



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

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

(11)



1-0025600

(51)⁷ C07D 209/46; A61K 31/435; A61P
29/00

(13) B

(21) 1-2016-04415

(22) 22/04/2015

(86) PCT/JP2015/062912 22/04/2015

(87) WO 2015/163485 A1 29/10/2015

(30) 2014-089585 23/04/2014 JP

(45) 25/09/2020 390

(43) 25/01/2017 346A

(73) Takeda Pharmaceutical Company Limited (JP)

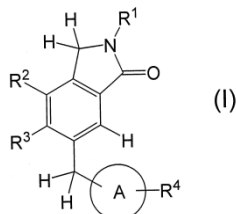
1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 541-0045, Japan

(72) YAMADA, Masami (JP); SUZUKI, Shinkichi (JP); SUGIMOTO, Takahiro (JP);
NAKAMURA, Minoru (JP); SAKAMOTO, Hiroki (JP); KAMATA, Makoto (JP).

(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT ISOINDOLIN-1-ON CÓ HOẠT TÍNH ĐIỀU BIẾN DỊ LẬP THỂ
DƯỠNG THỤ THỂ AXETYLCHOLIN MUSCARIN M1 ĐỂ ĐIỀU TRỊ BỆNH
ALZHEIMER VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó:



trong đó mỗi ký hiệu là như được mô tả trong bản mô tả sáng chế. Hợp chất này có hoạt tính điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1 và hữu ích làm thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy, và tương tự.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

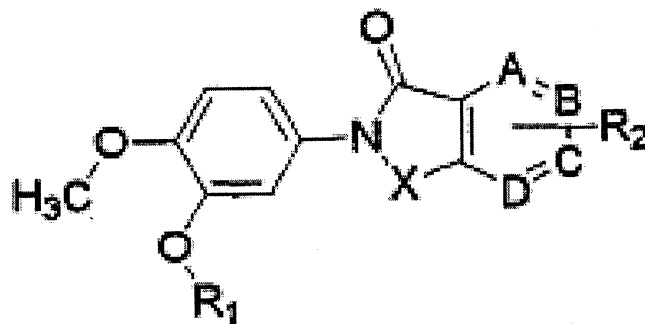
Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng chứa nitơ có hoạt tính điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1 và hữu ích làm thuốc như thuốc để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy và tương tự. Như được sử dụng ở đây, hoạt tính điều biến dị lập thể dương là để chỉ tác động tạo tiềm lực cho chức năng của thụ thể bằng cách liên kết ở vị trí khác với vị trí của chất hoạt hóa nội sinh (axetylcholin đối với thụ thể này).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Axetylcholin là chất dẫn truyền thần kinh mà kích ứng sự tải nạp tín hiệu trong hệ thần kinh trung ương và các kết nối thần kinh cơ (dây thần kinh phó giao cảm và dây thần kinh vận động). Trong hệ thần kinh trung ương, nhân gốc của noron axetylcholin là trong thân não và não trước, và các noron axetylcholin này hướng về vỏ não, vùng hồi hải mã (hippocampus), và vùng viền não. Ngoài ra, một số noron trung gian trong một số vùng não như là vùng vân não sử dụng axetylcholin làm chất dẫn truyền thần kinh. Thụ thể axetylcholin được phân loại thành kênh ion phụ thuộc phối tử (thụ thể axetylcholin nicotin) và thụ thể ghép đôi G-protein (thụ thể axetylcholin muscarin). Thụ thể axetylcholin muscarin là một loại thụ thể để kích thích chất dẫn truyền thần kinh, axetylcholin, và được đặt tên dựa trên tác dụng chọn lọc của thụ thể bởi muscarin. Thụ thể muscarin còn được phân loại thành các nhánh phụ là M1 đến M5. Thụ thể M1 đã biết chủ yếu được phân bố trong não, và đặc biệt liên quan mật thiết đến các hoạt động học tập, nhớ, ngủ, cơn đau thần kinh, và tương tự. Sự quan trọng của thụ thể axetylcholin muscarin M1 trong chức năng sinh lý não là đã biết rõ, và hợp chất tăng cường chức năng của thụ thể M1 được mong đợi là hữu ích làm tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh tâm thần, các bệnh thoái hóa thần kinh, các bệnh rối loạn trí nhớ, cơn đau, các bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy và tương tự (tài liệu phi sáng chế 1).

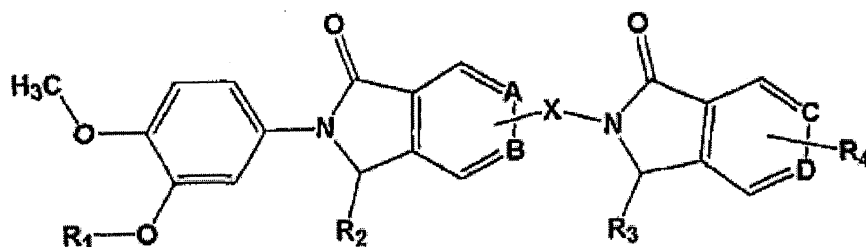
WO 02/081447 A1 (tài liệu sáng chế 1) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp chất có tác dụng ức chế yếu tố hoại tử khối u- α (TNF- α) hoặc cAMP phosphodiesterase IV (PDE4) và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị viêm và bệnh

tự miễn dịch.



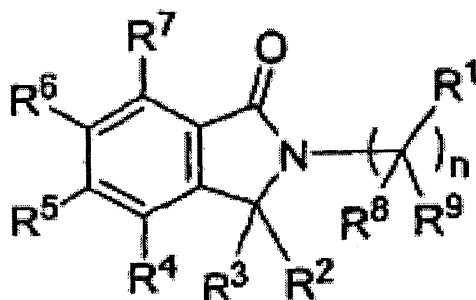
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

WO 02/081446 A1 (tài liệu sáng chế 2) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp chất có tác dụng ức chế yếu tố hoại tử khối u α (TNF- α) hoặc cAMP phosphodiesterase IV (PDE4) và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị viêm và bệnh tự miễn dịch.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

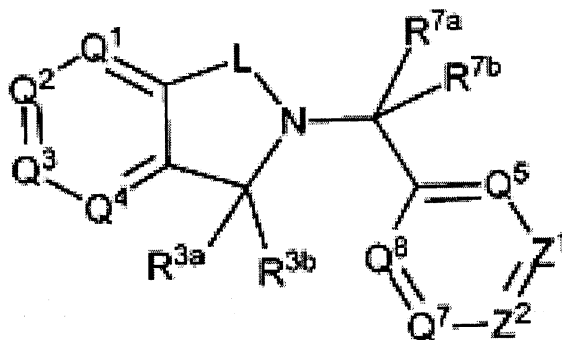
WO 2006/020879 A1 (tài liệu sáng chế 3) bộc lộ hợp chất dưới đây là chất tăng tiềm lực thụ thể axit glutamic hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh rối loạn thần kinh chức năng liên quan đến loạn chức năng glutamat.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

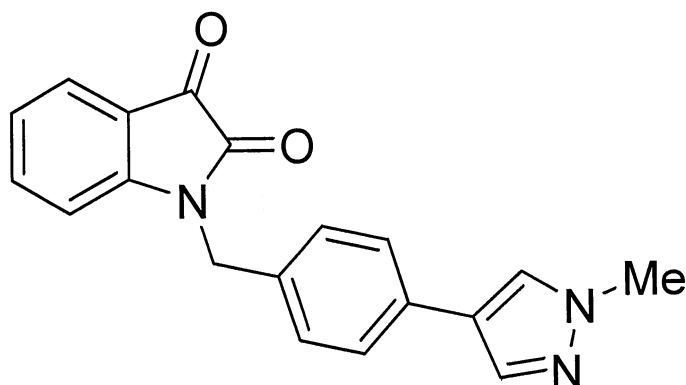
WO 2013/063549 A1 (tài liệu sáng chế 4) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp

chất hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh rối loạn thần kinh chức năng liên quan đến loạn chức năng thụ thể axetylcholin muscarin.

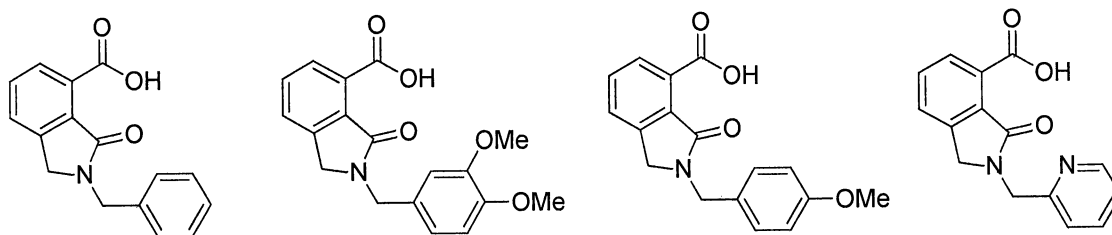


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

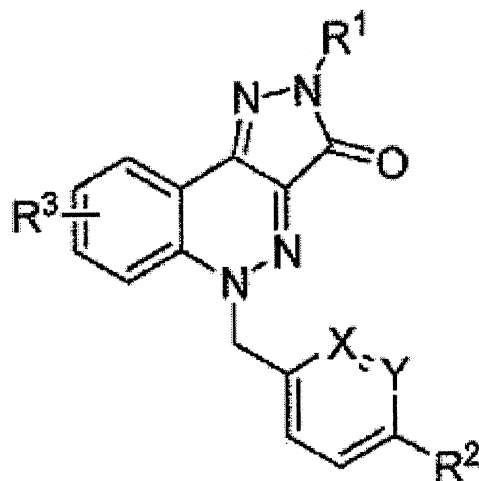
Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792-1795 (tài liệu phi sáng chế 2) bộc lộ hợp chất dưới đây là chất điều biến dị lập thể dương thụ thể M1.



Gordon, C. P., Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000-1006. (tài liệu phi sáng chế 3) bộc lộ hợp chất dưới đây tương tự với hợp chất của sáng chế.

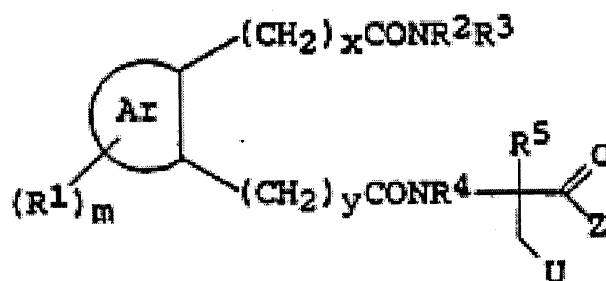


WO 2010/096338 A1 (tài liệu sáng chế 5) bộc lộ hợp chất dưới đây là chất điều biến dị lập thể dương thụ thể M1 hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau hoặc rối loạn giấc ngủ.



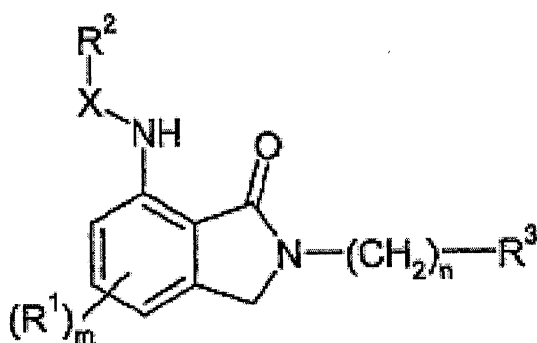
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

WO 95/030647 A1 (tài liệu sáng chế 6) bộc lộ hợp chất dưới đây tương tự với hợp chất của sáng chế.



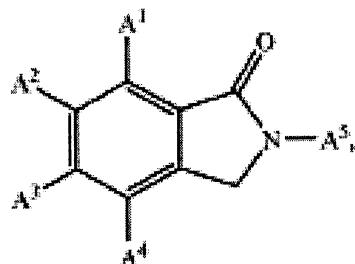
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

WO 2007/139464 A1 (tài liệu sáng chế 7) bộc lộ hợp chất dưới đây là phối tử thụ thể CB₁ hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị cơn đau, ung thư, bệnh đa xơ cứng, bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh Alzheimer, chứng lo âu, bệnh rối loạn đường tiêu hóa và bệnh rối loạn tim mạch.



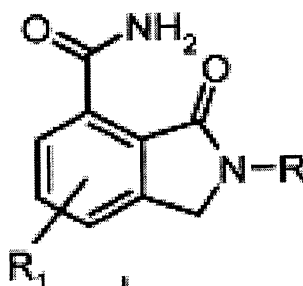
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

US 2008/0108659 A1 (tài liệu sáng chế 8) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp chất có hoạt tính poly(ADP ribosa) polymeraza (PARP) và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị ung thư, bệnh hệ thần kinh trung ương, bệnh viêm và tương tự.



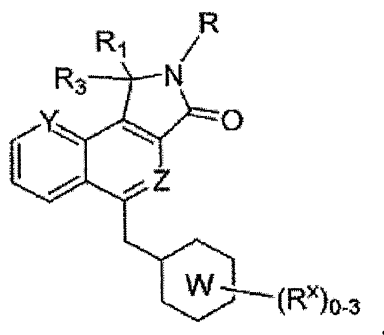
trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

WO 2011/006794 A1 (Tài liệu sáng chế 9) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp chất ức chế chọn lọc hoạt tính của poly(ADP-riboza) polymeraza PARP-1 đối với poly (ADP-riboza) polymeraza PARP-2 và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị ung thư, bệnh rối loạn tim mạch, rối loạn hệ thần kinh trung ương và tương tự.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

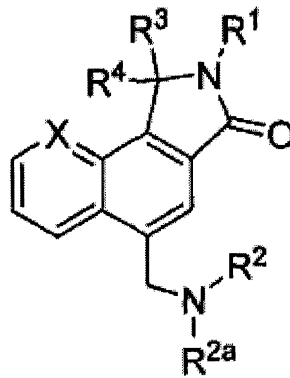
WO 2012/003147 A1 (Tài liệu sáng chế 10) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp chất có hoạt tính M1PAM và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, rối loạn giấc ngủ và tương tự.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

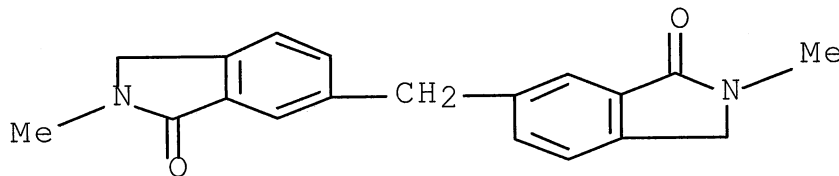
WO 2012/158475 A1 (tài liệu sáng chế 11) bộc lộ hợp chất dưới đây là hợp

chất có hoạt tính M1PAM và hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer và các bệnh khác.



trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định trong tài liệu này.

