyl 3-hydroxybenzoat (0,52mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ.

Hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat, và rửa lần lượt với natri cacbonat, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô ($MgSO_4$) và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica, diclometan đến 5% MeOH/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{60}H_{59}N_5O_8$) không ion hoá; RT 1,46 (Phương pháp B)

Bước C: Axit 3-(6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyloxy)benzoic

Dung dịch chứa sản phẩm trong bước B (42mg, 0,04mmol, 1 đương lượng) trong etanol (8ml) được bổ sung 10% Pd/C (50mg) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 4 giờ. Phản ứng được lọc qua xelit, lần lượt rửa giải với metanol,

và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (4g silica, diclometna đến 5% metanol/diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn ở dạng rắn.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_5O_8$) 798 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_5O_8$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 798,3497

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 798,3438

Ví dụ 710: Axit 3-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 711: Axit 3-({[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}oxy)benzoic

Ví dụ 712: Axit 3-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 713: Axit 3-([6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)oxy]benzoic

Ví dụ 714: Axit 3-(2-{6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}-2-oxoetyl)benzoic

Ví dụ 715: Axit 3-(6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyloxy)benzoic

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bf, trong bước A.

LC/MS ($C_{42}H_{40}N_4O_7$) 711 $[M-H]^-$; RT 1,27 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{40}N_4O_7$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 713,2970

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 713,2962

Ví dụ 716: Axit 3-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 717: Axit 3-({[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}oxy)benzoic

Ví dụ 718: Axit 3-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 719: Axit 3-([6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)oxy]benzoic

Ví dụ 720: Axit 3-(2-{6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}-2-oxoetyl)benzoic

Ví dụ 721: Axit 4-(6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonoxy)benzoic

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng benzyl 4-hydroxybenzoat.

LC/MS ($C_{46}H_{47}N_5O_8$) 798 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{47}N_5O_8$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 798,3497

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 798,3475

Ví dụ 722: Axit 4-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 723: Axit 4-({[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}oxy)benzoic

Ví dụ 724: Axit 4-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 725: Axit 4-[(6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl)oxy]benzoic

Ví dụ 726: Axit 4-(2-{6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}-2-oxoetyl)benzoic

Ví dụ 727: Axit 4-({6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl}oxy)benzoic

Ví dụ 728: Axit 4-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 729: Axit 4-({6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl}oxy)benzoic

Ví dụ 730: Axit 4-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 731: Axit 4-[(6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl)oxy]benzoic

Ví dụ 732: Axit 4-(2-{6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}-2-oxoetyl)benzoic

Ví dụ 733: Axit 3-(6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyloxy)benzoic

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bf, trong bước A.

LC/MS ($C_{47}H_{50}N_6O_7$) 811 $[M+H]^+$; RT 2,16 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{50}N_6O_7$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 406,1943

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 406,1944

Ví dụ 734: Axit 3-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 735: Axit 3-(6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyloxy)benzoic

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ce, trong bước A.

LC/MS ($C_{47}H_{50}N_6O_6$) 795 $[M+H]^+$; RT 1,4 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{50}N_6O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 398,1969

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 398,1985

Ví dụ 736: Axit 3-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 737: Axit 3-[(6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)oxy]benzoic

Ví dụ 738: Axit 3-(2-{6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}-2-oxoetyl)benzoic

Ví dụ 739: Axit 4-([6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)oxy)benzoic

Ví dụ 740: Axit 4-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 741: Axit 4-([6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl)oxy)benzoic

Ví dụ 742: Axit 4-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic

Ví dụ 743: Axit 4-[(6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl}cacbonyl)oxy]benzoic

Ví dụ 744: Axit 4-(2-{6-[4-(Dibutylcacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl)benzoic

Ví dụ 745: 5-(2-Axetyl-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 746: 5-(2-Axetyl-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 747: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-metyl-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 748: 5-(2-Axetyl-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 749: 5-(2-Axetyl-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 750: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-metyl-7-[[{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 751: 5-(2-Axetyl-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 752: 5-(2-Axetyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 753: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-(2-metyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 754: 5-(2-Axetyl-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 755: 5-(2-Axetyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 756: 1,2-Dimetyl-5-(2-metyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,N-diphenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 757: 5-(2-Axetyl-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 758: 5-(2-Axetyl-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 759: 1,2-Dimetyl-5-(2-metyl-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 760: 5-(2-Axetyl-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 761: 5-(2-Axetyl-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimetyl-N-phenyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 762: 1,2-Dimetyl-5-(2-metyl-7-[[[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-N-(pyridin-4-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 763: 4-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 764: 4-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 765: 4-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(pyridin-4-yl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 766: 4-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(pyridin-4-yl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[[[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 767: 4-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 768: 4-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 769: 4-Metylphenyl 6-(1,5-dimetyl-4-{(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)[4-(phosphonooxy)phenyl]cacbamoyl}-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 770: 4-Metylphenyl 6-(1-{(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)[4-(phosphonooxy)phenyl]cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 771: 4-Metylphenyl 6-(1,5-dimetyl-4-{[4-(phosphonooxy)phenyl](pyridin-4-yl)cacbamoyl}-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 772: 4-Metylphenyl 7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-6-(1-{[4-(phosphonooxy)phenyl](pyridin-4-yl)cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 773: 4-Metylphenyl 6-(1,5-dimetyl-4-{(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)[4-(phosphonooxy)phenyl]cacbamoyl}-1H-pyrol-2-yl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 774: 4-Metylphenyl 6-(1-{(1-metyl-1H-pyrol[2,3-b]pyridin-5-yl)[4-(phosphonooxy)phenyl]cacbamoyl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl)-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat

Ví dụ 775: 2-[2-(Dimetylcacbamoyl)etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng 3-(2-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylpropanamit.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6$) 768 $[M+H]^+$; RT 2,51 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 384,6914

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 384,6929

Ví dụ 776: 3-[2-(Dimetylcacbamoyl)etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng 3-(3-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylpropanamit.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6$) 768 $[M+H]^+$; RT 2,50 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 384,6914

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 384,6913

Ví dụ 777: 5-{7-[(3S)-3-[(Dimethylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-5-{7-[(3S)-3-[(dimethylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be (50mg, 0,05mmol) và N,N-diisopropyletylamin (48 μ L, 0,27mmol) trong diclometan (5ml) được làm lạnh xuống 0°C. Được bổ sung phenylaxetyl clorua (8 μ L, 0,06mmol) và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa với 1M natri hydroxit, và sau đó là nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 10% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{51}H_{53}N_5O_4$) 800 $[M+H]^+$; RT 1,26 (Phương pháp B)

Bước B: 5-{7-[(3S)-3-[(dimethylamino)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa nguyên liệu từ bước A (30mg, 0,04mmol) trong etanol (5ml) bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được lắc trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, sau đó rửa giải với metanol, và cô cạn trong áp suất giảm. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 7% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{44}H_{47}N_5O_4$) 710 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{47}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 710,3701

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 710,3702

Ví dụ 778: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-[(4-methylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bf.

LC/MS ($C_{47}H_{52}N_6O_4$) 765 $[M+H]^+$; RT 1,08 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{52}N_6O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 765,4123

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 765,4141

Ví dụ 779: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bc.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_5$) 766 $[M+H]^+$; RT 1,08 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 766,3963

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 766,3982

Ví dụ 780: N-Etyl-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6f.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_5$) 766 $[M+H]^+$; RT 1,15 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{47}H_{51}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 766,3963

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 766,3967

Ví dụ 781: N-(4-Hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-propyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6g.

LC/MS ($C_{48}H_{53}N_5O_5$) 780 $[M+H]^+$; RT 1,19 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{53}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 780,4119

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 780,4101

Ví dụ 782: 5-{7-[(3S)-3-[(Dimethylamino)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

LC/MS ($C_{38}H_{40}F_3N_5O_4$) 688 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{38}H_{40}N_5O_4F_3$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 688,3105

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 688,3094

Ví dụ 783: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)methyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(trifloaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

LC/MS ($C_{41}H_{45}N_6O_4F_3$) 743 $[M+H]^+$; RT 1,09 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{45}N_6O_4F_3$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 372,1800

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 372,1801

Ví dụ 784: 4-Bromophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 4-Bromophenyl 6-(4-{[4-(benzyloxy)phenyl](metyl)cacbamoyl}-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba (108mg, 0,11mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,1ml, 0,57mmol) trong diclometan (15ml), được làm lạnh xuống 0°C, được bổ sung triphosgen (34mg, 0,11mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa với 1M HCl. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Dung dịch của chất rắn này trong axetonitril (10ml), được bổ sung kali cacbonat (152mg, 1,1mmol), DMAP (13mg, 0,11mmol) và 4-bromophenol (98mg, 0,57mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ. Phản ứng được pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt với natri bicacbonat bão hòa, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn (79mg, 0,09mmol).

LC/MS (C₅₂H₅₂BrN₅O₆) 922 [M+H]⁺; RT 1,50 (Phương pháp B)

Bước B: 4-Bromophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Sản phẩm từ bước A được hòa tan trong diclometan (10ml) và làm lạnh đến 0°C. Được bổ sung từng giọt một boron triclơrua (5 eq.). Phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hấp phụ trên chất hấp thụ isolate và tinh chế

bởi sắc ký (CombiFlash R_f, 12g RediSep™ lõi silica) rửa giải trong một gradient của diclometan đến 5% metanol trong diclometan để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₅H₄₆BrN₅O₆) 832 [M+H]⁺; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{46}N_6O_6Br$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 416,6388

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 416,6374

Ví dụ 785: 4-Metylphenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb (50mg, 0,09mmol) và N,N-diisopropyletylamin (38 μ L, 0,19mmol) trong diclometan (5ml), làm lạnh đến 0°C, được bổ sung 4-metylphenyl clofomat (15 μ L, 0,1mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng được hòa tan với diclometan, sau đó rửa lần lượt với 1M natri hydroxit, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 12g RediSep™ lõi silica, diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{42}H_{42}N_4O_4$) 667 $[M+H]^+$; RT 1,50 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{42}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 667,3279

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 667,3287

Ví dụ 786: 4-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: 6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl clorua

Dung dịch chứa sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb (300mg, 0,56mmol) và N,N-diisopropyletylamin (0,29ml, 1,69mmol) trong diclometan (10ml), làm lạnh đến 0°C, được bổ sung triphosgen (167mg, 0,56mmol) và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ môi trường trong 1 giờ. Phản ứng được pha loãng với diclometan, rửa với 1M HCl, và làm khô qua magie sulphat. Cô cạn trong chân không để thu được chất rắn màu vàng, chất rắn này được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm, và giả định chuyển đổi định lượng.