JP-B-S44-16647 (tài liệu sáng chế 12) bộc lộ hợp chất dưới đây tương tự với hợp chất của sáng chế.



Danh mục tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO 02/081447 A1

Tài liệu sáng chế 2: WO 02/081446 A1

Tài liệu sáng chế 3: WO 2006/020879 A1

Tài liệu sáng chế 4: WO 2013/063549 A1

Tài liệu sáng chế 5: WO 2010/096338 A1

Tài liệu sáng chế 6: WO 95/030647 A1

Tài liệu sáng chế 7: WO 2007/139464 A1

Tài liệu sáng chế 8: US 2008/0108659 A1

Tài liệu sáng chế 9: WO 2011/006794 A1

Tài liệu sáng chế 10: WO 2012/003147 A1

Tài liệu sáng chế 11: WO 2012/158475 A1

Tài liệu sáng chế 12: JP-B-S44-16647

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1: Nature Reviews Drug Discovery, 2007, 6, 721-733.

Tài liệu phi sáng chế 2: Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 20 (2010) 1792-1795.

Tài liệu phi sáng chế 3: Gordon, C. P., Byrne, N., McCluskey, A. Green Chem., 2010, 12, 1000-1006.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

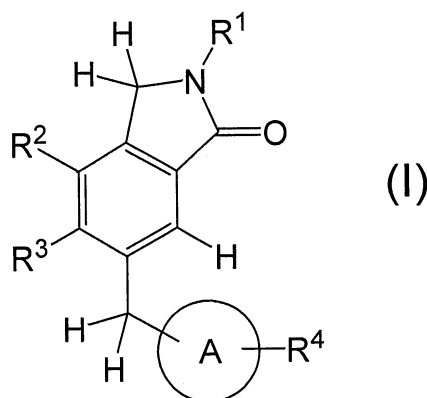
Mục đích của sáng chế là phát triển hợp chất có hoạt tính điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1 (thụ thể M1) và hữu ích làm tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy và tương tự. Như được sử dụng ở đây, hoạt tính điều biến dị lập thể dương là để chỉ tác động tạo tiềm lực cho chức năng của thụ thể bằng cách liên kết ở vị trí khác với vị trí của chất hoạt hóa nội sinh (axetylcholin đối với thụ thể này).

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu chuyên sâu nhằm nỗ lực giải quyết vấn đề nêu trên và đã phát hiện ra rằng hợp chất được thể hiện bởi công thức (I) dưới đây có hoạt tính điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1, nhờ đó đã hoàn thành sáng chế.

Do đó, sáng chế đề xuất như sau.

[1] Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là nhóm vòng 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

R^2 và R^3 là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý hoặc nhóm C_{3-6} xycloalkyl được thế tùy ý;

R^4 là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý, nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý, nhóm carbamoyl được thế tùy ý hoặc nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế tùy ý; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý, hoặc muối của nó (trong bản mô tả này, được gọi là hợp chất (1)).

[2] Hợp chất của mục [1] được nêu ở trên, trong đó R^1 là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý,
 - (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý,
 - (3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý,
 - (4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý, hoặc
 - (5) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý,
- hoặc muối của nó.

[3] Hợp chất của mục [1] hoặc [2] được nêu ở trên, trong đó R^4 là:

- (1) nguyên tử halogen,
 - (2) nhóm xyano,
 - (3) nhóm C_{1-6} alkyl,
 - (4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý,
 - (5) nhóm carbamoyl được thế tùy ý, hoặc
 - (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý,
- hoặc muối của nó.

[4] Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3] được nêu ở trên, trong đó vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C₁₋₆ alkyl, và

(c) nhóm C₁₋₆ alkoxy,

hoặc muối của nó.

[5] Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4] được nêu ở trên, trong đó:

R¹ là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý,
- (2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl được thế tùy ý,
- (3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý,
- (4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý, hoặc
- (5) nhóm C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý;

R² là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý;

R³ là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý,
- (5) nhóm C₁₋₆ alkoxy, hoặc
- (6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl;

R⁴ là:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy được thế tùy ý,
- (5) nhóm carbamoyl được thế tùy ý, hoặc

(6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

hoặc muối của nó.

[6] Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5] được nêu ở trên, trong đó:

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen, và
- (ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy,
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và
- (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc

(5) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy, và
- (ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh;

R^2 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc
- (6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 là:

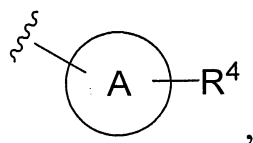
- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (5) nhóm carbamoyl,
- (6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, hoặc
- (7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

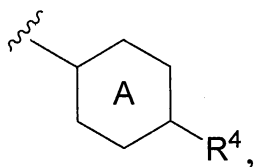
- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

hoặc muối của nó.

[7] Hợp chất của mục [6] được nêu ở trên, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối của nó.

[8] Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7] được nêu ở trên, trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh;

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen, hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 là:

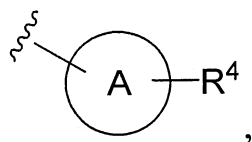
- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, hoặc
- (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

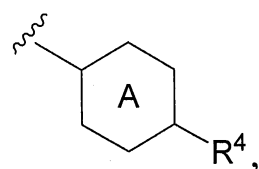
- (a) nguyên tử halogen, và
(b) nhóm C₁₋₆ alkoxy,

hoặc muối của nó.

[9] Hợp chất của mục [8] được nêu ở trên, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối của nó.

[10] Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9] được nêu ở trên, trong đó:

R^1 là:

- (1) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc
- (2) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy;

R^2 là:

(1) nguyên tử halogen, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl;

R^4 là:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl,

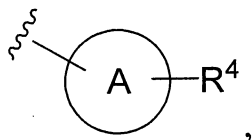
(2) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc

(3) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh; và

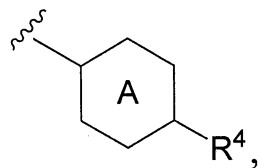
vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này không được thế, ngoài R^4 ,

hoặc muối của nó.

[11] Hợp chất của mục [10] được nêu ở trên, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối của nó.

[12] Hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11] được nêu ở trên, trong đó:

R^1 là:

(1) nhóm xyclohexyl được thế bởi một nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm tetrahydropyranyl được thế bởi một nhóm hydroxy;

R^2 là:

(1) nguyên tử halogen, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl;

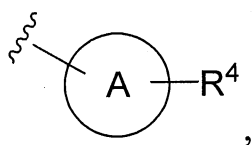
R^4 là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc
- (3) nhóm pyrazolyl; và

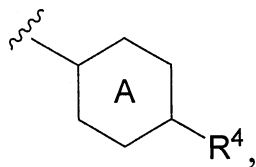
vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này không được thế, ngoài R^4 ,

hoặc muối của nó.

[13] Hợp chất của mục [12] được nêu ở trên, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối của nó.

[14] 2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc muối của nó.

[15] 4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc muối của nó.

[16] 2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on, hoặc muối của nó.

[17] Dược phẩm chứa hợp chất của mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [16] được nêu ở trên hoặc muối của nó.

[18] Dược phẩm theo mục [17] nêu trên, là chất điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1.

[19] Dược phẩm theo mục [17] nêu trên, là thuốc đề phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson hoặc bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy.

[20] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [16] được nêu ở trên hoặc muối của nó để sử dụng để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson hoặc bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy.

[21] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [16] được nêu ở trên hoặc muối của nó để điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1 ở động vật có vú.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất của sáng chế có hoạt tính điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1, và hữu ích làm tác nhân để phòng ngừa hoặc điều trị, chẳng hạn, bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy và tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Định nghĩa về mỗi phần tử thể được sử dụng trong bản mô tả này được mô tả chi tiết dưới đây. Trừ phi được quy định theo cách khác, mỗi phần tử thể có định nghĩa như sau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nguyên tử halogen” bao gồm flo, clo, brom và iot.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl” bao gồm metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-etylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl và 2-etylbutyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl được halogen hóa tùy ý” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl tùy ý có từ 1 đến 7, ưu tiên là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm metyl, clometyl, diflometyl, triclometyl, triflometyl, etyl, 2-bromoetyl, 2,2,2-trifloetyl, tetrafloetyl, pentafloetyl, propyl, 2,2-diflopropyl, 3,3,3-triflopropyl, isopropyl, butyl, 4,4,4-triflobutyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 5,5,5-triflopentyl, hexyl và 6,6,6-triflohexyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₂₋₆ alkenyl” bao gồm etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-

pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl và 5-hexenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{2-6} alkynyl” bao gồm etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butylnyl, 2-butylnyl, 3-butylnyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, 5-hexynyl và 4-metyl-2-pentynyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyl” bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và adamantyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyl được halogen hóa tùy ý” bao gồm nhóm C_{3-10} xycloalkyl tùy ý có từ 1 đến 7, ưu tiên là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm xyclopropyl, 2,2-difloxycyclopropyl, 2,3-difloxycyclopropyl, xyclobutyl, difloxycyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và xyclooctyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkenyl” bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{6-14} aryl” bao gồm phenyl, 1-naphtyl, 2-naphtyl, 1-antryl, 2-antryl và 9-antryl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{7-16} aralkyl” bao gồm benzyl, phenetyl, naphtylmetyl và phenylpropyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkoxy” bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý” bao gồm nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý có từ 1 đến 7, ưu tiên là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm metoxy, diflometoxy, triflometoxy, etoxy, 2,2,2-trifloetoxi, propoxy, isopropoxy, butoxy, 4,4,4-triflobutoxy, isobutoxy, sec-butoxy, pentyloxy và hexyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy” bao gồm xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, xyclohexyloxy, xycloheptyloxy và xyclooctyloxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylthio” bao gồm metylthio, etylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, sec-butylthio, tert-butylthio,

pentylthio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylthio được halogen hóa tùy ý” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkylthio tùy ý có từ 1 đến 7, ưu tiên là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm methylthio, diflomethylthio, triflomethylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, 4,4,4-triflobutylthio, pentylthio và hexylthio.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl” bao gồm axetyl, propanoyl, butanoyl, 2-metylpropanoyl, pentanoyl, 3-metylbutanoyl, 2-metylbutanoyl, 2,2-dimetylpropanoyl, hexanoyl và heptanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl được halogen hóa tùy ý” bao gồm nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl tùy ý có từ 1 đến 7, ưu tiên là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm axetyl, cloaxetyl, trifloaxetyl, tricloaxetyl, propanoyl, butanoyl, pentanoyl và hexanoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl” bao gồm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, pentyloxycarbonyl và hexyloxycarbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl” bao gồm benzoyl, 1-naphthoyl và 2-naphthoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl” bao gồm phenylaxetyl và phenylpropionyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heterocyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh” bao gồm nicotinoyl, isonicotinoyl, thenoyl và furoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm heterocyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh” bao gồm morpholinylcarbonyl, piperidinylcarbonyl và pyrrolidinylcarbonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl” bao gồm methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl, dimethylcarbamoyl, diethylcarbamoyl và N-ethyl-N-methylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl” bao gồm benzylcarbamoyl và phenethylcarbamoyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl” bao gồm

methylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, sec-butylsulfonyl và tert-butylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl được halogen hóa tùy ý” bao gồm nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl tùy ý có từ 1 đến 7, ưu tiên là 1 đến 5 nguyên tử halogen. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm methylsulfonyl, diflormethylsulfonyl, triflormethylsulfonyl, ethylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, 4,4,4-triflobutylsulfonyl, pentylsulfonyl và hexylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm C_{6-14} arylsulfonyl” bao gồm phenylsulfonyl, 1-naphtylsulfonyl và 2-naphtylsulfonyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “phần tử thế” bao gồm nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm hydrocarbon được thế tùy ý, nhóm dị vòng được thế tùy ý, nhóm axyl, nhóm amino được thế tùy ý, nhóm carbamoyl được thế tùy ý, nhóm thiocarbamoyl được thế tùy ý, nhóm sulfamoyl được thế tùy ý, nhóm hydroxy được thế tùy ý, nhóm sulfanyl (SH) được thế tùy ý và nhóm silyl được thế tùy ý.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon” (bao gồm “nhóm hydrocacbon” của “nhóm hydrocacbon được thế tùy ý”) bao gồm nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{2-6} alkynyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{3-10} xycloalkenyl, nhóm C_{6-14} aryl và nhóm C_{7-16} aralkyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydrocacbon được thế tùy ý” bao gồm nhóm hydrocacbon tùy ý có (các) phần tử thế được lựa chọn từ nhóm phần tử thế A dưới đây.