LC/MS ($C_{35}H_{35}ClN_4O_3$) 595 $[M+H]^+$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Bước B: 4-Xyanophenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa cacbamoyl clorua từ bước A (50mg, 0,072mmol) từ axetonitril (5ml) được bổ sung kali cacbonat (50mg, 0,36mmol) và 4-hydroxybenzonitril (10mg, 0,086mmol). Sau khi gia nhiệt ở 60°C trong 16 giờ, phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ môi trường, sau đó pha loãng với etyl axetat và rửa lần lượt với 1M natri hydroxit, và nước muối. Chiết xuất hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, cô cạn trong chân không, và tinh chế bởi HPLC điều chế để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{42}H_{39}N_5O_4$) 678 $[M+H]^+$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{39}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 678,3075

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 678,3086

Ví dụ 787: 3-[2-(Dimethylcaccbamoyl)etyl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)caccbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 3-(3-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylpropanamit.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_5$) 752 $[M+H]^+$; RT 1,39 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 376,6940

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 376,6930

Ví dụ 788: 4-[2-(Dimethylcaccbamoyl)etyl]phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)caccbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 3-(4-hydroxyphenyl)-N,N-dimetylpropanamit.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_5$) 752 $[M+H]^+$; RT 1,38 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 376,6940

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 376,6926

Ví dụ 789: 1H-Indol-5-yl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 786, thay thế 4-hydroxybenzonitril trong bước B bằng 1H-indol-5-ol.

LC/MS ($C_{43}H_{41}N_5O_4$) 692 $[M+H]^+$; RT 1,41 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{41}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 692,3231

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 692,3210

Ví dụ 790: Xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclohexyl clofomat.

LC/MS ($C_{41}H_{46}N_4O_5$) 675 $[M+H]^+$; RT 1,45 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{46}N_4O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 675,3541

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 675,3548

Ví dụ 791: Xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclohexyl clofomat.

LC/MS ($C_{45}H_{53}N_5O_6$) no ionisation; RT 1,28 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{53}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 760,4069

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 760,4078

Ví dụ 792: N-Xyclohexyl-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclohexyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{41}H_{47}N_5O_4$) 674 $[M+H]^+$; RT 1,34 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{47}N_5O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 674,3701

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 674,3696

Ví dụ 793: N-Xyclohexyl-6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclohexyl isoxyanat.

LC/MS ($C_{45}H_{54}N_6O_5$) không ion hoá; RT 1,18 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{45}H_{54}N_6O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 759,4228

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 759,4192

Ví dụ 794: 5-[2-(2-Xyclohexylaxetyl)-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng 2-xyclohexyl clorua.

LC/MS ($C_{46}H_{55}N_5O_5$) không ion hoá; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{55}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 758,4276

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 758,4247

Ví dụ 795: 5-[2-(2-Xyclohexylaxetyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng 2-xyclohexylaxetyl clorua.

LC/MS ($C_{42}H_{48}N_4O_4$) 673 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{42}H_{48}N_4O_4$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 673,3748

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 673,3741

Ví dụ 796: Xyclopentyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclopentyl clofomat.

LC/MS ($C_{44}H_{51}N_5O_6$) 746 $[M+H]^+$; RT 1,24 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{44}H_{51}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 746,3912

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 746,3891

Ví dụ 797: (1R,2S,5R)-5-Metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng (1R,2S,5R)-5-metyl-2-(propan-2-yl)xyclohexyl clofomat.

LC/MS ($C_{49}H_{61}N_5O_6$) 816 $[M+H]^+$; RT 1,47 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{49}H_{61}N_5O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 816,4695

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 816,4717

Ví dụ 798: 5-{2-[2-(Adamantan-1-yl)axetyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6ba, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng 2-(adamantan-1-yl)axetyl clorua.

LC/MS ($C_{50}H_{59}N_5O_5$) 810 $[M+H]^+$; RT 1,32 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{50}H_{59}N_5O_5$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 810,4589

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 810,4586

Ví dụ 799: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(piperidin-1-yl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Bước A: N-[4-(Benzyloxy)phenyl]-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(piperidin-1-yl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bb (50mg, 0,08mmol) trong DMF (2ml) được bổ sung 2-(1H-benzotriazole-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluronium hexaflophosphat (30mg, 0,08mmol), N,N-diisopropyletylamin (41 μ L, 0,23mmol, 3 eq), và axit 2-(piperidin-1-yl)axetic (13mg, 0,09mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được cô cạn trong chân không và chia ra giữa etyl axetat và nước. Pha hữu cơ được rửa với nước muối, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 10% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₈H₅₃N₅O₄) không ion hoá; RT 1,29 (Phương pháp B)

Bước B: N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(piperidin-1-yl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (30mg, 0,04mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được khuấy trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa giải với metanol, và chất sau lọc được cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi HPLC điều chế (H₂O-TFA/axetonitril; gradient rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS (C₄₁H₄₇N₅O₄) 674 [M+H]⁺; RT 1,09 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{47}N_5O_4$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 337,6887

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 337,6887

Ví dụ 800: (1r,4r)-4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Bước A: (1r,4r)-4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl clofomat

Triphosgen (69mg, 0,23mmol) được hòa tan trong diclometan (3ml) và làm lạnh xuống 0°C . Bổ sung từng giọt tert-butyl N-(4-hydroxyxyclohexyl)cacbammat (100mg, 0,46mmol) và trietylamin (0,06ml, 0,46mmol, 2 đương lượng) trong diclometan (1ml). Sau khi khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường, phản ứng được cô cạn trong chân không sau đó tái hòa tan/tạo huyền phù trong diclometan và lọc. Chất sau lọc (2ml) được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo, giả định chuyển đổi định lượng.

Bước B: (1r,4r)-4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl 6-(4-{4-(benzyloxy)phenyl}(metyl)cacbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm điều chế 6bb (50mg, 0,08mmol) trong diclometan (3ml) được làm lạnh đến 0°C . Được bổ sung trietylamin (54 μL , 0,39mmol) và dung dịch chứa sản phẩm từ bước A (0,49mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ môi trường. Phản ứng được pha loãng với diclometan và rửa liên tục với 1M natri hydroxit, và nước muối. Pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 3% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{53}H_{61}N_5O_7$) 780 $[M-Boc+H]^+$; RT 1,60 (Phương pháp B)

Bước C: (1r,4r)-4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ bước B (96mg, 0,11mmol) trong etanol (5ml) được bổ sung 10% Pd/C (lượng xúc tác) và hỗn hợp được lắc trong môi trường hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua xelit, rửa giải với metanol, và chất sau lọc được cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi sắc ký cột nhanh (CombiFlash R_f, 4g RediSep™ lõi silica; diclometan đến 5% metanol trong diclometan) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{46}H_{55}N_5O_7$) 790 $[M+H]^+$; RT 1,43 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{55}N_5O_7$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 790,4174

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 790,4166

Ví dụ 801: (1r,4r)-4-Aminoxyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Sản phẩm từ ví dụ 800 (48mg, 0,06mmol) được hòa tan trong 4M HCl trong 1,4-dioxan (5ml) và khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 15 phút. Phản ứng được cô cạn trong chân không để thu được chất rắn mà được tạo huyền phù trong ete và khuấy trong 1 giờ tại 0°C. Chất rắn được lọc, rửa với ete, và làm khô qua chân không để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{41}H_{47}N_5O_5$) 690 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{41}H_{47}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 345,6861

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 345,6864

Ví dụ 802: (1r,4r)-4-(Dimethylamino)cyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Dung dịch chứa sản phẩm từ ví dụ 801 (20mg, 0,03mmol, 1 đương lượng) trong metanol (2ml) được bổ sung paraformandehit (4mg, 0,14mmol), axit axetic (8 μ L, 0,14mmol, 5 đương lượng) và natri xyanoborohydrua (9mg, 0,14mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ. Phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nước (1ml) và chiết với diclometan. Chiết xuất hữu cơ được rửa lần lượt với nước, và nước muối, và sau đó làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn trong chân không. Tinh chế bởi HPLC điều chế (H_2O -TFA/axetonitril; gradient rửa giải) để thu được sản phẩm mong muốn.

LC/MS ($C_{43}H_{51}N_5O_5$) 718 $[M+H]^+$; RT 1,10 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{43}H_{51}N_5O_5$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 359,7018

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 359,7017

Ví dụ 803: 4-(N-Metylacetamido)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình giống như trong ví dụ 709, thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng N-(4-hydroxyphenyl)-N-methylacetamid.

LC/MS ($C_{48}H_{52}N_6O_7$) 825 $[M+H]^+$; RT 1,07 (Phương pháp B)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{48}H_{52}N_6O_7$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 413,2022

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 413,2031

Ví dụ 804: 4-[2-(Dimethylcacetamoyl)ethyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)cacetamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 709, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6ba trong bước A bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6bb, và thay thế benzyl 3-hydroxybenzoat từ bước B bằng 3-(4-hydroxyphenyl)-N,N-dimethylpropanamid.

LC/MS ($C_{46}H_{49}N_5O_6$) 384 $[M+2H]^{2+}$; RT 2,49 (Phương pháp A)

Khối phổ phân giải cao (ESI+):

Công thức thực nghiệm: $C_{46}H_{49}N_5O_6$

$[M+2H]^{2+}$ theo tính toán: 384,6914

$[M+2H]^{2+}$ theo thực nghiệm: 384,6933

Ví dụ 805: Toluyl 6-[4-[(5-cyano-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-yl)-(4-hydroxyphenyl)-cacetamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3S)-3-(morpholinomethyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Bước A: Benzyl 7-formyl-6-(4-ethoxycarbonyl-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat

Dung dịch chứa 1,3g etyl 1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-carboxylat (7,97mmol) trong 15ml N,N-dimethylacetamid được bổ sung liên tục 2,5g benzyl 6-bromo-7-formyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat (6,64mmol), 1,3g kali axetat (13,3mmol), và sau đó hỗn hợp được khuấy trong argon trong 20 phút. 0,2g xúc tác paladi $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,33mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 85°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp được đưa về nhiệt độ môi trường và sau đó pha loãng với etyl axetat. Sau khi lọc, pha hữu cơ được rửa với dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được được tinh chế bởi sắc ký trên silica gel (dầu ete/etyl axetat gradient). Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng bột màu vàng.

^1H NMR (400 MHz, dms -d_6) δ ppm: 9,78 (s, 1 H), 7,78 (s, 1 H), 7,45-7,3 (m, 5 H), 7,32 (s, 1 H), 6,39 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,72 (m, 2 H), 4,18 (q, 2 H), 3,68 (m, 2 H), 3,31 (s, 3 H), 2,93 (t, 2 H), 2,55 (s, 3 H), 1,25 (t, 3 H)

Bước B: Axit 2-Benzyloxycarbonyl-6-(4-ethoxycarbonyl-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-7-carboxylic

Dung dịch chứa 1,3g hợp chất thu được trong bước A (2,82mmol) và 2,4ml (22,6mmol) của 2-metyl-2-buten trong hỗn hợp bao gồm 2,5ml axeton và 2,5ml tetrahydrofuran được chuẩn bị. Bổ sung từng giọt một tại 0°C , 20ml dung dịch chứa hỗn hợp của 0,64g of NaClO_2 (7,05mmol) và 1,4g of NaHPO_4 (9,88mmol). Hỗn hợp được khuấy mạnh trong 16 giờ ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô cạn để loại bỏ axeton và tetrahydrofuran. Etyl axetat được bổ sung và pha hữu cơ được rửa với nước và sau đó với dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn đến khô. Chất bột màu vàng sau đó thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (400 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 12,75 (m, 1 H), 7,69 (s, 1 H), 7,44-7,3 (m, 5 H), 7,14 (s, 1 H), 6,2 (s, 1 H), 5,14 (s, 2 H), 4,67 (m, 2 H), 4,15 (q, 2 H), 3,67 (m, 2 H), 3,21 (s, 3 H), 2,86 (m, 2 H), 2,49 (s, 3 H), 1,24 (t, 3 H)

Bước C: Benzyl 6-(4-ethoxycarbonyl-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl)-7-[(3S)-3-(morpholinomethyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carboxylat

Dung dịch chứa 1,5g hợp chất thu được ở bước B (2,49mmol) trong 13ml diclometan được bổ sung 0,636g 4-[[[(3S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-yl]-methyl]morpholin (2,74mmol), 1,1ml N,N,N-triethylamin (7,47mmol), 0,51g 1-ethyl-3-(3'-dimethylaminopropyl)-carbodiimide (EDC) (2,99mmol) và sau đó là 0,4g hydroxybenzotriazole (HOBT) (2,99mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 16 giờ và sau đó được pha loãng với hỗn hợp của diclometan và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Sau khi tách các pha, pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cho bay hơi đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (diclometan / ethyl axetat gradient). Sản phẩm thu được ở dạng bột trắng.

^1H NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 7,4-7,3 (m, 5 H), 7,25-7,15 (4*s, 2 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 6,32/6,28/6,1 (3*bs, 1 H), 5,15 (3*s, 2 H), 5,15/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 5-4 (m, 2 H), 4,7 (m, 2 H), 4,1 (m, 2 H), 3,78/3,6 (2*m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3,45/3,39/3,2 (3*s, 3 H), 3-2,45 (m, 2 H), 2,9 (m, 2 H), 2,5-1,9 (4*m, 4 H), 2,5/2,41/2,05 (4*bs, 3 H), 2,35-1,7 (m, 2 H), 1,2/1,1 (3*t, 3 H)

^{13}C NMR (500 MHz, $\text{dms}\text{-d}_6$) δ ppm: 130/125, 129-126, 128, 110, 66,5, 66,5, 59, 57,5, 53,5, 49,5/44,5/43, 45,5, 44,5/41, 41,5, 31,5, 30/29, 28, 15, 11,5

Bước D: Axit 1,2-Dimethyl-5-[7-[(3S)-3-(morpholinomethyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-carbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-carboxylic

Dung dịch chứa 1,1g hợp chất thu được trong bước C (1,59mmol) trong 8ml etanol được bổ sung 0,9ml dung dịch 5N natri hydroxit (4,77mmol). Hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 24 giờ tại 80°C và bổ sung lần thứ hai 0,9ml dung dịch 5N natri hydroxit. Sau khi cho tiếp xúc trong khoảng thời gian 24 giờ tại cùng nhiệt độ, thao tác này được thực hiện lần thứ hai. Etanol sau đó được cô cạn và hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước trước khi bổ sung dung dịch axit hydrochloric 1N cho đến khi pH bằng 7. Sau khi chiết pha loãng với diclometan, pha hữu cơ được hóa hợp và cô cạn đến khô để thu được sản phẩm có tên trong tiêu đề ở dạng bột màu vàng.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,05/7 (2*s, 2 H), 6,31/6,25/6,1 (3*s, 1 H), 5,1/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 4,15/4,1 (m, 2 H), 3,91/3,81 (bs+dd, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3,4/3,35/3,15 (3*s, 3 H), 3-2,9 (m, 2 H), 2,9-1,9 (m, 2 H), 2,75 (m, 2 H), 2,5/2,4/1,98 (3*s, 3 H), 2,5-1,9 (m, 6 H)

^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 130/125, 129-126, 110,5, 66,5, 57/54, 49,5/44,5/43, 47,5, 44, 43,5, 32, 30, 29, 11,5

Bước E: 1,2-Dimetyl-5-[2-(4-metylphenoxy)cacbonyl-7-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-6-yl]-1H-pyrol-3-cacboxylic axit

Dung dịch chứa 0,35g hợp chất thu được trong bước D (0,66mmol) trong 1ml dioxan được bổ sung, tại 0°C, 0,33ml dung dịch natri hydroxit 2N (0,66mmol) và, mỗi trong một số phần, bổ sung 0,106ml p-tolyl clofomat (0,73mmol) và 0,36ml dung dịch natri hydroxit 2N (0,73mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ môi trường và sau đó pha loãng với nước và chiết với diclometan. Pha loãng được axit hóa và sau đó chiết với diclometan. Pha hữu cơ được hóa hợp, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn.

Phần còn lại được hấp thu trong 12ml metanol và 3,2ml dung dịch kali hydroxit 1N (3,26mmol) và sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 20 phút. Sau khi bổ sung dung dịch axit hydrochloric 1N cho đến khi pH bằng 4, hỗn hợp được chiết với diclometan. Pha hữu cơ được hóa hợp, rửa với dung dịch natri clorua bão hòa, làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn. Phần còn lại được hấp thu

trong hỗn hợp chứa diclometan và iso-propyl ete. Chất rắn thu được sau đó được lọc và rửa với ete. Sản phẩm có tên trong tiêu đề thu được ở dạng chất rắn mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 11,5 (bs, 1 H), 7,28 (bs, 1 H), 7,2-6,9 (m, 4 H), 7,2 (bd, 2 H), 7,02 (bd, 2 H), 6,88 (bs, 1 H), 6,35/6,28/6,12 (3*s, 1 H), 5,11/4,85/3,7 (3*m, 1 H), 4,85-4,65 (m, 2 H), 4,8-4,1 (m, 2 H), 4,2-3,6 (m, 2 H), 3,6-3,4 (m, 4 H), 3,45/3,4/3,18 (3*s, 3 H), 3-1,8 (m, 2 H), 2,97 (ml, 2 H), 2,5/2,41/1,99 (4*s, 3 H), 2,5-1,9 (4*m, 4 H), 2,35/2,18 (2*m, 2 H), 2,25 (bs, 3 H)

^{13}C NMR (500 MHz, dms o-d_6) δ ppm: 130, 129, 129-126, 125, 122, 110,5, 66,5, 58, 54, 49,5/44/43, 45,5, 44,5/41,5, 41,5, 32, 30-29, 28, 20,5, 11

Bước F: Toly 6-[4-[(5-xyano-1,2-dimetyl-1H-pyrol-3-yl)-(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[(3S)-3-(morpholinometyl)-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua

Dung dịch chứa 0,232g hợp chất thu được trong bước E (0,35mmol) trong 9ml dicloetan được bổ sung 0,05ml 1-clo-N,N,2-trimetyl-prop-1-en-1-amin (0,385mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 2 giờ và sau đó được bổ sung 0,131g 4-[4-[tert-butyl(dimetyl)silyl]oxyanilino]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-cacbonitril (0,385mmol, sản phẩm của sản phẩm điều chế 3f). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với hỗn hợp chứa diclometan và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Sau khi tách các pha, pha hữu cơ được làm khô qua magie sulphat, lọc và cô cạn đến khô. Sản phẩm thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Dung dịch chứa hợp chất thu có trong 1,8ml tetrahydrofuran được bổ sung 0,53ml dung dịch tetrabutylamoni fluorit 1N trong tetrahydrofuran (13,5mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ môi trường trong 1 giờ và sau đó pha loãng với hỗn hợp chứa diclometan và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa. Pha loãng được chiết với diclometan và sau đó pha hữu cơ được hóa hợp, làm khô qua magie sulphat,

lọc và cô cạn. Sản phẩm thô được tinh chế bởi sắc ký qua silica gel (diclometan/metanol gradient). Chất rắn thu được được chuyển đổi sang dạng hydroclorua, hòa tan trong hỗn hợp chứa axetonitril và nước, lọc và sau đó lyso hóa để cô lập chất có tên trong tiêu đề.

Khối phổ phân giải cao (ESI/FIA/HR và MS/MS):

Công thức thực nghiệm: $C_{52}H_{53}N_7O_6$

$[M+H]^+$ theo tính toán: 872,4130

$[M+H]^+$ theo thực nghiệm: 872,4130

Vi phân tích cơ bản: (% , theo lý thuyết:theo thực nghiệm)

%C=68,75:68,07;%H=5,99:5,90;%N=10,79:10,68;%Cl=3,90:3,84

Ví dụ 806: N-(4-Hydroxyphenyl)-5-(2-[(2S)-2-hydroxy-2-phenylaxetyl]-6-[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit

Ví dụ 807: Xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[2-(morpholin-4-yl)etyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bc, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclohexyl clofomat.

LC/MS ($C_{46}H_{55}N_5O_6$) 774 $[M+H]^+$; RT 1,22 (Phương pháp B)

Ví dụ 808: Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bd, và thay thế phenylaxetyl clorua trong bước A bằng phenyl clofomat.

LC/MS ($C_{47}H_{51}N_5O_6$) 782 $[M+H]^+$; RT 1,15 (Phương pháp B)

Ví dụ 809: Xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 777, thay thế hợp chất từ sản phẩm điều chế 6be trong bước A bằng hợp chất từ sản phẩm điều chế 6bd, và thay thế phenylaxetyl clorua bằng xyclohexyl clofomat.

LC/MS ($C_{47}H_{57}N_5O_6$) 788 $[M+H]^+$; RT 1,21 (Phương pháp B)

Ví dụ 810: Phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Ví dụ 811: Xyclohexyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)cacbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat

Quy trình như trong ví dụ 114, thay thế sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cb bằng sản phẩm từ sản phẩm điều chế 6cd, và thay thế phenyl clofomat bằng xyclohexyl clofomat.

LC/MS ($C_{47}H_{57}N_5O_5$) 772 $[M+H]^+$; RT 1,33 (Phương pháp B)

NGHIÊN CỨU DƯỢC LÝ

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

Kiểm tra phân cực huỳnh quang được thực hiện trên khay vi thể (384 giếng). Protein Bcl-2, dán nhãn (histag-Bcl-2, sao cho Bcl-2 tương ứng với mã số truy cập chính UniProtKB®: P10415), tại nồng độ cuối $2,50 \times 10^{-8}$ M, được trộn với peptit huỳnh quang (Fluorescein-REIGAQLRRMADDLNAQY), tại nồng độ cuối $1,00 \times 10^{-8}$ M trong dung dịch đệm (Hepes 10 mM, NaCl 150 mM, Tween20 0,05%, pH 7,4), gia tăng hoặc không gia tăng nồng độ của các hợp chất thử nghiệm. Sau khi ủ trong 3 giờ, phân cực huỳnh quang được định lượng.