Nhóm phần tử thế A

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm nitro,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm oxo,
- (5) nhóm hydroxy,
- (6) nhóm C_{1-6} alkoxy được halogen hóa tùy ý,
- (7) nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy, naphtoxy),
- (8) nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy),

- (9) nhóm heteroxycyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridyloxy),
- (10) nhóm heteroxycyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinyloxy, piperidinyloxy),
- (11) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetoxy, propanoyloxy),
- (12) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyloxy (ví dụ, benzoxyloxy, 1-naphtoyloxy, 2-naphtoyloxy),
- (13) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyloxy (ví dụ, metoxycarbonyloxy, etoxycarbonyloxy, propoxycarbonyloxy, butoxycarbonyloxy),
- (14) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyloxy (ví dụ, methylcarbamoyloxy, ethylcarbamoyloxy, dimethylcarbamoyloxy, diethylcarbamoyloxy),
- (15) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyloxy (ví dụ, phenylcarbamoyloxy, naphthylcarbamoyloxy),
- (16) nhóm heteroxycylcarbonyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoyloxy),
- (17) nhóm heteroxycylcarbonyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylcarbonyloxy, piperidinylcarbonyloxy),
- (18) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyloxy được halogen hóa tùy ý (ví dụ, methylsulfonyloxy, triflomethylsulfonyloxy),
- (19) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyloxy được thế tùy ý bởi nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, phenylsulfonyloxy, toluensulfonyloxy),
- (20) nhóm C₁₋₆ alkylthio được halogen hóa tùy ý,
- (21) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh,
- (22) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh,
- (23) nhóm formyl,
- (24) nhóm carboxy,
- (25) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl được halogen hóa tùy ý,
- (26) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl,
- (27) nhóm heteroxycylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh,
- (28) nhóm heteroxycylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh,
- (29) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl,

- (30) nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (ví dụ, phenyloxycarbonyl, 1-naphtyloxycarbonyl, 2-naphtyloxycarbonyl),
- (31) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl),
- (32) nhóm carbamoyl,
- (33) nhóm thiocarbamoyl,
- (34) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl,
- (35) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl),
- (36) nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl, thienylcarbamoyl),
- (37) nhóm heteroxyclylcarbamoyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, morpholinylcarbamoyl, piperidinylcarbamoyl),
- (38) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl được halogen hóa tùy ý,
- (39) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl,
- (40) nhóm heteroxyclylsulfonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfonyl, thienylsulfonyl),
- (41) nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl được halogen hóa tùy ý,
- (42) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfinyl (ví dụ, phenylsulfinyl, 1-naphtylsulfinyl, 2-naphtylsulfinyl),
- (43) nhóm heteroxyclylsulfinyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfinyl, thienylsulfinyl),
- (44) nhóm amino,
- (45) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylamino (ví dụ, metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, dibutylamino, N-etyl-N-metylamino),
- (46) nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ arylamino (ví dụ, phenylamino),
- (47) nhóm heteroxyclylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylamino),
- (48) nhóm C₇₋₁₆ aralkylamino (ví dụ, benzylamino),
- (49) nhóm formylamino,
- (50) nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonylamino (ví dụ, axetylamino, propanoylamino,

butanoylamino),

(51) nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-carbonyl)amino (ví dụ, N-axetyl-N-metylamino),

(52) nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonylamino (ví dụ, phenylcarbonylamino, naphtylcarbonylamino),

(53) nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonylamino (ví dụ, metoxycarbonylamino, etoxycarbonylamino, propoxycarbonylamino, butoxycarbonylamino, tert-butoxycarbonylamino),

(54) nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonylamino (ví dụ, benzyloxycarbonylamino),

(55) nhóm C₁₋₆ alkylsulfonylamino (ví dụ, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino),

(56) nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonylamino được thể tùy ý bởi nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, phenylsulfonylamino, toluensulfonylamino),

(57) nhóm C₁₋₆ alkyl được halogen hóa tùy ý,

(58) nhóm C₂₋₆ alkenyl,

(59) nhóm C₂₋₆ alkynyl,

(60) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl,

(61) nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl và

(62) nhóm C₆₋₁₄ aryl.

Số lượng của các phần tử thể được nêu ở trên trong “nhóm hydrocacbon được thể tùy ý” là, chẳng hạn, từ 1 đến 5, ưu tiên là từ 1 đến 3. Khi số lượng của các phần tử thể là hai hoặc nhiều hơn, các phần tử thể tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng” (bao gồm “nhóm dị vòng” của “nhóm dị vòng được thể tùy ý”) bao gồm (i) nhóm dị vòng thơm, (ii) nhóm dị vòng không thơm và (iii) nhóm dị vòng có cầu có từ 7 đến 10 cạnh, mỗi nhóm chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm” (bao gồm “nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ưu tiên là từ 5 đến 10 cạnh) chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên

tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng thơm” bao gồm các nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh như là thienyl, furyl, pyreryl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl và tương tự; và

các nhóm dị vòng thơm đa vòng (ưu tiên là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có từ 8 đến 14 cạnh như là benzothiophenyl, benzofuranyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzisoxazolyl, benzothiazolyl, benzisothiazolyl, benzotriazolyl, imidazopyridinyl, thienopyridinyl, furopyridinyl, pyrolopyridinyl, pyrazolopyridinyl, oxazolopyridinyl, thiazolopyridinyl, imidazopyrazinyl, imidazopyrimidinyl, thienopyrimidinyl, furopyrimidinyl, pyrolopyrimidinyl, pyrazolopyrimidinyl, oxazolopyrimidinyl, thiazolopyrimidinyl, pyrazolotriazinyl, naphto[2,3-b]thienyl, phenoxathiinyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, purinyl, isoquinolyl, quinolyl, phtalazinyl, naphtyridinyl, quinoxalyl, quinazolinyl, xinnolyl, carbazolyl, β -carbolinyl, phenantridinyl, acridinyl, phenazinyl, phenothiazinyl, phenoxazinyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm” (bao gồm “nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh”) bao gồm nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ưu tiên là có từ 4 đến 10 cạnh) chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng không thơm” bao gồm các nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh như là aziridinyl, oxiranyl, thiiranyl, azetidiny, oxetanyl, thietanyl, tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisooxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, azepanyl, diazepanyl, azepinyl, oxepanyl, azocanyl, diazocanyl và tương tự; và

các nhóm dị vòng không thơm đa vòng (ưu tiên là hai hoặc ba vòng) ngưng tụ có từ 9 đến 14 cạnh như là dihydrobenzofuranyl, dihydrobenzimidazolyl,

dihydrobenzoxazolyl, dihydrobenzothiazolyl, dihydrobenzisothiazolyl, dihydronaphto[2,3-b]thienyl, tetrahydroisoquinolyl, tetrahydroquinolyl, 4H-quinoliziny, indoliny, isoindoliny, tetrahydrothieno[2,3-c]pyridiny, tetrahydrobenzazepiny, tetrahydroquinoxaliny, tetrahydrophenantridiny, hexahydrophenothiaziny, hexahydrophenoxaziny, tetrahydrophtalaziny, tetrahydronaphtyridiny, tetrahydroquinazoliny, tetrahydroxinoliny, tetrahydrocarbazolyl, tetrahydro- β -carboliny, tetrahydroacrydiny, tetrahydrophenaziny, tetrahydrothioxantenyl, octahydroisoquinolyl và tương tự.

Trong bản mô tả này, các ví dụ ưu tiên về “nhóm dị vòng có cầu có từ 7 đến 10 cạnh” bao gồm quinuclidiny và 7-azabixyclo[2.2.1]heptanyl.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng chứa nito” bao gồm “nhóm dị vòng” chứa ít nhất một nguyên tử nito là nguyên tử cấu thành vòng.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm dị vòng được thể tùy ý” bao gồm nhóm dị vòng tùy ý có (các) phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A được nêu ở trên.

Số lượng của các phần tử thể trong “nhóm dị vòng được thể tùy ý” là, chẳng hạn, từ 1 đến 3. Khi số lượng của các phần tử thể là hai hoặc nhiều hơn, các phần tử thể tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm carbamoyl, nhóm thiocarbamoyl, nhóm sulfino, nhóm sulfo, nhóm sulfamoyl và nhóm phosphono, mỗi nhóm tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh và nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C₁₋₆ alkoxy được halogen hóa tùy ý, nhóm hydroxy, nhóm nitro, nhóm xyano, nhóm amino và nhóm carbamoyl”.

Các ví dụ về “nhóm axyl” cũng bao gồm nhóm hydrocacbon-sulfonyl, nhóm heteroxyclylsulfonyl, nhóm hydrocacbon-sulfinyl và nhóm heteroxyclylsulfinyl.

Ở đây, nhóm hydrocacbon-sulfonyl nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm hydrocacbon, nhóm heteroxyclylsulfonyl nghĩa là nhóm sulfonyl được liên kết với nhóm dị vòng, nhóm hydrocacbon-sulfinyl nghĩa là nhóm sulfinyl được liên kết với nhóm hydrocacbon và nhóm heteroxyclylsulfinyl nghĩa là nhóm

sulfinyl được liên kết với nhóm dị vòng.

Các ví dụ ưu tiên về “nhóm axyl” bao gồm nhóm formyl, nhóm carboxy, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl-carbonyl (ví dụ, crotonoyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbonyl (ví dụ, xyclobutancarbonyl, xyclopentancarbonyl, xyclohexancarbonyl, xycloheptancarbonyl), nhóm C₃₋₁₀ xycloalkenyl-carbonyl (ví dụ, 2-xyclohexencarbonyl), nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryloxy-carbonyl (ví dụ, phenyloxycarbonyl, naphtyloxycarbonyl), nhóm C₇₋₁₆ aralkyloxy-carbonyl (ví dụ, benzyloxycarbonyl, phenetyloxycarbonyl), nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-carbamoyl (ví dụ, dialylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-carbamoyl (ví dụ, xyclopropylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl), nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, metylthiocarbamoyl, N-etyl-N-metylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenyl-thiocarbamoyl (ví dụ, dialylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-thiocarbamoyl (ví dụ, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzythiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl), nhóm heteroxyclylthiocarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthiocarbamoyl), nhóm sulfino, nhóm C₁₋₆ alkylsulfinyl (ví dụ, metylsulfinyl, etylsulfinyl), nhóm sulfo, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl, nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonyl, nhóm phosphono và nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkylphosphono (ví dụ, dimetylphosphono, dietylphosphono, diisopropylphosphono, dibutylphosphono).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm amino được thể tùy ý” bao gồm nhóm amino tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, nhóm C₁₋₆ alkylsulfonyl và nhóm

C₆₋₁₄ arylsulfonyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm amino được thể tùy ý bao gồm nhóm amino, nhóm mono- hoặc di-(C₁₋₆ alkyl được halogen hóa tùy ý)amino (ví dụ, metylamino, triflometylamino, dimetylamino, etylamino, dietylamino, propylamino, dibutylamino), nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆ alkenylamino (ví dụ, dialylamino), nhóm mono- hoặc di-C₃₋₁₀ xycloalkylamino (ví dụ, xyclopropylamino, xyclohexylamino), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ arylamino (ví dụ, phenylamino), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkylamino (ví dụ, benzylamino, dibenzylamino), nhóm mono- hoặc di-(C₁₋₆ alkyl được halogen hóa tùy ý)-carbonylamino (ví dụ, axetylamino, propionylamino), nhóm mono- hoặc di-C₆₋₁₄ aryl-carbonylamino (ví dụ, benzoylamino), nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbonylamino (ví dụ, benzylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di heteroxyclylcarbonylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoylamino, isonicotinoylamino), nhóm mono- hoặc di-heteroxyclylcarbonylamino không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, piperidinylcarbonylamino), nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkoxy-carbonylamino (ví dụ, tert-butoxycarbonylamino), nhóm heteroxyclylamino thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylamino), nhóm carbamoylamino, nhóm (mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl)amino (ví dụ, metylcarbamoylamino), nhóm (mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl)amino (ví dụ, benzylcarbamoylamino), nhóm C₁₋₆ alkylsulfonylamino (ví dụ, metylsulfonylamino, etylsulfonylamino), nhóm C₆₋₁₄ arylsulfonylamino (ví dụ, phenylsulfonylamino), nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₁₋₆ alkyl-carbonyl)amino (ví dụ, N-axetyl-N-metylamino) và nhóm (C₁₋₆ alkyl)(C₆₋₁₄ aryl-carbonyl)amino (ví dụ, N-benzoyl-N-metylamino).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm carbamoyl được thể tùy ý” bao gồm nhóm carbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C₁₋₆ alkyl, nhóm C₂₋₆ alkenyl, nhóm C₃₋₁₀ xycloalkyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl, nhóm C₁₋₆ alkyl-carbonyl, nhóm C₆₋₁₄ aryl-carbonyl, nhóm C₇₋₁₆ aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C₁₋₆ alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di-C₇₋₁₆ aralkyl-carbamoyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm carbamoyl được thể tùy ý bao gồm nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di-C₂₋₆

alkenyl-carbamoyl (ví dụ, diallylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-carbamoyl (ví dụ, xyclopropylcarbamoyl, xyclohexylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbamoyl (ví dụ, phenylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-carbamoyl (ví dụ, axetylcarbamoyl, propionylcarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-carbamoyl (ví dụ, benzoylcarbamoyl) và nhóm heteroxyclylcarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylcarbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm thiocarbamoyl được thể tùy ý” bao gồm nhóm thiocarbamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm thiocarbamoyl được thể tùy ý bao gồm nhóm thiocarbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, methylthiocarbamoyl, etylthiocarbamoyl, dimethylthiocarbamoyl, diethylthiocarbamoyl, N-etyl-N-methylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-thiocarbamoyl (ví dụ, dialylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, xyclopropylthiocarbamoyl, xyclohexylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-thiocarbamoyl (ví dụ, phenylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzylthiocarbamoyl, phenetylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-thiocarbamoyl (ví dụ, axetylthiocarbamoyl, propionylthiocarbamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-thiocarbamoyl (ví dụ, benzoylthiocarbamoyl) và nhóm heteroxyclylthiocarbamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthiocarbamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfamoyl được thể tùy ý” bao gồm nhóm sulfamoyl tùy ý có “1 hoặc 2 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl,

nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl và nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfamoyl được thể tùy ý bao gồm nhóm sulfamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-sulfamoyl (ví dụ, metylsulfamoyl, etylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, diethylsulfamoyl, N-etyl-N-methylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{2-6} alkenyl-sulfamoyl (ví dụ, diallylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{3-10} xycloalkyl-sulfamoyl (ví dụ, xyclopropylsulfamoyl, xyclohexylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-sulfamoyl (ví dụ, phenylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-sulfamoyl (ví dụ, benzylsulfamoyl, phenethylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbonyl-sulfamoyl (ví dụ, axetyl-sulfamoyl, propionylsulfamoyl), nhóm mono- hoặc di- C_{6-14} aryl-carbonyl-sulfamoyl (ví dụ, benzoylsulfamoyl) và nhóm heteroxyclylsulfamoyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylsulfamoyl).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm hydroxy được thể tùy ý” bao gồm nhóm hydroxyl tùy ý có “phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl, nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyl, nhóm heteroxyclylcarbonyl thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm heteroxyclylcarbonyl không thơm có từ 3 đến 14 cạnh, nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyl, nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, nhóm carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, nhóm mono- hoặc di- C_{7-16} aralkyl-carbamoyl, nhóm C_{1-6} alkylsulfonyl và nhóm C_{6-14} arylsulfonyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm hydroxy được thể tùy ý bao gồm nhóm hydroxy, nhóm C_{1-6} alkoxy, nhóm C_{2-6} alkenyloxy (ví dụ, allyloxy, 2-butenyloxy, 2-pentenylloxy, 3-hexenyloxy), nhóm C_{3-10} xycloalkyloxy (ví dụ, xyclohexyloxy), nhóm C_{6-14} aryloxy (ví dụ, phenoxy, naphtyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyloxy (ví dụ, benzyloxy, phenetyloxy), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyloxy (ví dụ, axetylloxy, propionylloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pivaloyloxy), nhóm C_{6-14} aryl-carbonyloxy (ví dụ, benzoyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyl-carbonyloxy (ví dụ, benzylcarbonyloxy), nhóm heteroxyclylcarbonyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, nicotinoyloxy), nhóm heteroxyclylcarbonyloxy không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ví dụ, piperidinylcarbonyloxy), nhóm C_{1-6} alkoxy-carbonyloxy (ví dụ, tert-butoxycarbonyloxy), nhóm heteroxyclyloxy thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ,

pyridyloxy), nhóm carbamoyloxy, nhóm C_{1-6} alkyl-carbamoyloxy (ví dụ, methylcarbamoyloxy), nhóm C_{7-16} aralkyl-carbamoyloxy (ví dụ, benzylcarbamoyloxy), nhóm C_{1-6} alkylsulfonyloxy (ví dụ, methylsulfonyloxy, ethylsulfonyloxy) và nhóm C_{6-14} arylsulfonyloxy (ví dụ, phenylsulfonyloxy).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm sulfanyl được thể tùy ý” bao gồm nhóm sulfanyl tùy ý có “phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl, nhóm C_{7-16} aralkyl, nhóm C_{1-6} alkyl-carbonyl, nhóm C_{6-14} aryl-carbonyl và nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A” và nhóm sulfanyl được halogen hóa.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm sulfanyl được thể tùy ý bao gồm nhóm sulfanyl (-SH), nhóm C_{1-6} alkylthio, nhóm C_{2-6} alkenylthio (ví dụ, allylthio, 2-butenylthio, 2-pentenylthio, 3-hexenylthio), nhóm C_{3-10} xycloalkylthio (ví dụ, xyclohexylthio), nhóm C_{6-14} arylthio (ví dụ, phenylthio, naphthylthio), nhóm C_{7-16} aralkylthio (ví dụ, benzylthio, phenethylthio), nhóm C_{1-6} alkyl-carbonylthio (ví dụ, axetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio, pivaloylthio), nhóm C_{6-14} aryl-carbonylthio (ví dụ, benzoylthio), nhóm heteroxyclylthio thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ví dụ, pyridylthio) và nhóm thio được halogen hóa (ví dụ, pentaflorothio).

Trong bản mô tả này, các ví dụ về “nhóm silyl được thể tùy ý” bao gồm nhóm silyl tùy ý có “từ 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm C_{1-6} alkyl, nhóm C_{2-6} alkenyl, nhóm C_{3-10} xycloalkyl, nhóm C_{6-14} aryl và nhóm C_{7-16} aralkyl, mỗi nhóm trong số này tùy ý có 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ nhóm phần tử thể A”.

Các ví dụ ưu tiên về nhóm silyl được thể tùy ý bao gồm nhóm tri- C_{1-6} alkylsilyl (ví dụ, trimethylsilyl, tert-butyl(dimethyl)silyl).

Mỗi ký hiệu trong công thức (I) được giải thích dưới đây.

R^1 là nhóm vòng 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý hoặc nhóm C_{1-6} alkyl được thể tùy ý.

Các ví dụ về “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” của “nhóm vòng 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý” đối với R^1 bao gồm nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl), nhóm C_{5-6} xycloalkenyl (xyclopentenyl, xyclohexenyl), nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh và tương tự.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh” được lấy làm ví dụ là “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm các nhóm được lấy làm ví dụ là “nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh”, trong số các ví dụ ưu tiên được nêu ở trên về “nhóm dị vòng thơm”.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh” được lấy làm ví dụ là “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” bao gồm nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm các nhóm dị vòng không thơm đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh như là tetrahydrothienyl, tetrahydrofuranlyl, pyrrolinyl, pyrrolidinyl, imidazolinyl, imidazolidinyl, oxazolinyl, oxazolidinyl, pyrazolinyl, pyrazolidinyl, thiazolinyl, thiazolidinyl, tetrahydroisothiazolyl, tetrahydrooxazolyl, tetrahydroisoxazolyl, piperidinyl, piperazinyl, tetrahydropyridinyl, dihydropyridinyl, dihydrothiopyranyl, tetrahydropyrimidinyl, tetrahydropyridazinyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, morpholinyl, thiomorpholinyl và tương tự.

“Nhóm C_{1-6} alkyl” của “nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý” và “nhóm vòng có 5 hoặc 6 cạnh” của “nhóm vòng 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý” đối với R^1 mỗi nhóm tùy ý có từ 1 đến 5 (ưu tiên là từ 1 đến 3) phần tử thế ở (các) vị trí có thể thế được. Các ví dụ về phần tử thế bao gồm nhóm phần tử thế A được nêu ở trên. Khi số lượng của các phần tử thế là nhiều, các phần tử thế tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

R^1 được ưu tiên là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý,
- (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý,
- (3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý,
- (4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý, hoặc
- (5) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý.

R^1 được ưu tiên hơn là:

- (1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl), nhóm dị vòng

không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) hoặc nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl), mỗi nhóm trong số này được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(ii) nhóm xyano,

(iii) nhóm hydroxy,

(iv) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và

(v) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimethylpropyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ưu tiên là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl).

R¹ được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy,

(ii) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và

(iii) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimethylpropyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl).

R^1 còn được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy,

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và

(iii) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),

(3) nhóm tetrahydropyranyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl.

Theo phương án khác, R^1 được ưu tiên hơn là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl), nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) hoặc nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl), mỗi nhóm trong số này được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(ii) nhóm xyano, và

(iii) nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ưu tiên là nhóm dị vòng

không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl).

Theo phương án này, R¹ được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl).

Theo phương án này, R¹ còn được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm tetrahydropyranyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl.

Theo phương án khác, R¹ được ưu tiên là:

- (1) nhóm phenyl được thể tùy ý,
- (2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl được thể tùy ý,
- (3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý, hoặc
- (4) nhóm C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý.

Theo phương án này, R¹ được ưu tiên hơn là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl), mỗi nhóm trong số này được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (ii) nhóm xyano, và
- (iii) nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy, và
- (ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (ưu tiên là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl).

Theo phương án này, R¹ được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
- (ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy, và
- (ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl).

Theo phương án này, R¹ còn được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm tetrahydropyranyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl.

Theo phương án khác, R¹ còn được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy.

Theo phương án này, R¹ thậm chí được ưu tiên hơn là:

(1) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) được thế bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy.

Theo phương án này, R¹ được đặc biệt ưu tiên là:

(1) nhóm xyclohexyl được thế bởi một nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm tetrahydropyranyl được thế bởi một nhóm hydroxy.

R² và R³ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý, nhóm C₁₋₆ alkoxy được thế tùy ý hoặc nhóm C₃₋₆ xycloalkyl được thế tùy ý.

Các ví dụ về “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl” của “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl được thế tùy ý” đối với R² hoặc R³ bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl và xyclohexyl.

“Nhóm C₁₋₆ alkyl” của “nhóm C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý”, “nhóm C₁₋₆

alkoxy” của “nhóm C₁₋₆ alkoxy được thể tùy ý” và “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl” của “nhóm C₃₋₆ xycloalkyl được thể tùy ý” đối với R² hoặc R³ mỗi nhóm tùy ý có từ 1 đến 5 (ưu tiên là từ 1 đến 3) phần tử thể ở (các) vị trí có thể thể được. Các ví dụ về phần tử thể bao gồm nhóm phần tử thể A được nêu ở trên. Khi số lượng của các phần tử thể là nhiều, các phần tử thể tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

R² được ưu tiên là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý (ví dụ, metyl).

R² được ưu tiên hơn là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

R² được ưu tiên hơn nữa là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

R³ được ưu tiên là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkyl được thể tùy ý (ví dụ, metyl, etyl),
- (5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc
- (6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

R³ được ưu tiên hơn là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

R³ được ưu tiên hơn nữa là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl).

R³ được đặc biệt ưu tiên là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

R⁴ là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C₁₋₆ alkyl được thế tùy ý, nhóm C₁₋₆ alkoxy được thế tùy ý, nhóm carbamoyl được thế tùy ý hoặc nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế tùy ý.

Các ví dụ về “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh” của “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế tùy ý” đối với R⁴ bao gồm nhóm phenyl, nhóm C₃₋₈ xycloalkyl, nhóm C₃₋₈ xycloalkenyl, nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh, nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh và tương tự, và nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh là được ưu tiên.

Các ví dụ về “nhóm C₃₋₈ xycloalkyl” được lấy làm ví dụ là “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh” được nêu ở trên bao gồm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclooctyl, bixyclo[2.2.1]heptyl, bixyclo[2.2.2]octyl, bixyclo[3.2.1]octyl và tương tự.

Các ví dụ về “nhóm C₃₋₈ xycloalkenyl” được lấy làm ví dụ là “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh” được nêu ở trên bao gồm xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, xyclohexenyl, xycloheptenyl và xyclooctenyl.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh” được lấy làm ví dụ là “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh” được nêu ở trên bao gồm nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm các nhóm được lấy làm ví dụ là “nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh”,

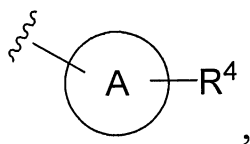
trong số các ví dụ ưu tiên được nêu ở trên về “nhóm dị vòng thơm”.

Các ví dụ về “nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh” được lấy làm ví dụ là “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh” được nêu ở trên bao gồm nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh chứa, là nguyên tử cấu thành vòng ngoài nguyên tử cacbon, từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được lựa chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm các nhóm được lấy làm ví dụ là “nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh”, trong số các ví dụ ưu tiên được nêu ở trên về “nhóm dị vòng không thơm”.

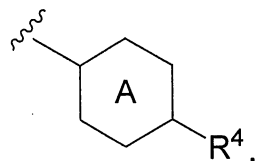
“Nhóm C_{1-6} alkyl” của “nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý”, “nhóm C_{1-6} alkoxy” của “nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý” và “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh” của “nhóm vòng có từ 3 đến 8 cạnh được thế tùy ý” đối với R^4 mỗi nhóm tùy ý có từ 1 đến 5 (ưu tiên là từ 1 đến 3) phần tử thế ở (các) vị trí có thể thế được. Các ví dụ về phần tử thế bao gồm nhóm phần tử thế A được nêu ở trên. Khi số lượng của các phần tử thế là nhiều, các phần tử thế tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

R^4 được ưu tiên là được liên kết với nguyên tử cacbon ở vị trí p (vị trí 4) trong “vòng thơm có 6 cạnh” của “vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý” đối với vòng A (tức là, ở vị trí p (vị trí 4) liên quan đến vị trí liên kết của oxoisindolinylmethyl trong công thức (I)).

Tức là, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



R^4 được ưu tiên là:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,

- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy được thế tùy ý,
- (5) nhóm carbamoyl được thế tùy ý, hoặc
- (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý.

R⁴ được ưu tiên hơn là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl),
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, isopropoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm carbamoyl,
- (6) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc
- (7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl, pyridazinyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

R⁴ được ưu tiên hơn nữa là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl),
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, isopropoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm carbamoyl,
- (6) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),
- (7) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),
- (8) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),
- (9) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl), hoặc
- (10) nhóm pyridazinyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

Theo phương án khác, R⁴ được ưu tiên hơn là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl),
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm carbamoyl,
- (6) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc
- (7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl, pyridazinyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl).

Theo phương án này, R⁴ được ưu tiên hơn nữa là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl),
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm carbamoyl,
- (6) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),
- (7) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl),
- (8) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl),
- (9) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl), hoặc
- (10) nhóm pyridazinyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl).

Theo phương án khác, R⁴ được ưu tiên hơn là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl),
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc
- (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl).

Theo phương án này, R^4 được ưu tiên hơn nữa là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),
- (6) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (7) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), hoặc
- (8) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl).