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

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

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

Nghiên cứu gây độc tế bào được thực hiện trên RS4;11 dòng tế bào ung thư máu và trên H146 dòng tế bào ung thư biểu mô phổi tế bào nhỏ. Các tế bào được phân bố trên các khay vi thể và được tiếp xúc với các hợp chất thử nghiệm trong 48 giờ. Khả năng sống của tế bào sau đó được định lượng bằng một phép thử đo màu, Microculture Tetrazolium Assay (Cancer Res., 1987, 47, 939-942).

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

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

Bảng 1: IC_{50} của sự ức chế Bcl-2 (thử nghiệm phân cực huỳnh quang)
và hiệu ứng gây độc tế bào đối với các tế bào RS4;11

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 1	13	140
Ví dụ 2	397	> 1880
Ví dụ 3	18	236
Ví dụ 4	9,2	71
Ví dụ 5	43	70
Ví dụ 6	95	> 1880
Ví dụ 7	72% @3,3μM	1080
Ví dụ 8	7,3	98
Ví dụ 9	9,0	125
Ví dụ 10	127	ND
Ví dụ 11	22	763
Ví dụ 12	43	759
Ví dụ 13	108	729
Ví dụ 14	7,9	27
Ví dụ 15	19	93
Ví dụ 16	6,0	27
Ví dụ 17	91	1760
Ví dụ 18	38	1290
Ví dụ 19	47	774
Ví dụ 20	20	> 150
Ví dụ 21	14	112
Ví dụ 22	70	> 150
Ví dụ 23	13	61
Ví dụ 24	19	> 150
Ví dụ 25	29	144
Ví dụ 26	30	86
Ví dụ 27	83	ND
Ví dụ 28	23	> 150
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 29	28	> 150
Ví dụ 30	16	119
Ví dụ 31	7,4	113

Ví dụ 32	47	141
Ví dụ 33	33	460
Ví dụ 34	4,9	19
Ví dụ 35	4,7	8,5
Ví dụ 36	4,8	6,2
Ví dụ 37	4,9	18
Ví dụ 38	23	532
Ví dụ 39	14	106
Ví dụ 40	3,6	34
Ví dụ 41	26	78
Ví dụ 42	38	> 150
Ví dụ 43	77	502
Ví dụ 44	13	443
Ví dụ 45	15	20
Ví dụ 46	3,7	2,8
Ví dụ 47	12	45
Ví dụ 48	8,7	40
Ví dụ 49	23	58
Ví dụ 50	18	26
Ví dụ 51	5,5	23
Ví dụ 52	3,8	56
Ví dụ 53	2,4	5,0
Ví dụ 54	4,0	2,4
Ví dụ 55	16	372
Ví dụ 56	3,8	59
Ví dụ 57	65	1250
Ví dụ 58	4,2	3,3
Ví dụ 59	3,2	6,8
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 60	5,9	46
Ví dụ 61	4,4	85
Ví dụ 62	20	113
Ví dụ 63	4,4	12

Ví dụ 64	27	204
Ví dụ 65	6,5	51
Ví dụ 66	16	80
Ví dụ 67	9,4	51
Ví dụ 68	2,9	1,8
Ví dụ 69	3,1	3,46
Ví dụ 70	5,1	9,8
Ví dụ 71	3,7	9,9
Ví dụ 72	21	229
Ví dụ 73	4,3	36
Ví dụ 74	6,1	94
Ví dụ 75	4,0	6,2
Ví dụ 76	24	> 150
Ví dụ 77	4,0	84
Ví dụ 78	4,4	142
Ví dụ 79	5,6	> 150
Ví dụ 80	5,5	71
Ví dụ 81	21	> 150
Ví dụ 82	17	> 150
Ví dụ 83	15	122
Ví dụ 84	4,9	33
Ví dụ 85	6,1	58
Ví dụ 86	5,5	60
Ví dụ 87	5,1	43
Ví dụ 88	3,5	3,9
Ví dụ 89	3,5	24
Ví dụ 90	6,2	39
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 91	7,0	73
Ví dụ 92	20	105
Ví dụ 93	5,1	11
Ví dụ 94	5,6	19
Ví dụ 95	14	115

Ví dụ 96	3,9	9,1
Ví dụ 97	4,9	15
Ví dụ 98	3,8	1,8
Ví dụ 99	5,5	13
Ví dụ 100	3,9	6,5
Ví dụ 101	2,6	31
Ví dụ 102	5,0	75
Ví dụ 103	3,6	46
Ví dụ 104	6,7	65
Ví dụ 105	7,3	31
Ví dụ 106	5,3	38
Ví dụ 107	3,5	6,9
Ví dụ 108	2,7	15
Ví dụ 109	8,6	89
Ví dụ 110	19	329
Ví dụ 111	8,4	64
Ví dụ 112	42	394
Ví dụ 113	3,6	25
Ví dụ 114	3,8	28
Ví dụ 115	3,4	24
Ví dụ 116	21	181
Ví dụ 117	2,5	39
Ví dụ 118	3,4	43
Ví dụ 119	622	> 150
Ví dụ 120	2,5	8,2
Ví dụ 121	2,9	2,8
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 122	2,6	5,4
Ví dụ 123	5,3	8,3
Ví dụ 124	12	50
Ví dụ 125	8,7	49
Ví dụ 126	5,9	5,2
Ví dụ 127	3,3	6,4

Ví dụ 128	3,5	8,2
Ví dụ 129	3,3	39
Ví dụ 130	3,1	36
Ví dụ 131	4,0	11
Ví dụ 132	4,6	32
Ví dụ 133	7,0	8,2
Ví dụ 134	4,3	2,0
Ví dụ 135	8,4	99
Ví dụ 136	6,7	24
Ví dụ 137	9,4	47
Ví dụ 138	12	114
Ví dụ 139	5,1	0,84
Ví dụ 140	6,6	4,0
Ví dụ 141	5,9	82
Ví dụ 142	5,5	53
Ví dụ 143	5,5	9,3
Ví dụ 144	4,8	82
Ví dụ 145	4,2	5,5
Ví dụ 146	2,8	6,0
Ví dụ 147	3,2	2,3
Ví dụ 148	3,0	10
Ví dụ 149	11	124
Ví dụ 150	4,3	16
Ví dụ 151	5,3	19
Ví dụ 152	6,5	29
	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 153	4,2	3,6
Ví dụ 154	3,9	5,9
Ví dụ 155	3,2	2,9
Ví dụ 156	6,8	121
Ví dụ 157	21	> 600
Ví dụ 158	4,6	3,5
Ví dụ 159	8,5	163

Ví dụ 160	6,9	86
Ví dụ 161	68	> 150
Ví dụ 162	33	> 150
Ví dụ 163	27	> 150
Ví dụ 164	14	> 150
Ví dụ 165	18	> 150
Ví dụ 166	6,4	58
Ví dụ 167	6,5	20
Ví dụ 168	5,7	6,6
Ví dụ 169	3,3	3,0
Ví dụ 170	12	491
Ví dụ 171	5,1	63
Ví dụ 172	3,4	28
Ví dụ 173	55	> 600
Ví dụ 174	5,9	407
Ví dụ 175	4,2	90
Ví dụ 176	78	ND
Ví dụ 185	3,7	4,5
Ví dụ 186	2,5	4,5
Ví dụ 187	3,0	4,6
Ví dụ 197	26	> 150
Ví dụ 211	3,4	6,9
Ví dụ 214	2,7	4,1
	IC50 (nM) Bcl-2 FP	IC50 (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 216	2,4	2,9
Ví dụ 232	2,9	11
Ví dụ 245	4,2	92
Ví dụ 253	5,2	22
Ví dụ 392	2,0	14
Ví dụ 434	2,9	1,6
Ví dụ 446	4,3	14
Ví dụ 448	4,0	8,2
Ví dụ 474	4,5	2,6

Ví dụ 476	1,8	ND
Ví dụ 488	5,3	13
Ví dụ 489	3,2	68
Ví dụ 560	8,8	70
Ví dụ 564	4,5	3,3
Ví dụ 573	18	43
Ví dụ 574	8,8	11
Ví dụ 575	6,3	12
Ví dụ 577	5,9	4,7
Ví dụ 579	4,4	17
Ví dụ 591	2,5	7,0
Ví dụ 629	7,2	9,0
Ví dụ 631	5,2	8,2
Ví dụ 633	6,1	22
Ví dụ 634	6,9	21
Ví dụ 636	11	34
Ví dụ 709	4,8	> 150
Ví dụ 715	2,2	> 150
Ví dụ 721	4,9	> 150
Ví dụ 733	1,5	> 150
Ví dụ 735	12	> 150
	IC50 (nM) Bcl-2 FP	IC50 (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 775	2,4	6,3
Ví dụ 776	2,2	1,1
Ví dụ 777	4,1	30
Ví dụ 778	3,1	52
Ví dụ 779	2,9	24
Ví dụ 780	3,5	17
Ví dụ 781	2,6	9,7
Ví dụ 782	51	112
Ví dụ 783	23	> 150
Ví dụ 784	5,1	2,9

Ví dụ 785	3,3	7,8
Ví dụ 786	8,4	24
Ví dụ 787	5,0	6,2
Ví dụ 788	4,4	14
Ví dụ 789	8,9	14
Ví dụ 790	3,4	20
Ví dụ 791	2,8	54
Ví dụ 792	4,6	21
Ví dụ 793	4,4	92
Ví dụ 794	4,6	70
Ví dụ 795	5,3	32
Ví dụ 796	6,2	48
Ví dụ 797	21	125
Ví dụ 798	9,1	76
Ví dụ 799	15	> 150
Ví dụ 800	2,0	3,2
Ví dụ 801	2,7	> 150
Ví dụ 802	4,0	99
Ví dụ 803	4,6	37
Ví dụ 804	3,6	2,2

	IC ₅₀ (nM) Bcl-2 FP	IC ₅₀ (nM) MTT RS4;11
Ví dụ 805	3,1	0,12
Ví dụ 806	33	> 150
Ví dụ 807	3,9	26
Ví dụ 808	2,7	1,6
Ví dụ 809	3,1	9,8
Ví dụ 811	3,8	94

ND: không xác định

Đối với các chất ức chế một phần, phần trăm sự ức chế phân cực huỳnh quang đối với một nồng độ đã cho của hợp chất thử nghiệm được chỉ rõ. Theo đó, 72% @3,3 μ M có nghĩa là 72% sự ức chế phân cực huỳnh quang được quan sát đối với hợp chất thử nghiệm có nồng độ bằng 3,3 μ M.

Ví dụ C: Cảm ứng caspase in vivo

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

1x10⁷ tế bào RS4;11 được ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế suy giảm miễn dịch (giống SCID). 25 đến 30 ngày sau cấy ghép, những con chuột được điều trị bằng cách cho uống các hợp chất khác nhau. Mười sáu giờ sau trị liệu, các khối u được thu hồi và được làm phân giải, và hoạt động của caspase 3 được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

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

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

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

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

1x10⁷ tế bào RS4;11 được ghép dưới da vào những con chuột bị ức chế suy giảm miễn dịch (giống SCID). 25 đến 30 ngày sau cấy ghép, những con chuột được điều trị bằng cách cho uống các hợp chất khác nhau. Sau trị liệu, các khối u được thu hồi và được làm phân giải, và dạng phân tách (hoạt hóa) của caspase 3 được định lượng trong các sản phẩm phân giải khối u.