Theo phương án khác, R^4 được ưu tiên hơn nữa là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc
- (3) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl).

R^4 đặc biệt được ưu tiên là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc
- (3) nhóm pyrazolyl.

Vòng A là vòng thơm có 6 cạnh tùy ý được thế nữa.

Các ví dụ về “vòng thơm có 6 cạnh” của “vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý” đối với vòng A bao gồm vòng benzen, vòng pyridin, vòng pyridazin, vòng pyrimidin, vòng pyrazin, vòng triazin và tương tự, vòng benzen và vòng pyridin là được ưu tiên.

“Vòng thơm có 6 cạnh” của “vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý” đối với vòng A tùy ý có từ 1 đến 4 (ưu tiên là từ 1 đến 3) phần tử thế, ngoài R^4 , ở (các) vị trí có thể thế được. Các ví dụ về phần tử thế bao gồm Nhóm phần tử thế A được nêu ở trên. Khi số lượng của các phần tử thế là nhiều, các phần tử thế tương ứng có thể giống nhau hoặc khác nhau.

Vòng A được ưu tiên là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),
- (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (d) nhóm xyano,
- (e) nhóm carbamoyl,
- (f) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), và
- (g) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (ưu tiên là nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh) (ví dụ, pyrazolyl, triazolyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

Vòng A được ưu tiên hơn là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R⁴, được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),
- (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (d) nhóm xyano,
- (e) nhóm carbamoyl,
- (f) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),
- (g) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl), và
- (h) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl).

Vòng A được ưu tiên hơn nữa là:

(1) vòng benzen còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R⁴, được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),
- (c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (d) nhóm xyano,
- (e) nhóm carbamoyl,

- (f) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),
- (g) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl),
và
- (h) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl),
hoặc

(2) vòng pyridin.

Theo phương án khác, vòng A được ưu tiên là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl),
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (d) nhóm xyano,
- (e) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), và
- (f) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (được ưu tiên là nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh) (ví dụ, pyrazolyl).

Theo phương án này, vòng A được ưu tiên hơn là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (c) nhóm xyano,
- (d) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), và
- (e) nhóm dị vòng thơm có từ 5 đến 14 cạnh (được ưu tiên là nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh) (ví dụ, pyrazolyl).

Theo phương án này, vòng A được ưu tiên hơn nữa là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),

- (c) nhóm xyano,
- (d) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), và
- (e) nhóm pyrazolyl.

Theo phương án này, vòng A còn được ưu tiên hơn nữa là:

(1) vòng benzen còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),
- (c) nhóm xyano,
- (d) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), và
- (e) nhóm pyrazolyl, hoặc

(2) vòng pyridin.

Theo phương án khác, vòng A được ưu tiên là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl), và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Theo phương án này, vòng A được ưu tiên hơn là:

(1) vòng benzen còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl), và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) vòng pyridin.

Theo phương án khác, vòng A được ưu tiên là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Theo phương án này, vòng A được ưu tiên hơn là

(1) vòng benzen còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) vòng pyridin.

Vòng A được đặc biệt ưu tiên là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này là không được thế, ngoài R^4 .

Các ví dụ được ưu tiên về hợp chất (I) bao gồm các hợp chất dưới đây.

Hợp chất A-1

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý,

(3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý, hoặc

(5) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, methyl);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, methyl, etyl),

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thể tùy ý,

(5) nhóm carbamoyl được thể tùy ý, hoặc

(6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý; và

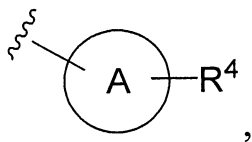
vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

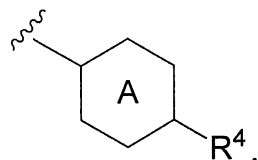
(b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Trong hợp chất A-1, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất A-2

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl), nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) hoặc nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl), mỗi nhóm trong số này

được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (ii) nhóm xyano,
- (iii) nhóm hydroxy,
- (iv) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và
- (v) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimethylpropyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy, và
- (ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (được ưu tiên là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R² là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc
- (6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R⁴ là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl),
- (4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, isopropoxy) được thể tùy ý bởi 1 đến 3

nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc

(7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl, pyridazinyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl); và

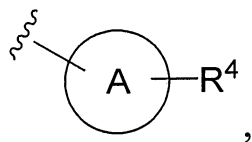
vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

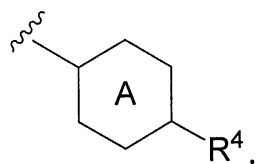
(b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl), và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Trong hợp chất A-2, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất A-3

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy,

- (ii) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và
- (iii) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy),

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R⁴ là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, etyl),

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, isopropoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc

(7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl, pyridazinyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl); và

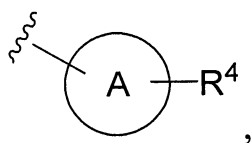
vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

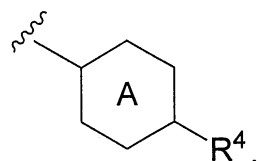
(b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl), và

(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Trong hợp chất A-3, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất A-4

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy,

(ii) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và

(iii) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy),

(3) nhóm tetrahydropyranyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimethylpropyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl;

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl),

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy, isopropoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),

(7) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(8) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(9) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), hoặc

(10) nhóm pyridazinyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);
và

vòng A là:

(1) vòng benzen còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

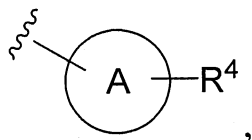
(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), và

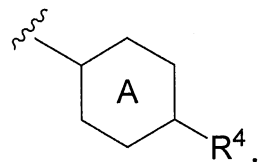
(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) vòng pyridin.

Trong hợp chất A-4, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất B-1

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl), nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) hoặc nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl), mỗi nhóm trong số này được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(ii) nhóm xyano, và

(iii) nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, isobutyl, 1,2-dimethylpropyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (được ưu tiên là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl);

R³ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R⁴ là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl, ethyl),

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm carbamoyl,

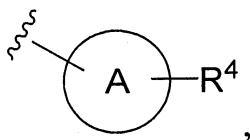
(6) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc

(7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl, pyridazinyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, methyl); và

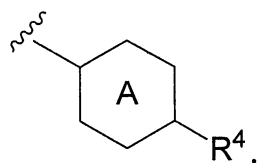
vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

- (a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Trong hợp chất B-1, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất B-2

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
- (ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyridyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, methoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} cycloalkyl (ví dụ, cyclopropyl);

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl, ethyl),

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, methoxy, ethoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc

(7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl, pyridazinyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl); và

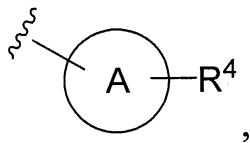
vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

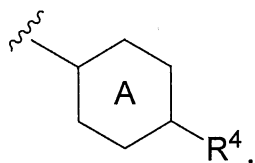
(b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl), và

(c) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy).

Trong hợp chất B-2, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất B-3

Hợp chất (I) trong đó

R¹ là:

(1) nhóm phenyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm tetrahydropyranyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm pyridyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc

(5) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl, 1,2-dimetylpropyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl;

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl),

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy, etoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),

(7) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(8) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(9) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), hoặc

(10) nhóm pyridazinyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);
và

vòng A là:

(1) vòng benzen còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

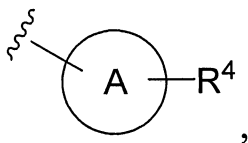
(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(b) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl), và

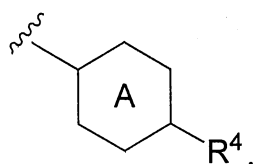
(c) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) vòng pyridin.

Trong hợp chất B-3, cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) được ưu tiên là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất C-1

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

- (1) nhóm phenyl được thể tùy ý,
- (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thể tùy ý,
- (3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý, hoặc
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl được thể tùy ý;

R^2 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl được thể tùy ý (ví dụ, methyl);

R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl được thể tùy ý (ví dụ, methyl),
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc
- (6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý,
- (5) nhóm carbamoyl được thế tùy ý, hoặc
- (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phân tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Hợp chất Ca-1

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý,
- (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý,
- (3) nhóm dị vòng không thơm có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý, hoặc
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý;

R^2 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo), hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, methyl);

R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý (ví dụ, methyl),
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thể tùy ý,

(5) nhóm carbamoyl được thể tùy ý, hoặc

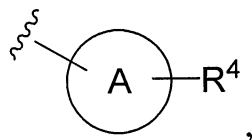
(6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý;

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

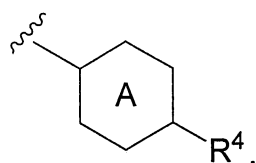
(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy); và

cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất C-2

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl), mỗi nhóm trong số này được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(ii) nhóm xyano, và

(iii) nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (được ưu tiên là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R⁴ là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc

(6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl); và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể, ngoài R⁴, được lựa chọn từ:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Hợp chất Ca-2

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) hoặc nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl), mỗi nhóm trong số này được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(ii) nhóm xyano, và

(iii) nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm có từ 3 đến 14 cạnh (được ưu tiên là nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh) (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo),

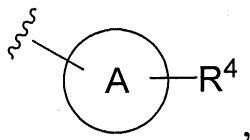
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, metylcarbamoyl), hoặc
- (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

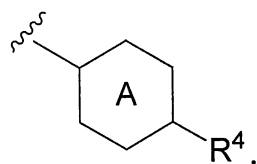
(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy); và

cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất C-3

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:
 - (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (ii) nhóm xyano,
- (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R⁴ là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc

(6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl); và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể, ngoài R⁴, được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy).

Hợp chất Ca-3

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có từ 3 đến 8 cạnh (ví dụ, tetrahydrofuryl);

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

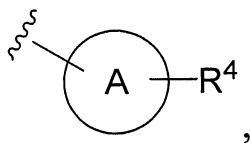
- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl), hoặc
- (6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl, pyridyl, triazolyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh (ví dụ, vòng benzen, vòng pyridin) còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ

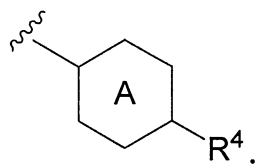
(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy); và

cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất C-4

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:
 - (i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và
 - (ii) nhóm xyano,
- (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,
- (3) nhóm tetrahydropyranyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl;

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R⁴ là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(4) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy) được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm mono- hoặc di-C₁₋₆ alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),

(6) nhóm pyrazolyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),

(7) nhóm pyridyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl), hoặc

(8) nhóm triazolyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl); và

vòng A là:

(1) vòng benzen còn được thể tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thể, ngoài R⁴, được lựa chọn từ:

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(b) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(2) vòng pyridin.

Hợp chất Ca-4

Hợp chất (I) trong đó

R¹ là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C₅₋₆ xycloalkyl (xyclopentyl, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm tetrahydropyranyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl, isobutyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm tetrahydrofuryl;

R² là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo, nguyên tử flo), hoặc

(3) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử clo),

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),

(5) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(6) nhóm C₃₋₆ xycloalkyl (ví dụ, xyclopropyl);

R^4 là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo, nguyên tử clo),
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl),
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo),
- (5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl (ví dụ, methylcarbamoyl),
- (6) nhóm pyrazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl),
- (7) nhóm pyridyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl), hoặc
- (8) nhóm triazolyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, methyl);

vòng A là:

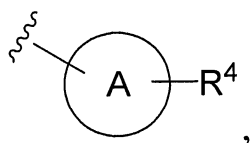
- (1) vòng benzen còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ

(a) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và

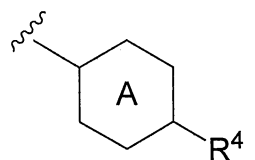
(b) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

- (2) vòng pyridin; và

cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất D-1

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

- (1) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy;

R^2 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^4 là:

(1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

(3) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl); và

vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này là không được thế, ngoài R^4 .

Hợp chất Da-1

Hợp chất (I) trong đó

R^1 là:

(1) nhóm C_{5-6} xycloalkyl (ví dụ, xyclohexyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(2) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, tetrahydropyranyl) được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy;

R^2 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^4 là:

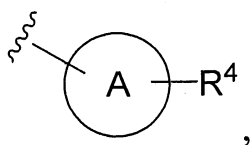
(1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

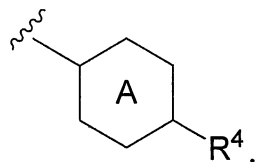
(3) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh (ví dụ, pyrazolyl);

vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này là không được thế, ngoài R^4 ; và

cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất D-2

Hợp chất (I) trong đó

R¹ là:

- (1) nhóm xyclohexyl được thế bởi một nhóm hydroxy, hoặc
- (2) nhóm tetrahydropyranyl được thế bởi một nhóm hydroxy;

R² là:

- (1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc
- (2) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R³ là nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl);

R⁴ là:

- (1) nhóm C₁₋₆ alkyl (ví dụ, metyl),
- (2) nhóm C₁₋₆ alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc
- (3) nhóm pyrazolyl; và

vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này là không được thế, ngoài R⁴.