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

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

Ví dụ E: Hoạt động chống ung thư in vivo

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

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

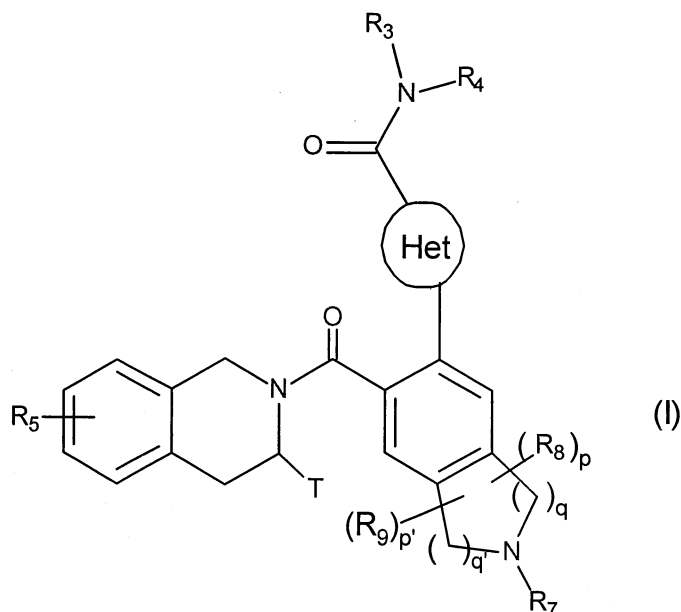
Kết quả thu được cho thấy các hợp chất theo sáng chế có khả năng gây ra sự suy thoái khối u đáng kể trong quá trình điều trị.

Ví dụ E: Dược phẩm: Viên nén

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

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

- ♦ Het là nhóm heteroaryl,
- ♦ T là nguyên tử hydro, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh được thế tùy ý bởi một đến ba nguyên tử halogen, một nhóm alkyl(C₁-C₄-NR₁R₂ hoặc một nhóm alkyl(C₁-C₄)-OR₆,
- ♦ R₁ và R₂ độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro hoặc một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
hoặc R₁ và R₂ tạo với một nguyên tử nitơ mang chúng thành một nhóm heteroxycloalkyl,
- ♦ R₃ là một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl, một nhóm (C₃-C₁₀)xycloalkyl-

(C₁-C₆)alkyl trong đó nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm heteroxycloalkyl, một nhóm aryl, hoặc một nhóm heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định trên đây, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thể có khả năng, có thể bị đoteri hóa,

- ♦ R₄ là một nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định trên đây, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thể có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R₅ là một nguyên tử hydro hoặc halogen, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc một nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh.
- ♦ R₆ là một nguyên tử hydro hoặc một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh.
- ♦ R₇ là một nhóm được chọn từ các nhóm R'₇, R'₇-CO-, R'₇-O-CO-, NR'₇R''₇-CO-, R'₇-SO₂-, R'₇-NR''₇-SO₂-, trong đó R'₇ và R''₇ độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl,
- ♦ R₈ và R₉ độc lập với nhau, là một nhóm oxo hoặc một nguyên tử halogen,
- ♦ p và p' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ q và q' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3,

được hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I) chứa một nhóm hydroxy, nhóm hydroxy này có thể được thế tùy ý bởi một trong những nhóm sau: -PO(OM)(OM'), -PO(OM)(O⁻M₁⁺), -PO(O⁻M₁⁺)(O⁻M₂⁺), -PO(O⁻)(O⁻)M₃²⁺, -PO(OM)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), hoặc -PO(O⁻M₁⁺)(O[CH₂CH₂O]_nCH₃), trong đó M và

M' độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều chứa từ 5 đến 6 cạnh, với M₁⁺ và M₂⁺ độc lập với nhau, là một cation hóa trị một được dụng, M₃²⁺ là một cation hóa trị hai được dụng và n là một số nguyên có giá trị từ 1 đến 5,

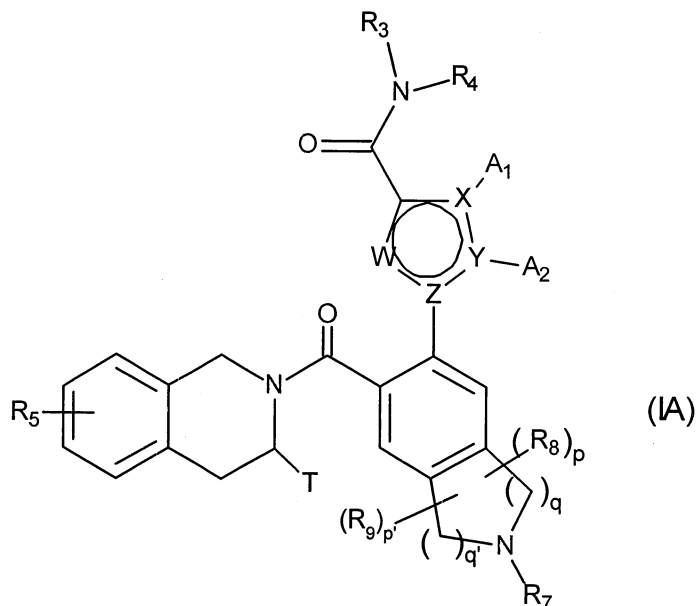
cũng được hiểu rằng:

- "aryl" có nghĩa là nhóm phenyl, naphthyl, biphenyl hoặc indenyl,
- "heteroaryl" có nghĩa là bất kỳ nhóm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 5 đến 10 cạnh, có ít nhất một phần tử thơm và chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ (bao gồm nitơ bậc bốn),
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, được hiểu là nhóm hai vòng này có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất hoặc là hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ: (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; (C₃-C₆)spiro; nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh; (C₁-C₆)alkyl-S-; hydroxy; oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp); nitro; xyano; -COOR'; -OCOR'; -NR'R"; R'CONR''-; NR'R''CO-; (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, triflometoxy, (C₁-C₆)alkylsulphonyl, halogen, aryl; heteroaryl; aryloxy; arylthio; xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, được hiểu là R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm aryl,

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

2. Hợp chất có công thức (IA) theo điểm 1:



trong đó:

- ♦ W là một nhóm C-A₃ hoặc một nguyên tử nitơ,
- ♦ X, Y và Z là một nguyên tử cacbon hoặc nguyên tử nitơ, được hiểu là chỉ có một trong số đó là nguyên tử nitơ, còn lại là nguyên tử cacbon,
- ♦ A₁, A₂ và A₃ độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro hoặc một nguyên tử halogen, một nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm xycloalkyl,

hoặc A₃ là một nguyên tử hydro (khi W là một nhóm C-A₃) khi A₁ và A₂ tạo với phân tử mang chúng một nhóm thế tùy ý thơm hoặc không thơm vòng Cy, tạo thành từ 5, 6 hoặc 7 cạnh, có thể chứa 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ, được hiểu là nitơ có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm -C(O)-O-Alk trong đó Alk là một nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch

nhánh,

hoặc W là một nguyên tử nitơ trong đó A_1 và A_2 tạo với nguyên tử mang chúng một nhóm thế tùy ý thơm hoặc không thơm vòng Cy, tạo thành từ 5, 6 hoặc 7 cạnh, có thể chứa từ 1 đến 4 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh hoặc nitơ, được hiểu là nitơ có thể được thế bởi một nhóm là nguyên tử hydro, một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm $-C(O)-O-Alk$ trong đó Alk là một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

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

hoặc R_1 và R_2 tạo với nguyên tử nitơ mang chúng một nhóm heteroxycloalkyl,

- ♦ R_3 là một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl, một nhóm (C_3-C_{10}) xycloalkyl- (C_1-C_6) alkyl trong đó nhóm alkyl có thể là mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm heteroxycloalkyl, một nhóm aryl hoặc heteroaryl, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định trên đây, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R_4 là một nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl hoặc một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, được hiểu là một hoặc nhiều nguyên tử cacbon của nhóm được xác định trên đây, hoặc nguyên tử cacbon của các phần tử thế có khả năng, có thể bị đoteri hóa,
- ♦ R_5 là một nguyên tử hydro hoặc một nguyên tử halogen, một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc một nhóm (C_1-C_6) alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

- ♦ R_6 là một nguyên tử hydro hoặc một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,
- ♦ R_7 là một nhóm được chọn trong các nhóm R'_7 , R'_7-CO- , $R'_7-O-CO-$, $NR'_7R''_7-CO-$, R'_7-SO_2- , $R'_7-NR''_7-SO_2-$, trong đó R'_7 và R''_7 độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro, một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl, heteroxycloalkyl, nhóm aryl hoặc heteroaryl,
- ♦ R_8 và R_9 độc lập với nhau, là một nhóm oxo hoặc một nguyên tử halogen,
- ♦ p và p' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 0, 1, 2, 3 hoặc 4,
- ♦ q và q' độc lập với nhau, là số nguyên bằng 1, 2 hoặc 3,

được hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I) chứa một nhóm hydroxy, nhóm hydroxy này có thể được thế tùy ý bởi một trong những nhóm sau: $-PO(OM)(OM')$, $-PO(OM)(O^+M_1)$, $-PO(O^+M_1)(O^+M_2)$, $-PO(O^-)(O^-)M_3^{2+}$, $-PO(OM)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, hoặc $-PO(O^+M_1)(O[CH_2CH_2O]_nCH_3)$, trong đó M và M' độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro, một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C_2-C_6) alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm (C_2-C_6) alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều chứa từ 5 đến 6 cạnh, trong đó M_1^+ và M_2^+ độc lập với nhau, là một cation hóa trị một được dụng, M_3^{2+} là một cation hóa trị hai được dụng và n là một số nguyên có giá trị từ 1 đến 5,

cũng được hiểu rằng:

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

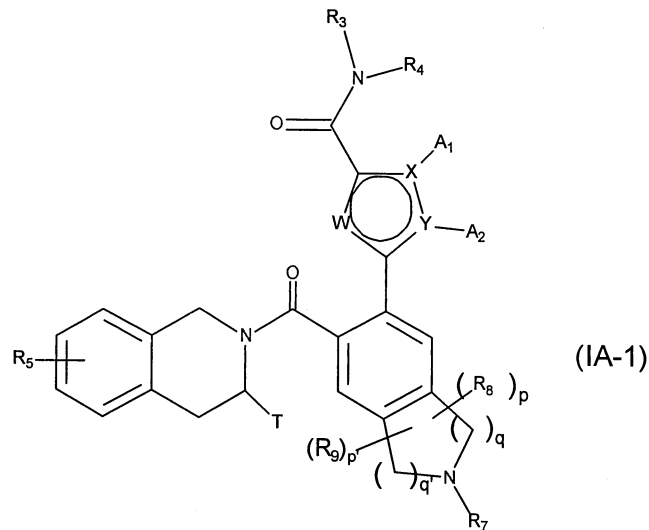
- "xycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất, được nối bằng cầu hoặc hệ vòng xoắn,
- "heteroxycloalkyl" có nghĩa là bất kỳ nhóm cacboxylic không thơm đơn vòng hoặc hai vòng chứa từ 3 đến 10 cạnh, và chứa từ 1 đến 3 dị tố được chọn từ oxy, lưu huỳnh, SO, SO₂ và nitơ, được hiểu là nhóm hai vòng này có thể bao gồm hệ vòng được hợp nhất hoặc là hệ vòng xoắn,

các nhóm aryl, heteroaryl, xycloalkyl và heteroxycloalkyl vì thế có thể được xác định và alkyl, alkenyl, alkynyl, alkoxy, được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ: (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm (C₂-C₆)alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; nhóm (C₂-C₆)alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; (C₃-C₆)spiro; nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh; (C₁-C₆)alkyl-S-; hydroxy; oxo (hoặc N-oxit khi thích hợp); nitro; xyano; -COOR'; -OCOR'; -NR'R"; R'CONR''-; NR'R''CO-; (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh; triflometoxy; (C₁-C₆)alkylsulphonyl; halogen; aryl; heteroaryl; aryloxy; arylthio; xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, được hiểu rằng R' và R'' độc lập với nhau là nguyên tử hydro hoặc nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm aryl,

phần tử Cy vì thế có thể được xác định trong công thức (I) để được thế bởi từ 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm (C₁-C₆)alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm (C₁-C₆)polyhaloalkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, nhóm hydroxyl, nhóm (C₁-C₆)alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh, COOH, NR₁'R₁" và halogen, được hiểu rằng R₁' và R₁" có định nghĩa giống với nhóm R' và R" được đề cập trên đây,

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

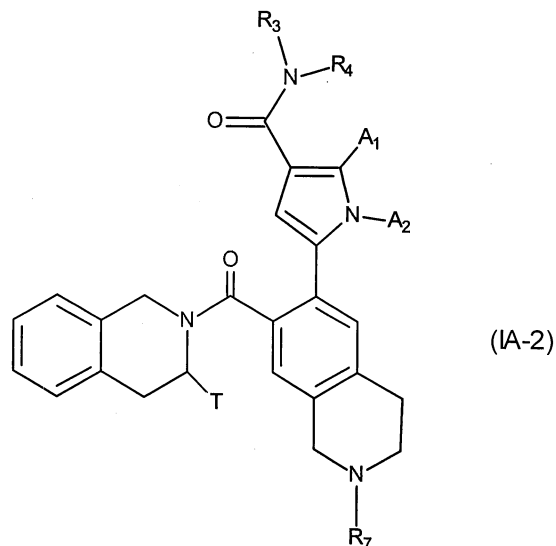
3. Hợp chất có công thức (IA-1) theo điểm 1 hoặc 2:



trong đó X , Y , W , A_1 , A_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_7 , R_8 , R_9 , T , p , p' , q và q' được xác định như trong điểm 2,

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

4. Hợp chất có công thức (IA-2) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3:



trong đó A_1 , A_2 , R_3 , R_4 , R_7 và T được xác định như trong điểm 2,

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

5. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R_4 là một nhóm phenyl được thế tại vị trí para bởi công thức $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{OM}')$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}^-\text{M}_1^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}^-\text{M}_2^+)$, $-\text{OPO}(\text{O}^-)(\text{O}^-)\text{M}_3^{2+}$, $-\text{OPO}(\text{OM})(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, hoặc $-\text{OPO}(\text{O}^-\text{M}_1^+)(\text{O}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_n\text{CH}_3)$, trong đó M và M' độc lập với nhau, là một nguyên tử hydro, một nhóm $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm $(\text{C}_2\text{-C}_6)$ alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm xycloalkyl hoặc heteroxycloalkyl, cả hai đều gồm 5 đến 6 cạnh, trong đó M_1^+ và M_2^+ độc lập với nhau, là một cation hóa trị một được dùng, M_3^{2+} là một cation hóa trị hai được dùng và n là một số nguyên có giá trị từ 1 đến 5, được hiểu là nhóm phenyl có thể được thế tùy ý bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

6. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó Het là một trong các nhóm: 5,6,7,8-tetrahydroindolizin, indolizin hoặc 1,2-dimetyl-1H-pyrol.

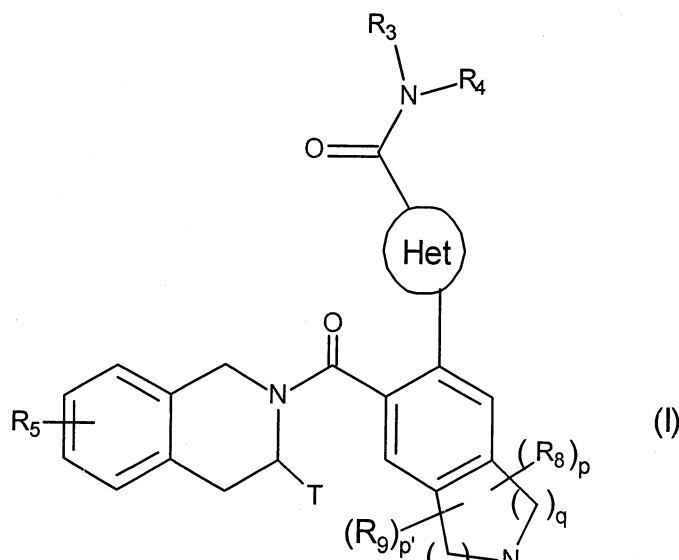
7. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó $q=1$ và $q'=1$.

8. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó $q=1$ và $q'=1$.

9. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó T là một nguyên tử hydro, một nhóm metyl, một nhóm (morpholin-4-yl)metyl, một nhóm dimetylaminometyl, hoặc một nhóm (4-metylpiperazin-1-yl)metyl.

10. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó R_3 là một nhóm $(\text{C}_1\text{-C}_6)$ alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, một nhóm aryl hoặc một nhóm heteroaryl.

11. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó R_3 là một nhóm được chọn từ phenyl, methyl, ethyl, propyl, butyl, 1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin hoặc 5-xyano-1,2-dimethyl-1H-pyrol.
12. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó R_4 là một nhóm (C_1-C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh hoặc một nhóm aryl.
13. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R_4 là một nhóm phenyl hoặc 4-hydroxyphenyl.
14. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R_7 là một nhóm R'_7 -CO- hoặc R'_7 -O-CO-.
15. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R'_7 là aryl, xycloalkyl hoặc alkyl.
16. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 15 trong đó R'_7 là nhóm naphtalen, phenyl hoặc indol.
17. Hợp chất có công thức (I) theo điểm 16 trong đó nhóm phenyl được thế bởi một nhóm được chọn từ: alkyl, xyano, alkynyl, halogen, alkoxy, hoặc $-NR'R''$.
18. Hợp chất có công thức (I):



trong đó Het, T, R₃-R₅, R₇-R₉, p, p', q, q' như được xác định trong các điểm 1-14, và R'₇ là nhóm phenyl được thế bởi một nhóm được chọn từ : metyl, etyl, metoxy, clo, brom, xyano, 2-dimetylaminioetylaminio, etynyl, 2-dimetylaminioetoxi, 2-(dimetylaminio)etyl(metyl)amino, hoặc dimetylcarbamoyletyl.

19. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó p=p'=0.

20. Hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15 và 18, là:

- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{ 7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit;
- Phenyl 6-{ 1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{ 4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydro isoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{ 1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua;
- Phenyl 6-{ 4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua;
- 4-Metylphenyl 6-{ 1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat hydroclorua;

- 2-Metylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Metoxiphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Clophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Etylphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Xyanophenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 2-Metoxiphenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydro indolizin-3-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Metylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Clophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-

cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;

- 4-Xyanophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-{[2-(Dimetylamino)etyl]amino}phenyl 6-{1-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(propyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{4-[butyl(4-hydroxyphenyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- Phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- N-Butyl-N-(4-hydroxyphenyl)-1,2-dimetyl-5-{7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-phenylaxetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-1H-pyrol-3-cacboxamit;
- 3-[2-(Dimetylamino)ethoxy]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-{[2-(Dimetylamino)etyl](metyl)amino}phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;

- 4-Ethynylphenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- Naphthalen-2-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 1H-Indol-5-yl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 3-[2-(Dimetylcacbamoyl)etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-Bromophenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- (1r,4r)-4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat;
- 4-[2-(Dimetylcacbamoyl)etyl]phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat; or
- Xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)cacbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-[3-(morpholin-4-yl)propyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat.

21. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-

- tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-(2-{4-[(4-metylpiperazin-1-yl)metyl]phenyl}axetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
 - N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(morpholin-4-yl)metyl]phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
 - 3-[2-(2-{4-[(Dimetylamino)metyl]phenyl}axetyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
 - 3-[2-(2-{4-[2-(Dimetylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
 - N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[3-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
 - (1r,4r)-4-{[(tert-Butoxy)cacbonyl]amino}xyclohexyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacboxylat.

22. Hợp chất được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau:

- 3-(2-{2-[(4-Clophenyl)metyl]propanoyl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,

- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[(4-metylphenyl)metyl]propanoyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[4-(triFlometoxy)phenyl]axetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-{2-[2-(pyrazin-2-yl)-1,3-thiazol-4-yl]axetyl}-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- 3-{2-[2-(4-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- 3-{2-[2-(3-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-3-{2-[2-(4-metoxypheyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- 3-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(4-metylphenyl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- 5-{1-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-3-yl}-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-N-[4-(4-metyl)piperazin-1-yl]phenyl]-2,3-dihydro-1H-isoindole-2-cacboxamit,
- 3-{2-[2-(2-Clophenoxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,

- N-(4-Hydroxyphenyl)-N-metyl-3-{7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2-[2-(4-{[2-(morpholin-4-yl)etyl]amino}phenyl)axetyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[2-(4-metoxifyphenyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-{2-[2-(4-Flophenyl)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 3-{2-[2-(4-{[2-(Dimetyl-amino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit hydroclorua,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[3-(4-metoxifyphenyl)propyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 3-{2-[2-(3-{[2-(Dimetyl-amino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[3-(3-metoxifyphenyl)propanoyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-5-{2-[(2E)-3-(3-metoxifyphenyl)prop-2-enoyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-{2-[(2E)-3-(3,4-diClophenyl)prop-2-enoyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 3-{2-[3-(4-{[2-(Dimetyl-amino)etyl]amino}phenyl)propanoyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-