Hợp chất Da-2

Hợp chất (I) trong đó

R¹ là:

- (1) nhóm xyclohexyl được thế bởi một nhóm hydroxy, hoặc
- (2) nhóm tetrahydropyranyl được thế bởi một nhóm hydroxy;

R^2 là:

(1) nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl);

R^4 là:

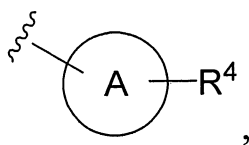
(1) nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl),

(2) nhóm C_{1-6} alkoxy (ví dụ, metoxy), hoặc

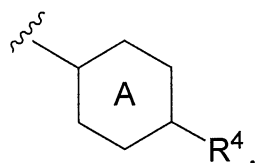
(3) nhóm pyrazolyl;

vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số này là không được thế, ngoài R^4 ; và

cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



Hợp chất E

2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc muối của nó

4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc muối của nó

2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on, hoặc muối của nó

Khi hợp chất (I) là ở dạng muối, các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối với bazơ vô cơ, muối ammoni, các muối với bazơ hữu cơ, các muối với axit vô cơ, các muối với axit hữu cơ, các muối với axit amin axit hoặc bazơ, và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về muối với bazơ vô cơ bao gồm các muối kim loại kiềm như là muối natri, muối kali và tương tự; các muối kim loại kiềm thổ như là muối canxi, muối magie, muối bari và tương tự; muối nhôm, và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về muối với bazơ hữu cơ bao gồm các muối với trimetylamin, trietylamin, pyridin, picolin, etanolamin, dietanolamin, trietanolamin, dicyclohexylamin, N,N'-dibenzyletylendiamin và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit vô cơ bao gồm các muối với axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit hữu cơ bao gồm các muối với axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic, axit fumaric, axit oxalic, axit tatric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit malic, axit metansulfonic, axit benzensulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit amin bazơ bao gồm các muối với arginin, lysin, ornithin và tương tự.

Các ví dụ được ưu tiên về muối với axit amin axit bao gồm các muối với axit aspartic, axit glutamic và tương tự.

Trong số các muối này, muối được dụng là được được ưu tiên. Khi hợp chất có nhóm chức bazơ, các ví dụ được ưu tiên về muối được dụng bao gồm các muối với axit vô cơ như là axit clohydric, axit bromhydric, axit nitric, axit sulfuric, axit phosphoric và tương tự, và các muối với axit hữu cơ như là axit axetic, axit phtalic, axit fumaric, axit oxalic, axit tatric, axit maleic, axit xitric, axit succinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và tương tự. Ngoài ra, khi hợp chất có nhóm chức axit, các ví dụ về chúng bao gồm các muối vô cơ như là các muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri, muối kali v.v.), các muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magie, muối bari v.v.) và tương tự, muối amoni và tương tự.

Hợp chất (I) có thể là tinh thể, và cả tinh thể đơn và các hỗn hợp tinh thể được bao hàm trong hợp chất (I).

Hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể được dụng. Ở đây, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể nghĩa là chất kết tinh gồm có hai chất cụ thể hoặc nhiều hơn mà là các chất rắn ở nhiệt độ trong phòng, mỗi chất có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ, cấu tạo, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy, độ hút ẩm, độ hòa tan, độ ổn định v.v.). Đồng tinh thể và muối đồng tinh thể có thể được sản xuất bằng phương pháp đồng kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) bao hàm các solvat (ví dụ, hydrat) và không phải các solvat trong phạm vi của nó. Hợp chất (I) có thể là hợp chất được đánh dấu hoặc được thể bằng chất đồng vị (ví dụ, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{35}S , ^{125}I). Hợp chất được đánh dấu hoặc được thể bởi chất đồng vị có thể được sử dụng, chẳng hạn, làm chất mang sử dụng cho phương pháp chụp cắt lớp bức xạ pozitron (Positron Emission Tomography-PET) (chất mang PET), và là hữu ích trong lĩnh vực chuẩn đoán y học và tương tự.

Khi hợp chất (I) của sáng chế có tâm bất đối xứng, các chất đồng phân như là chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang và tương tự có thể có. Các chất đồng phân như vậy và hỗn hợp của chúng tất cả được bao hàm trong phạm vi sáng chế. Khi chất đồng phân được tạo ra do cấu hình riêng hoặc sự hỗn biến, các chất đồng phân như vậy và hỗn hợp của chúng tất cả được bao hàm trong hợp chất (I) của sáng chế.

Các phương pháp sản xuất hợp chất của sáng chế được giải thích dưới đây.

Hợp chất nguyên liệu thô và chất phản ứng được sử dụng và hợp chất thu được trong mỗi bước trong phương pháp sản xuất dưới đây mỗi loại có thể ở dạng muối, và các ví dụ về muối như vậy bao gồm các muối tương tự với các muối của hợp chất của sáng chế và tương tự.

Khi hợp chất thu được trong mỗi bước là dạng tự do, nó có thể được chuyển hóa thành muối mục tiêu theo phương pháp đã biết. Khi hợp chất thu được trong mỗi bước là muối, nó có thể được chuyển hóa thành dạng tự do mục tiêu hoặc muối khác theo phương pháp đã biết.

Hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được sử dụng trực tiếp là hỗn hợp phản ứng hoặc là sản phẩm thô cho phản ứng tiếp theo. Theo cách khác, hợp chất thu được trong mỗi bước có thể được tách và được tinh chế từ hỗn hợp phản ứng theo phương pháp đã biết, chẳng hạn, tách nghĩa là cô đặc, kết tinh, tái kết tinh, chưng cất, chiết bằng dung môi, chưng cất phân đoạn, sắc ký cột và tương tự.

Khi hợp chất nguyên liệu thô và chất phản ứng được sử dụng trong mỗi bước là có sẵn trên thị trường, sản phẩm có sẵn trên thị trường cũng có thể được sử dụng trực tiếp.

Trong phản ứng trong mỗi bước, khi thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, thời gian thường là từ 1 phút đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 10 phút đến 8 giờ, trừ phi được nêu rõ theo cách khác.

Trong phản ứng trong mỗi bước, khi nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nhiệt độ thường là từ -78°C đến 300°C , được ưu tiên là từ -78°C đến 150°C , trừ phi được nêu rõ theo cách khác.

Trong phản ứng trong mỗi bước, khi áp suất thay đổi phụ thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, áp suất thường là từ 1 atm đến 20 atm, được ưu tiên là từ 1 atm đến 3 atm, trừ phi được nêu rõ theo cách khác.

Thiết bị tổng hợp vi sóng như là Initiator (thiết bị khơi mào) được sản xuất bởi Biotage và tương tự có thể được sử dụng cho phản ứng trong mỗi bước. Khi nhiệt độ phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, nhiệt độ thường là từ nhiệt độ trong phòng đến 300°C , được ưu tiên là từ 50°C đến 250°C , trừ phi được nêu rõ theo cách khác. Khi thời gian phản ứng thay đổi phụ thuộc vào loại chất phản ứng và dung môi được sử dụng, thời gian thường là từ 1 phút đến 48 giờ, được ưu tiên là từ 1 phút đến 8 giờ, trừ phi được nêu rõ theo cách khác.

Trong phản ứng trong mỗi bước, chất phản ứng được sử dụng với lượng là 0,5 đương lượng đến 20 đương lượng, được ưu tiên là từ 0,8 đương lượng đến 5 đương lượng, so với chất nền, trừ phi được nêu rõ theo cách khác. Khi chất phản ứng được sử dụng là chất xúc tác, chất phản ứng được sử dụng với lượng là từ 0,001 đương lượng đến 1 đương lượng, được ưu tiên là từ 0,01 đương lượng đến 0,2 đương lượng, so với chất nền. Khi chất phản ứng được sử dụng là dung môi phản ứng, chất phản ứng được sử dụng theo lượng dung môi.

Trừ phi được nêu rõ theo cách khác, phản ứng trong mỗi bước được thực hiện mà không có dung môi, hoặc bằng cách hòa tan hoặc tạo huyền phù hợp chất nguyên liệu thô trong dung môi thích hợp. Các ví dụ về dung môi bao gồm các dung môi được mô tả trong các Ví dụ và các dung môi dưới đây.

các rượu: metanol, etanol, rượu tert-butyl, 2-metoxyetanol và tương tự;

các ete: diethyl ete, diphenyl ete, tetrahydrofuran, 1,2-dimetoxyetan và tương tự;

các hydrocacbon thơm: clobenzen, toluen, xylen và tương tự;

các hydrocacbon bão hòa: xyclohexan, hexan và tương tự;

các amit: N,N-dimetylformamit, N-metylpyrrolidon và tương tự;

các hydrocacbon được halogen hóa: diclometan, cabon tetraclorea và tương tự;

các nitril: axetonitril và tương tự;

các sulfoxit: dimetyl sulfoxit và tương tự;

các bazơ hữu cơ thơm: pyridin và tương tự;

các anhydrit: axetic anhydrit và tương tự;

các axit hữu cơ: axit formic, axit axetic, axit trifloaxetic và tương tự;

các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric và tương tự;

các este: etyl axetat và tương tự;

các keton: axeton, metyl etyl keton và tương tự;

nước.

Dung môi được nêu ở trên có thể được sử dụng ở dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều loại theo tỷ lệ thích hợp.

Khi bazơ được sử dụng cho phản ứng trong mỗi bước, các ví dụ về chúng bao gồm các bazơ được mô tả trong các Ví dụ và các bazơ dưới đây.

các bazơ vô cơ: natri hydroxit, magie hydroxit và tương tự;

các muối bazơ: natri carbonat, canxi carbonat, natri hydro carbonat và tương tự;

các bazơ hữu cơ: trietylamin, dietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, N,N-dimetylanilin, 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-7-undecen, imidazol, piperidin và tương tự;

các alkoxit kim loại: natri etoxit, kali tert-butoxit và tương tự;

các hydrua kim loại kiềm: natri hydrua và tương tự;

các kim loại amit: natri amit, lithi diisopropylamit, lithi hexametyldisilazit và tương tự;

các lithi hữu cơ: n-butyllithi và tương tự.

Khi axit hoặc chất xúc tác axit được sử dụng cho phản ứng trong mỗi bước, các ví dụ về chúng bao gồm các loại được mô tả trong các Ví dụ và các axit và các chất xúc tác axit dưới đây.

các axit vô cơ: axit clohydric, axit sulfuric, axit nitric, axit bromhydric, axit phosphoric và tương tự;

các axit hữu cơ: axit axetic, axit trifloaxetic, axit xitric, axit p-toluensulfonic, axit 10-camphorsulfonic và tương tự;

axit Lewis: phức chất bo triflorua dietyl ete, kẽm iodua, nhôm clorua khan, kẽm

clorua khan, sắt clorua khan và tương tự.

Trừ phi được nêu rõ theo cách khác, phản ứng trong mỗi bước được thực hiện theo phương pháp đã biết, chẳng hạn, phương pháp được mô tả trong các tài liệu Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L. F. Tietze, Th. Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc); Modern Organic Synthesis in Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (được dịch bởi Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, hoặc tương tự, hoặc phương pháp được mô tả trong các Ví dụ.

Trong mỗi bước, bảo vệ hoặc khử bảo vệ của các nhóm chức được tiến hành theo phương pháp đã biết, chẳng hạn, các phương pháp được mô tả trong Wiley-Interscience, 2007, "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed." (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts); Thieme, 2004, "Protecting Groups 3rd Ed." (P. J. Kocienski) và tương tự, hoặc các phương pháp được mô tả trong các Ví dụ.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm hydroxyl của rượu và tương tự và nhóm phenolic hydroxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như là metoxymetyl ete, benzyl ete, t-butyldimetylsilyl ete, tetrahydropyranyl ete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carboxylat như là axetat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonat như là metansulfonat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại carbonat như là t-butyl carbonat và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carbonyl của aldehyt bao gồm các nhóm bảo vệ loại axetal như là dimetyl axetal và tương tự; các nhóm bảo vệ loại axetal vòng như là 1,3-dioxan vòng và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carbonyl của keton bao gồm các nhóm bảo vệ loại ketal như là dimetyl ketal và tương tự; các nhóm bảo vệ loại ketal vòng như là 1,3-dioxan vòng và tương tự; các nhóm bảo vệ loại oxim như là O-metyloxim và tương tự; các nhóm bảo vệ loại hydrazon như là N,N-

dimethylhydrazon và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm carboxyl bao gồm các nhóm bảo vệ loại este như là methyl este và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như là N,N-dimethylamit và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho thiol bao gồm các nhóm bảo vệ loại ete như là benzyl thioete và tương tự; các nhóm bảo vệ loại este như là thioaxetat, thiocarbonat, thiocarbamat và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về nhóm bảo vệ cho nhóm amino, và dị vòng thơm như là imidazol, pyrol, indol và tương tự bao gồm các nhóm bảo vệ loại carbamat như là benzyl carbamat, tert-butyl carbamat và tương tự; các nhóm bảo vệ loại amit như là axetamit và tương tự; các nhóm bảo vệ loại alkylamin như là N-triphenylmetylamín và tương tự; các nhóm bảo vệ loại sulfonamit như là metansulfonamit và tương tự; và tương tự.

Các nhóm bảo vệ có thể được loại bỏ bằng phương pháp đã biết, chẳng hạn, các phương pháp sử dụng axit, bazơ, các tia tử ngoại, hydrazin, phenylhydrazin, natri N-metyldithiocarbamat, tetrabutylamoni florua, paladi axetat, trialkylsilyl halogenua (ví dụ, trimetylsilyl iodua, trimetylsilyl bromua), các phương pháp khử và tương tự.

Khi phản ứng khử được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm các kim loại hydrua như là lithi nhôm hydrua, natri triaxetoxibohydrua, natri xyanobohydrua, diisobutyl nhôm hydrua (DIBAL-H), natri bohhydrua, tetrametylamoni triaxetoxibohydrua và tương tự; các boran như là phức chất boran tetrahydrofuran và tương tự; niken Raney; coban Raney; hydro; axit formic; trietylsilan và tương tự. Khi liên kết đôi hoặc liên kết ba cacbon-cacbon được khử, phương pháp sử dụng chất xúc tác như là paladi-carbon, chất xúc tác của Lindlar và tương tự có thể được sử dụng.