- N-(4-hydroxyphenyl)-N-metyl-5,6,7,8-tetrahydroindolizin-1-cacboxamit,
- 5-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-{2-[2-(4-{[2-(Dimetylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-{2-[2-(4-Xyanophenyl)axetyl]-7-[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl}-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-{2-[2-(Benzyloxy)axetyl]-6-[(3R)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-cacbonyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-[2-[3-(4-Clophenoxy)propanoyl]-6-[(3R)-3-metyl-3,4-dihydro-1H-isoquinolin-2-cacbonyl]isoindolin-5-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-pyrol-3-cacboxamit,
 - 2-(4-Metylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
 - N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[2-(4-metylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-(2-[(2-{[2-(Dimetylamino)etyl](metyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-(2-[(2-{[2-(Dimetylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-

- (4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-[2-({2-[(Dimethylamino)metyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-[2-({2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 2-(4-Metyl piperazin-1-yl)phenyl 6-{1,5-dimetyl-4-[metyl(phenyl)carbamoil]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
 - N,1,2-Trimetyl-5-(7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{{2-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl}axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-(2-[(2-{{2-(Dimethylamino)etyl}(metyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-(2-[(2-{{2-(Dimethylamino)etyl}amino}phenyl)axetyl]-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
 - 5-[2-({2-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimetyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 5-[2-({2-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({2-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 2-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-[4-(dibutylcarbamoil)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N,N-Dibutyl-1,2-dimethyl-5-(7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-2-{{2-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl}axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-(2-[(2-{{2-(dimethylamino)etyl}(metyl)amino} phenyl)axetyl]-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-(2-[(2-{{2-(dimethylamino)etyl}amino}phenyl)axetyl]-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[2-(dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[(dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({2-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(methyl)carbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[(3-{[2-(Dimethylamino)etyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[(3-{[2-(Dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl) carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N,1,2-Trimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 5-(2-[(3-{[2-(Dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[(3-{[2-(Dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[2-(Dimethylamino)ethyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({3-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 3-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-[4-(dibutylcarbamoil)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N,N-Dibutyl-1,2-dimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[3-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-(2-[(3-{[2-(dimethylamino)ethyl](methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-(2-[(3-{[2-(dimethylamino)ethyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- N,N-Dibutyl-5-[2-({3-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({3-[2-(dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({3-[(dimethylamino)metyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-({3-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 4-(4-Metyl piperazin-1-yl)phenyl 6-{4-[(4-hydroxyphenyl)(metyl)carbamoil]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N-(4-Hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-5-(7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[4-(4-metyl piperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[4-{{2-(Dimethylamino)etyl}(metyl)amino}phenyl]axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[4-{{2-(Dimethylamino)etyl}amino}phenyl]axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimetyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

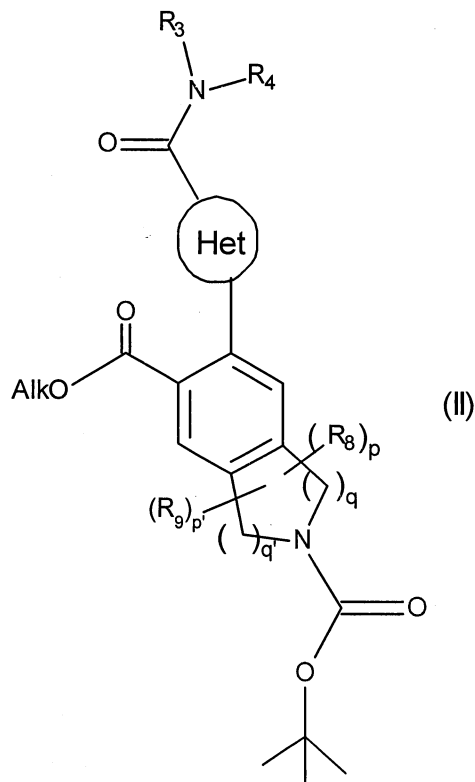
- 5-[2-({4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N-(4-hydroxyphenyl)-N,1,2-trimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-{1,5-dimethyl-4-[methyl(phenyl)carbamoil]-1H-pyrol-2-yl}-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N,1,2-Trimethyl-5-(7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-2-{{4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[(4-{{2-(Dimethylamino)etyl}(methyl)amino}phenyl)axetyl]-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-(2-[(4-{{2-(Dimethylamino)etyl}amino}phenyl)axetyl]-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[2-(Dimethylamino)ethoxy]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[2-(Dimethylamino)etyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[(Dimethylamino)methyl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- 5-[2-({4-[3-(Dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl}axetyl)-7-{{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacyonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl]-N,1,2-trimethyl-N-phenyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,

- 4-(4-Methylpiperazin-1-yl)phenyl 6-[4-(dibutylcarbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-cacboxylat,
- N,N-Dibutyl-1,2-dimethyl-5-(7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-2-{[4-(4-methylpiperazin-1-yl)phenyl]axetyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-(2-[(4-{[2-(dimethylamino)etyl](metyl)amino} phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-(2-[(4-{[2-(dimethylamino)etyl]amino}phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-(4-[2-(dimethylamino)ethoxy]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-(4-[2-(dimethylamino)etyl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-(4-[(dimethylamino)metyl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- N,N-Dibutyl-5-[2-(4-[3-(dimethylamino)prop-1-yn-1-yl]phenyl)axetyl]-7-{[(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-6-yl)-1,2-dimethyl-1H-pyrol-3-cacboxamit,
- Axit 3-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic,
- Axit 3-{2-[6-{1,5-Dimethyl-4-[metyl(phenyl)carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-{[(3S)-3-(morpholin-4-ylmetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic,

- Axit 3-(2-{6-[4-(Dibutylcarbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 3-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(methyl)carbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 3-{2-[6-{1,5-Dimethyl-4-[methyl(phenyl)carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 3-(2-{6-[4-(Dibutylcarbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 4-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(methyl)carbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 4-{2-[6-{1,5-Dimethyl-4-[methyl(phenyl)carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 4-(2-{6-[4-(Dibutylcarbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3S)-3-(morpholin-4-ylmethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 4-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(methyl)carbamoyl]-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 4-{2-[6-{1,5-Dimethyl-4-[methyl(phenyl)carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,
- Axit 4-(2-{6-[4-(Dibutylcarbamoyl)-1,5-dimethyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[{(3R)-3-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoethyl}benzoic,

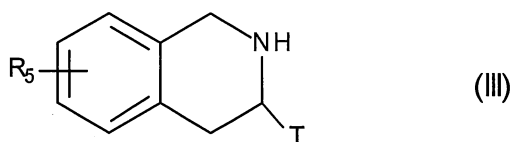
- Axit 3-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic,
- Axit 3-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic,
- Axit 3-(2-{6-[4-(Dibutylcarbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl)benzoic,
- Axit 4-{2-[6-{4-[(4-Hydroxyphenyl)(metyl)carbamoyl]-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic
- Axit 4-{2-[6-{1,5-Dimetyl-4-[metyl(phenyl)carbamoyl]-1H-pyrol-2-yl}-7-[[[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl}benzoic,
- Axit 4-(2-{6-[4-(Dibutylcarbamoyl)-1,5-dimetyl-1H-pyrol-2-yl]-7-[[[(3S)-3-[(4-metyl)piperazin-1-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]cacbonyl}-3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl]-2-oxoetyl)benzoic.

23. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) theo điểm 1, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (II) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:



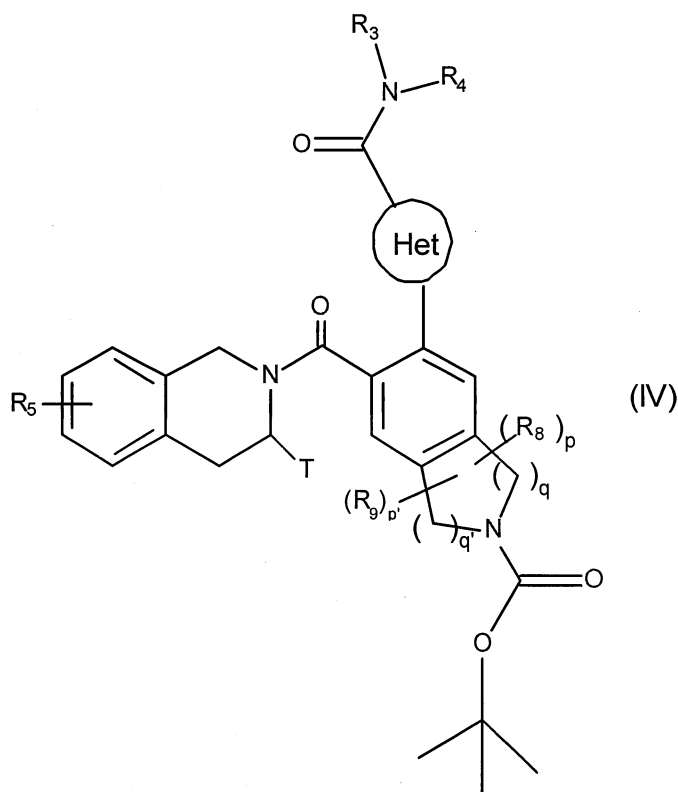
trong đó Het, R_3 , R_4 , R_8 , R_9 , p , p' , q và q' như được xác định cho công thức (I) và Alk là một nhóm (C_1 - C_6) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (II) được thủy phân để thu được axit cacboxylic tương ứng, axit này sau đó được liên kết peptit với hợp chất có công thức (III):



trong đó R_5 và T là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I),

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



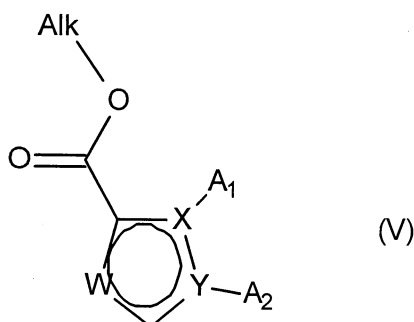
trong đó Het , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , R_9 , T , p , p' , q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (I),

hợp chất có công thức (IV) được loại bảo vệ và được đưa vào phản ứng axyl hóa hoặc sulfonyl hóa, và có thể tùy ý được cho phản ứng với một pyrophosphat hoặc một dẫn xuất phosphonat trong môi trường bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (I),

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

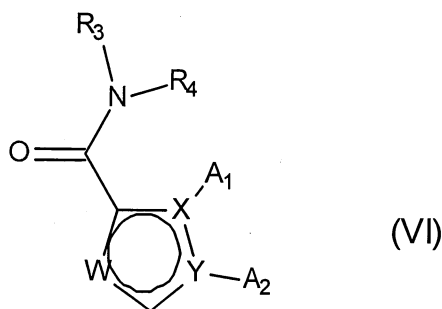
được hiểu là, tại thời điểm bất kỳ được coi là thích hợp trong quá trình nêu trên, một số nhóm (hydroxy, amino, v.v.) của chất phản ứng ban đầu hoặc chất trung gian của quy trình tổng hợp có thể được bảo vệ, sau đó được loại bỏ, theo các yêu cầu của quy trình tổng hợp.