Khi phản ứng oxi hóa được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất oxi hóa được sử dụng bao gồm các peroxit như là axit m-cloperbenzoic (mCPBA), hydro peroxit, t-butylhydroperoxit và tương tự; các perclorat như là tetrabutylamoni perclorat và tương tự; các clorat như là natri clorat và tương tự; các clorit như là natri clorit và tương tự; các axit periodic như là natri periodat và tương tự; các chất phản ứng iot siêu hóa trị như là iodosylbenzen và tương tự; các chất phản ứng chứa mangan như là mangan dioxit, kali permanganat và tương tự; các chì như là chì tetraaxetat và tương tự; các chất phản ứng chứa crom như là pyridini

clocromat (PCC), pyridini dichromat (PDC), chất phản ứng Jones và tương tự; các hợp chất halogen như là N-bromosuccinimide (NBS) và tương tự; oxy; ozon; phức chất lưu huỳnh trioxit-pyridin; osimi tetroxit; seleni dioxit; 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) và tương tự.

Khi phản ứng đóng vòng gốc được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất khơi mào gốc được sử dụng bao gồm các hợp chất azo như là azobisisobutyronitril (AIBN) và tương tự; các chất khơi mào gốc hòa tan trong nước như là axit 4-4'-azobis-4-xyanopentanoic (ACPA) và tương tự; triethylboron với sự có mặt của không khí hoặc oxy; benzoyl peroxit và tương tự. Các ví dụ về chất phản ứng gốc được sử dụng bao gồm tributylstannan, tris(trimethylsilyl)silan, 1,1,2,2-tetraphenyldisilan, diphenylsilan, samari iodua và tương tự.

Khi phản ứng Wittig được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng Wittig được sử dụng bao gồm các alkyliden phosphoran và tương tự. Các alkyliden phosphoran có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, chẳng hạn, bằng cách cho muối phosphoni phản ứng với bazơ mạnh.

Khi phản ứng Horner-Emmons được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các phosphonoaxetat như là metyl dimethylphosphonoaxetat, etyl diethylphosphonoaxetat và tương tự; và các bazơ như là các hydrua kim loại kiềm, các lithi hữu cơ và tương tự.

Khi phản ứng Friedel-Crafts được thực hiện trong mỗi bước, sự kết hợp axit Lewis và axit clorua hoặc sự kết hợp của axit Lewis và chất alkyl hóa (ví dụ, alkyl halogenua, rượu, olefin v.v..) được sử dụng làm chất phản ứng. Theo cách khác, axit hữu cơ hoặc axit vô cơ cũng có thể được sử dụng thay cho axit Lewis, và anhydrit như là axetic anhydrit và tương tự cũng có thể được sử dụng thay cho axit clorua.

Khi phản ứng thế ái nhân thơm được thực hiện trong mỗi bước, ái nhân (ví dụ, amin, imidazol v.v..) và bazơ (ví dụ, muối bazơ, bazơ hữu cơ v.v..) được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng cộng ái nhân bởi carbo anion, phản ứng cộng ở vị trí 1,4 ái nhân (phản ứng cộng Michael) bởi carbo anion hoặc phản ứng thay thế ái nhân bởi carbo anion được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về bazơ được sử dụng để sinh carbo anion bao gồm các lithi hữu cơ, các alkoxit kim loại, các bazơ vô cơ, các bazơ hữu cơ và tương tự.

Khi chất phản ứng Grignard được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về

chất phản ứng Grignard được sử dụng bao gồm các arylmagie halogenua như là phenylmagie bromua và tương tự; và các alkylmagie halogenua như là metylmagie bromua và tương tự. Chất phản ứng Grignard có thể được điều chế theo phương pháp đã biết, chẳng hạn, bằng cách cho alkyl halogenua hoặc aryl halogenua phản ứng với kim loại magie trong ete hoặc tetrahydrofuran là dung môi.

Khi phản ứng ngưng tụ Knoevenagel được thực hiện trong mỗi bước, hợp chất có nhóm metylen được hoạt hóa với hai nhóm hút electron (ví dụ, axit malonic, diethyl malonat, malononitril v.v..) và bazơ (ví dụ, bazơ hữu cơ, alkoxit kim loại, bazơ vô cơ) được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng Vilsmeier-Haack được thực hiện trong mỗi bước, phosphoryl clorua và dẫn xuất amit (ví dụ, N,N-dimetylformamit v.v..) được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng azit hóa của rượu, alkyl halogenua hoặc sulfonat được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất azit hóa được sử dụng bao gồm diphenylphosphorylazit (DPPA), trimetylsilylazit, natri azit và tương tự. Chẳng hạn, đối với phản ứng azit hóa của rượu, phương pháp sử dụng diphenylphosphorylazit và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), phương pháp sử dụng trimetylsilylazit và axit Lewis, và tương tự được sử dụng.

Khi phản ứng amin hóa khử được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất khử được sử dụng bao gồm natri triaxetoxibohydrua, natri xyanobohydrua, hydro, axit formic và tương tự. Khi chất nền là hợp chất amin, các ví dụ về hợp chất carbonyl được sử dụng bao gồm paraformaldehyt, các aldehyt như là axetaldehyt và tương tự, và các keton như là xyclohexanon và tương tự. Khi chất nền là hợp chất carbonyl, các ví dụ về amin được sử dụng bao gồm amoniac, các amin bậc nhất như là metylamin và tương tự; các amin bậc hai như là dimetylamin và tương tự, và tương tự.

Khi phản ứng Mitsunobu được thực hiện trong mỗi bước, azodicarboxylat (ví dụ, diethyl azodicarboxylat (DEAD), diisopropyl azodicarboxylat (DIAD) v.v..) và triphenylphosphin được sử dụng làm chất phản ứng.

Khi phản ứng este hóa, phản ứng amit hóa hoặc phản ứng ure hóa được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các axyl halogenua như là các axit clorua, các axit bromua và tương tự; axit carboxylic hoạt hóa như là các anhydrit, các este hoạt hóa, các sulfat và tương tự. Các ví dụ về chất hoạt hóa của axit carboxylic bao gồm các chất ngưng tụ carbodiimit như là 1-

ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (WSCD) và tương tự; các chất ngưng tụ triazin như là 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin-2-yl)-4-methylmorpholine chloride n-hydrate (DMT-MM) và tương tự; các chất ngưng tụ carbonate như là 1,1'-carbonyldiimidazole (CDI) và tương tự; diphenylphosphoryl azide (DPPA); muối benzotriazol-1-yloxy-trisdimethylaminophosphonium (chất phản ứng BOP); 2-chloro-1-methyl-pyridinium iodide (chất phản ứng Mukaiyama); thionyl chloride; các alkyl haloformate thấp như là ethyl chloroformate và tương tự; O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium hexafluorophosphate (HATU); axit sulfuric; các dạng kết hợp của chúng và tương tự. Khi chất ngưng tụ carbodiimide được sử dụng, chất phụ gia như là 1-hydroxybenzotriazole (HOBt), N-hydroxysuccinimide (HOSu), dimethylaminopyridine (DMAP) và tương tự có thể được bổ sung vào hệ phản ứng.

Khi phản ứng liên hợp được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất xúc tác kim loại được sử dụng bao gồm các hợp chất paladi như là paladi(II) acetate, tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0), diclobis(triphenylphosphine)paladi(II), diclobis(triethylphosphine)paladi(II), tris(dibenzylidenacetone)dipaladi(0), 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene paladi(II) chloride, paladi(II) acetate và tương tự; các hợp chất niken như là tetrakis(triphenylphosphine)niken(0) và tương tự; các hợp chất rodi như là tris(triphenylphosphine)rodi(III) chloride và tương tự; các hợp chất coban; các hợp chất đồng như là đồng oxide, đồng(I) iodide và tương tự; các hợp chất platin và tương tự. Ngoài ra, bazơ có thể được bổ sung vào hệ phản ứng, và các ví dụ về chúng bao gồm các bazơ vô cơ, các muối bazơ và tương tự.

Khi phản ứng thiocarbonyl hóa được thực hiện trong mỗi bước, phospho pentasulfua đặc trưng là được sử dụng làm chất thiocarbonyl hóa. Theo cách khác, chất phản ứng có cấu trúc 1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfua (ví dụ, 2,4-bis(4-methoxyphenyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane-2,4-disulfua (chất phản ứng Lawesson) v.v..) cũng có thể được sử dụng thay cho phospho pentasulfua.

Khi phản ứng Wohl-Ziegler được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng bao gồm N-iodosuccinimide, N-bromosuccinimide (NBS), N-chlorosuccinimide (NCS), brom, sulfonyl chloride và tương tự. Ngoài ra, phản ứng có thể được tăng tốc bằng cách đưa yếu tố khơi mào cho gốc như là nhiệt, ánh sáng, benzoyl peroxide, azobisisobutyronitrile và tương tự vào hệ phản ứng.

Khi phản ứng halogen hóa của nhóm hydroxy được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất halogen hóa được sử dụng bao gồm các axit hydrohalic và các axit halogen của các axit vô cơ, cụ thể là, axit clohydric, thionyl chloride, phospho oxychloride và tương tự để clo hóa, axit bromhydric 48% và tương tự để

brom hóa. Ngoài ra, phương pháp sản xuất alkyl halogenua bằng cách cho rượu phản ứng với triphenylphosphin và cacbon tetraclorea hoặc cacbon tetrabromua hoặc tương tự có thể được sử dụng. Theo cách khác, phương pháp sản xuất alkyl halogenua nhờ hai bước gồm chuyển rượu sang sulfonat tương ứng, và sau đó cho sulfonat phản ứng với lithi bromua, lithi clorua hoặc natri iodua cũng có thể được sử dụng.

Khi phản ứng Arbuzov được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất phản ứng được sử dụng bao gồm các alkyl halogenua như là etyl bromoacetat và tương tự; và các phosphit như là trietyl phosphit, tri(isopropyl) phosphit và tương tự.

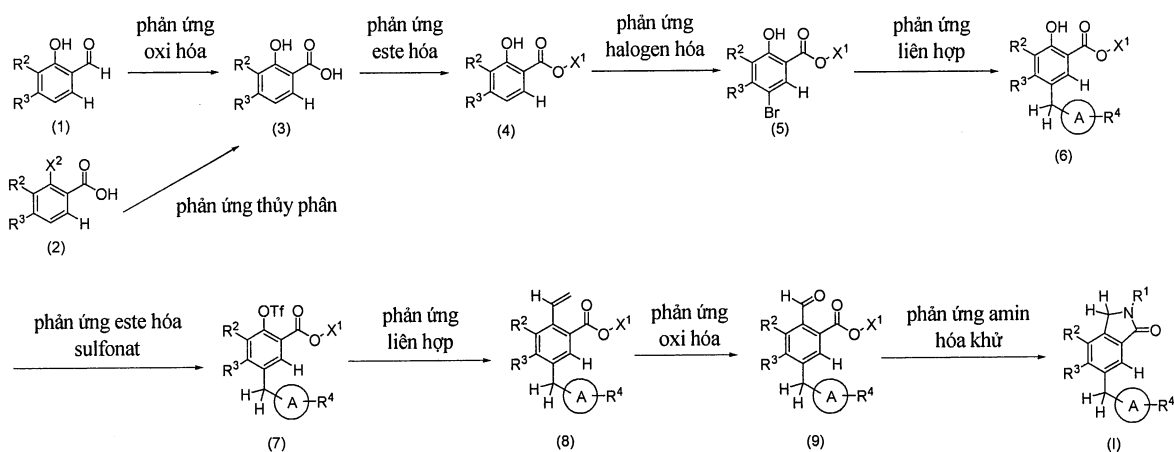
Khi phản ứng este hóa sulfonat được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất sulfonat hóa được sử dụng bao gồm metansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua, anhydrit metansulfonic, anhydrit p-toluensulfonic, N-phenylbis(triflometansulfonimit) và tương tự.

Khi phản ứng thủy phân được thực hiện trong mỗi bước, axit hoặc bazơ được sử dụng làm chất phản ứng. Đối với phản ứng thủy phân axit của t-butyl este, axit formic, trietylsilan và tương tự có thể được bổ sung để bẫy khử cation t-butyl mà được sinh ra là sản phẩm phụ.

Khi phản ứng khử nước được thực hiện trong mỗi bước, các ví dụ về chất khử nước được sử dụng bao gồm axit sulfuric, diphospho pentaoxit, phospho oxyclorua, N,N'-dixyclohexylcarbodiimit, nhôm oxit, axit polyphosphoric và tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất từ hợp chất (1) hoặc hợp chất (2) theo phương pháp dưới đây.

Sơ đồ (a)



trong đó X^1 là nhóm C_{1-6} alkyl (ví dụ, metyl, etyl), X^2 là nguyên tử halogen (ví dụ, nguyên tử flo), và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên.

Trong Sơ đồ (a), hợp chất (3) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (1) đi phản ứng oxi hóa sử dụng chất oxi hóa chứa mangan như là kali permanganat và tương tự, hoặc đưa hợp chất (2) đi phản ứng thủy phân.

Hợp chất (4) có thể được sản xuất bằng phản ứng este hóa giữa hợp chất (3) và các rượu ở các điều kiện axit bằng axit sulfuric.

Hợp chất (5) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (4) đi phản ứng halogen hóa sử dụng chất halogen hóa như là brom và tương tự.

Hợp chất (6) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (5) đi phản ứng liên hợp với sự có mặt của chất xúc tác kim loại. Phản ứng có thể là phản ứng hai bước nhờ borat. Halogenua được phản ứng với borat có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết.

Hợp chất (7) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (6) đi phản ứng este hóa sulfonat sử dụng chất sulfonat hóa.

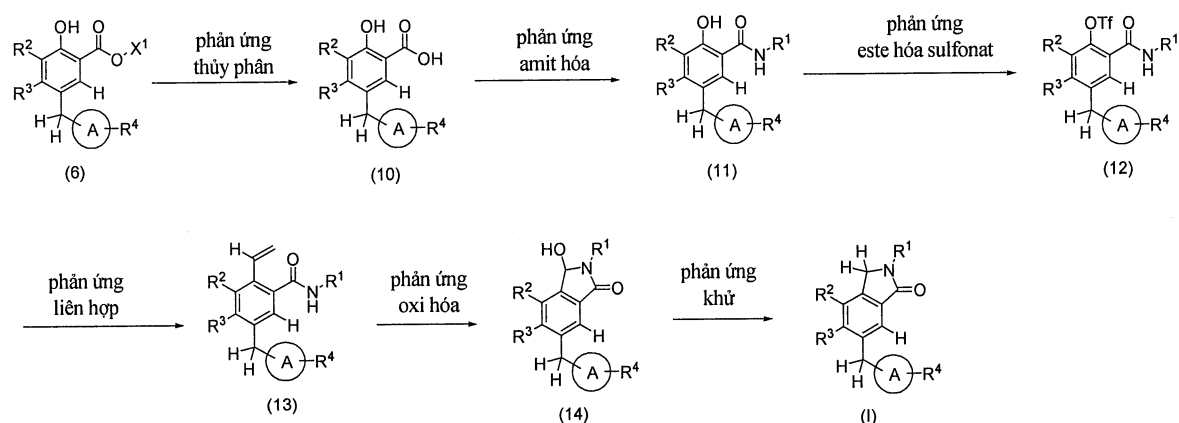
Hợp chất (8) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (7) đi phản ứng liên hợp với sự có mặt của hợp chất paladi.

Hợp chất (9) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (8) đi phản ứng oxi hóa.

Hợp chất (I) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (9) đi phản ứng amin hóa khử với amin sử dụng chất khử.

Hợp chất (I) cũng có thể được sản xuất từ hợp chất (6) theo phương pháp dưới đây.

Sơ đồ (b)



trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên.

Trong Sơ đồ (b), hợp chất (10) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (6) đi phản ứng thủy phân sử dụng axit hoặc bazơ.

Hợp chất (11) có thể được sản xuất bằng cách hoạt hóa hợp chất (10) sử dụng chất hoạt hóa của axit carboxylic, và sau đó đưa hợp chất thu được đi phản ứng amit hóa với amin.

Hợp chất (12) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (11) đi phản ứng este hóa sulfonat sử dụng chất sulfonat hóa.

Hợp chất (13) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (12) đi phản ứng liên hợp với sự có mặt của hợp chất paladi.

Hợp chất (14) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (13) đi phản ứng oxi hóa. Trong phản ứng, aldehyt thu được được tạo vòng. Các ví dụ về chất oxi hóa được sử dụng bao gồm các chất tương tự với chất oxi hóa được sử dụng trong bước sản xuất hợp chất (9) từ hợp chất (8) trong Sơ đồ (a).

Hợp chất (I) có thể được sản xuất bằng cách đưa hợp chất (14) đi phản ứng khử.

Khi hợp chất (I) có chất đồng phân dị cấu quang học, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân vùng phản ứng (regioisome) hoặc chất đồng phân quay (rotame), cũng được bao hàm trong hợp chất (I), và có thể thu được là sản phẩm đơn theo các phương pháp tổng hợp và tách đã biết. Chẳng hạn, khi hợp chất (I) chứa chất đồng phân dị cấu quang học, chất đồng phân dị cấu quang học được phân giải từ hợp chất này cũng được bao hàm trong hợp chất (I).

Chất đồng phân dị cấu quang học có thể được sản xuất theo phương pháp đã biết. Cụ thể, chất đồng phân dị cấu quang học thu được sử dụng chất trung gian tổng hợp hoạt quang, hoặc đưa sản phẩm raxemat cuối đi phân giải quang theo phương pháp thông thường.

Chẳng hạn, phương pháp phân giải quang có thể là phương pháp đã biết, như là phương pháp tái kết tinh phân đoạn, phương pháp cột phi đối xứng, phương pháp chất đồng phân không đối quang v.v..

1) Phương pháp tái kết tinh phân đoạn

Phương pháp trong đó muối với raxemat với hợp chất hoạt quang (ví dụ, axit (+)-mandelic, axit (-)-mandelic, axit (+)-tatric, axit (-)-tatric, (+)-l-

phenetylamin,

(-)-1-phenetylamin, xinchonin, (-)-xinchonidin, bruxin v.v..) được tạo ra, mà được tách bằng phương pháp tái kết tinh phân đoạn, và nếu cần, bước trung hòa để tạo ra chất đồng phân dị cấu quang học tự do.

2) Phương pháp cột không đối xứng

Phương pháp trong đó raxemat hoặc muối của nó được cấp cho cột để tách chất đồng phân dị cấu quang học (cột không đối xứng) để tách. Trong trường hợp sắc ký lỏng, chẳng hạn, hỗn hợp của các chất đồng phân quang học được cấp cho cột phi đối xứng như là ENANTIO-OVM (được sản xuất bởi Tosoh Corporation), CHIRAL series (được sản xuất bởi Daicel Corporation) và tương tự, và được khai triển bằng nước, các chất đệm khác nhau (ví dụ, chất đệm phosphat, v.v..) và các dung môi hữu cơ (ví dụ, etanol, metanol, isopropanol, axetonitril, axit trifloaxetic, dietylamin v.v.), duy nhất hoặc là dung dịch trộn lẫn của chúng để tách chất đồng phân dị cấu quang học.

3) Phương pháp chất đồng phân không đối quang

Phương pháp trong đó hỗn hợp raxemic được điều chế thành hỗn hợp chất đồng phân không đối quang bằng phản ứng hóa học với chất phản ứng hoạt quang, mà được tạo ra là chất đơn bằng biện pháp tách đặc trưng (ví dụ, phương pháp tái kết tinh phân đoạn, phương pháp sắc ký v.v..) và tương tự, và được đưa đi xử lý hóa học như là thủy phân và tương tự để loại bỏ phần chất phản ứng hoạt quang, nhờ đó chất đồng phân dị cấu quang học thu được. Chẳng hạn, khi hợp chất (I) chứa nhóm hydroxy, hoặc nhóm amino bậc một hoặc bậc hai trong phân tử, hợp chất và axit hữu cơ hoạt quang (ví dụ, MTPA [axit α -metoxy- α -(triflometyl)phenylaxetic], axit (-)-mentoxyaxetic v.v..) và tương tự được đưa đi phản ứng ngưng tụ để tạo ra các chất đồng phân không đối quang của hợp chất este hoặc hợp chất amit, tương ứng. Khi hợp chất (I) có nhóm axit carboxylic, hợp chất này và amin hoạt quang hoặc chất phản ứng rượu hoạt quang được đưa đi phản ứng ngưng tụ để tạo ra các chất đồng phân không đối quang của hợp chất amit hoặc hợp chất este, tương ứng. Chất đồng phân không đối quang được tách được chuyển hóa thành chất đồng phân dị cấu quang học của hợp chất gốc bằng thủy phân axit hoặc thủy phân bazơ.

Khi hợp chất (I) thu được là hợp chất tự do, hợp chất này có thể được chuyển hóa thành muối mục tiêu theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự. Ngược lại, khi thu được ở dạng muối, muối có thể được chuyển hóa

thành dạng tự do hoặc muối mục tiêu khác theo phương pháp đã biết hoặc phương pháp tương tự.

Hợp chất (I) có thể là tiền dược chất, và tiền dược chất của hợp chất (I) là đề cập đến hợp chất được chuyển hóa thành hợp chất (I) là kết quả của phản ứng với enzym, axit dạ dày, v.v.. ở các điều kiện sinh lý học *in vivo*, như vậy hợp chất chịu sự oxi hóa, khử, thủy phân bằng enzym v.v.. để chuyển hóa thành hợp chất (I) và hợp chất này chịu sự thủy phân và tương tự bởi axit dạ dày, v.v.. để chuyển hóa thành hợp chất (I).

Các ví dụ về tiền dược chất đối với hợp chất (I) bao gồm

hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm amino trong hợp chất (I) đi axyl hóa, alkyl hóa hoặc phosphoryl hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm amino trong hợp chất (I) đi eicosanoyl hóa, alanyl hóa, pentylaminocarbonyl hóa, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metoxycarbonyl hóa, tetrahydrofuryl hóa, pyrrolidylmetyl hóa, pivaloyloxymetyl hóa hoặc t-butyl hóa, và tương tự);

hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm hydroxy trong hợp chất (I) đi axyl hóa, alkyl hóa, phosphoryl hóa hoặc borat hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm hydroxy trong hợp chất (I) đi axetyl hóa, palmitoyl hóa, propanoyl hóa, pivaloyl hóa, succinyl hóa, fumaryl hóa, alanyl hóa hoặc dimethylaminomethylcarbonyl hóa, và tương tự);

hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm carboxyl trong hợp chất (I) đi este hóa hoặc amit hóa (ví dụ, hợp chất thu được bằng cách đưa nhóm carboxyl trong hợp chất (I) đi este hóa etyl, este hóa phenyl, este hóa carboxymetyl, este hóa dimethylaminometyl, este hóa pivaloyloxymetyl, este hóa etoxycarbonyloxyetyl, este hóa phthalidyl, este hóa (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl)metyl, este hóa xyclohexyloxycarbonyletyl hoặc methylamit hóa, và tương tự) và tương tự. bất kỳ hợp chất nào trong số các hợp chất này có thể được sản xuất từ hợp chất (I) theo phương pháp đã biết.

Tiền dược chất của hợp chất (I) cũng có thể là tiền dược chất được chuyển hóa thành hợp chất (I) ở các điều kiện sinh lý học như được mô tả trong tài liệu "TYAKUHIN no KAIHATSU (Development of Pharmaceuticals)", Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198 (HIROKAWA SHOTEN).

Hợp chất (I) có thể là tinh thể, và dạng tinh thể đơn và hỗn hợp của các dạng tinh thể cả hai được bao hàm trong hợp chất (I) của sáng chế. Tinh thể có thể được sản xuất bằng cách kết tinh theo phương pháp kết tinh đã biết.

Hợp chất (I) là hữu ích dùng cho các động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ, người v.v..) là chất để phòng ngừa hoặc điều trị các bệnh, chẳng hạn,

(1) các bệnh tâm thần [ví dụ, bệnh trầm cảm, bệnh trầm cảm trầm trọng, bệnh trầm cảm lưỡng cực, bệnh rối loạn tính khí, bệnh rối loạn cảm xúc (bệnh rối loạn ảnh hưởng theo mùa và tương tự), bệnh trầm cảm tái diễn, bệnh trầm cảm sau sinh, bệnh rối loạn do căng thẳng, triệu chứng trầm cảm, bệnh hưng cảm, bệnh lo lắng, chứng lo âu lan tỏa, hội chứng lo lắng, bệnh rối loạn hoảng sợ, bệnh sợ ám ảnh, bệnh rối loạn sợ xã hội, chứng lo âu xã hội, bệnh rối loạn ám ảnh, hội chứng rối loạn sau sang chấn, bệnh rối loạn sau sang chấn, hội chứng Tourette, bệnh tự kỷ, hội chứng rối loạn phổ tự kỷ, hội chứng nhiễm sắc thể X dễ gãy, hội chứng Rett, bệnh rối loạn điều chỉnh, bệnh rối loạn lưỡng cực, bệnh loạn thần kinh, bệnh tâm thần phân liệt (ví dụ, hội chứng dương, hội chứng âm, và suy giảm nhận thức), suy giảm nhận thức liên quan đến bệnh tâm thần phân liệt, hội chứng mệt mỏi kinh niên, bệnh loạn thần kinh do lo lắng, bệnh loạn thần kinh cưỡng bức, bệnh động kinh, hội chứng lo lắng, tình trạng tinh thần lo lắng, cảm xúc bất thường, rối loạn cảm xúc chu kỳ, kích động thần kinh, ngây ngất, chứng nghiện, giảm ham muốn tình dục, rối loạn tăng động giảm chú ý (ADHD), trầm cảm trầm trọng loạn thần kinh, trầm cảm trầm trọng khó chữa, trầm cảm khó điều trị],

(2) các bệnh thoái hóa thần kinh [ví dụ, bệnh Alzheimer, bệnh sa sút trí tuệ lão suy dạng Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh Huntington, bệnh sa sút trí tuệ do nhiều ổ nhồi máu, bệnh sa sút trí tuệ trán- thái dương, bệnh sa sút trí tuệ trán- thái dương dạng Parkinson, bệnh liệt trên nhân tiêm tiến, hội chứng Pick, hội chứng Niemann-Pick, bệnh thoái hóa thần kinh vỏ não, hội chứng Down, bệnh sa sút trí tuệ do nguyên nhân mạch máu, hội chứng Parkinson sau viêm não, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy, bệnh sa sút trí tuệ do HIV, xơ cứng cột bên teo cơ (ALS), bệnh liên quan đến tạo mô thần kinh vận động (MND), bệnh Creutzfeldt-Jakob hoặc bệnh thoái hóa não xốp, bệnh bại não, bệnh đa xơ cứng],

(3) các bệnh rối loạn trí nhớ và nhận thức liên quan đến tuổi tác [ví dụ, các bệnh rối loạn trí nhớ liên quan đến tuổi tác, bệnh sa sút trí tuệ do lão suy]

(4) các rối loạn giấc ngủ [ví dụ, các rối loạn giấc ngủ nội sinh (ví dụ, rối loạn mất ngủ do tâm sinh lý và tương tự), rối loạn giấc ngủ ngoại sinh, các rối loạn nhịp ngày đêm (ví dụ, hội chứng thay đổi múi giờ (jet lag), rối loạn giấc ngủ do đổi ca làm việc, hội chứng chu kỳ thức-ngủ không đều, hội chứng giấc ngủ đến muộn, hội

chứng giấc ngủ đến sớm, rối loạn ngủ-thức không theo chu kỳ 24 giờ và tương tự), tình trạng cận giấc ngủ, các rối loạn giấc ngủ liên quan đến nội