24. Quy trình điều chế hợp chất có công thức (IA-1) như được đề cập trong điểm 3, khác biệt ở chỗ, hợp chất có công thức (V) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu:



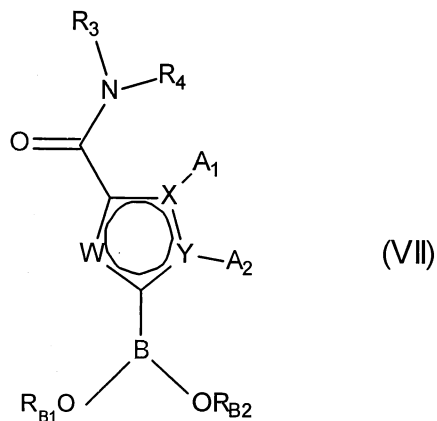
trong đó X, Y, W, A₁ và A₂ như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA) và Alk là một nhóm (C₁-C₆) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (V) được thủy phân để tạo thành axit cacboxylic hoặc cacboxylat tương ứng, mà có thể được chuyển đổi thành dẫn xuất axit như axyl chlorua hoặc anhydrit tương ứng trước khi được liên kết với một amin NHR₃R₄, trong đó R₃ và R₄ có ý nghĩa như nêu trong hợp chất có công thức (IA), để tạo ra hợp chất có công thức (VI):



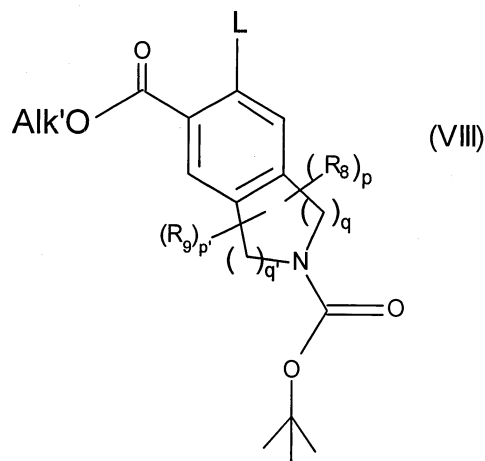
trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃ và R₄ là như được xác định như đối với hợp chất có công thức (IA),

hợp chất có công thức (VI) sau đó được halogen hóa và tiếp theo được chuyển đổi thành dẫn xuất bohđrua tương ứng có công thức (VII):



trong đó X , Y , W , A_1 , A_2 , R_3 và R_4 là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA), và $\text{R}_{\text{B}1}$ và $\text{R}_{\text{B}2}$ là hydro, nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, hoặc $\text{R}_{\text{B}1}$ và $\text{R}_{\text{B}2}$ cùng với các nguyên tử oxy mang chúng tạo thành vòng được metyl hóa tùy ý,

hợp chất có công thức (VII) sau đó được phản ứng liên hợp với hợp chất có công thức (VIII):

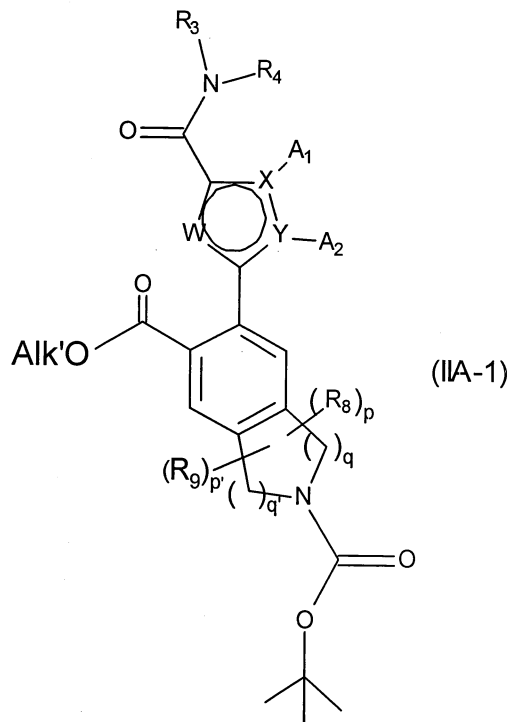


trong đó R_8 , R_9 , p , p' , q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA), và

Alk' là một nhóm ($\text{C}_1\text{-C}_6$) alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, và

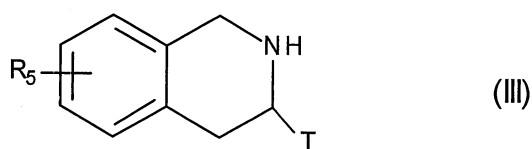
L là một nhóm rời chuyển được chọn từ halogen hoặc sulfonat,

để tạo ra hợp chất có công thức (IIA-1):



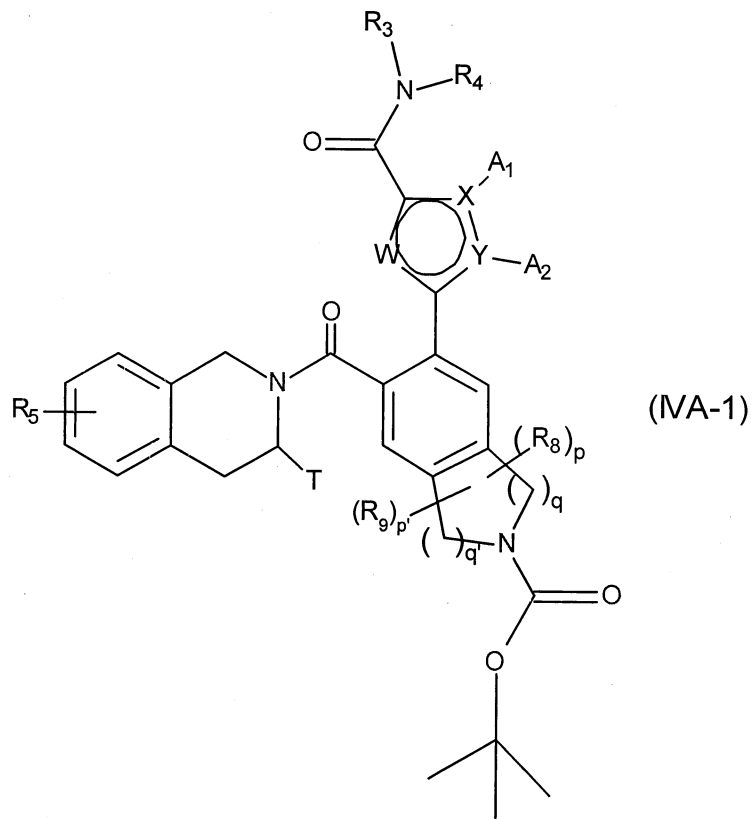
trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₈, R₉, p, p', q, và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA) và Alk' được xác định giống như trên,

nhóm chức este của hợp chất có công thức (IIA-1) được thủy phân để tạo ra axit cacboxylic tương ứng, axit này sau đó được liên kết peptit với hợp chất có công thức (III):



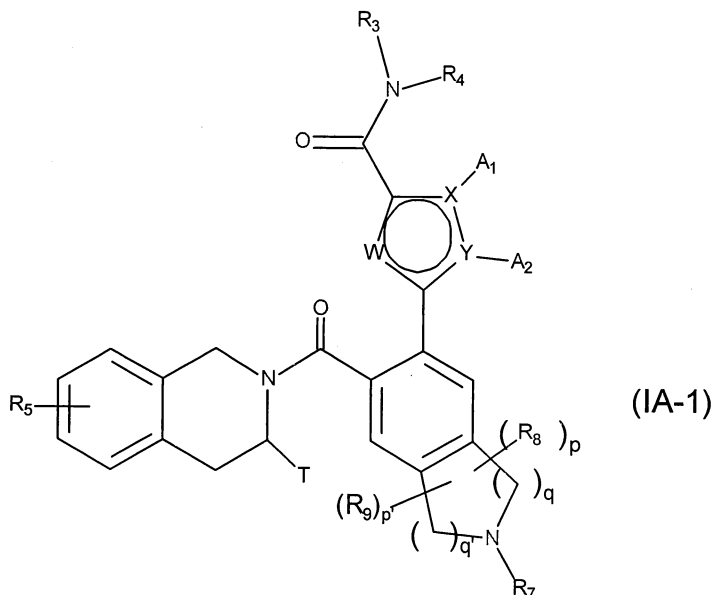
trong đó R₅ và T là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

để tạo ra hợp chất có công thức (IVA-1):



trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₈, R₉, T, p, p', q, q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

hợp chất có công thức (IVA-1) được loại bảo vệ và được đưa vào phản ứng axyl hóa hoặc sulfonyl hóa, và có thể tùy ý được cho phản ứng với một pyrophosphat hoặc một dẫn xuất phosphonat trong điều kiện bazơ, để tạo ra hợp chất có công thức (IA-1):



trong đó X, Y, W, A₁, A₂, R₃, R₄, R₅, R₇, R₈, R₉, T, p, p', q và q' là như được xác định đối với hợp chất có công thức (IA),

hợp chất có công thức (IA-1) có thể được tinh chế theo kỹ thuật tách thông thường, được chuyển hóa, nếu cần, thành các muối cộng của nó với axit hoặc bazơ được dùng và được tách tùy ý thành các chất đồng phân của nó theo kỹ thuật tách thông thường,

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

25. Quy trình theo điểm 23 hoặc 24 để điều chế hợp chất có công thức (I), trong đó một trong số các nhóm R₃ và R₄ được thế bởi nhóm chức hydroxyl, khác biệt ở chỗ, nhóm amin NHR₃R₄ trước tiên được cho phản ứng bảo vệ để bảo vệ nhóm chức hydroxyl trước khi cho phản ứng liên hợp với axit cacboxylic được tạo thành từ hợp chất có công thức (V), hoặc với một axit dẫn xuất tương ứng, nhóm chức đã bảo vệ thu được sau đó trải qua phản ứng loại bỏ bảo vệ tại bước cuối cùng của quy trình.

26. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và 19 đến 20, hoặc muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

27. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 18 và 20, hoặc muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

28. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm 21, hoặc muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

29. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) theo điểm 22, hoặc muối cộng của nó với một axit hoặc bazơ được dùng kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

30. Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17 và 19 đến 20 và chất trị ung thư được chọn từ các chất gây độc tổ gen, chất độc phân bào, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và kháng thể.

31. Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm bất kỳ trong số các điểm 18 và 20 và chất trị ung thư được chọn từ các chất gây độc tổ gen, chất độc phân bào, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và kháng thể.

32. Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm 21 và chất trị ung thư được chọn từ các chất gây độc tổ gen, chất độc phân bào, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và kháng thể.

33. Hỗn hợp gồm hợp chất có công thức (I) theo điểm 22 và chất trị ung thư được chọn từ các chất gây độc tổ gen, chất độc phân bào, chất chống chuyển hóa, chất ức chế proteasom, chất ức chế kinaza và kháng thể.

34. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm 30 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

35. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm 31 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

36. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm 32 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.

37. Dược phẩm chứa hỗn hợp theo điểm 33 kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng.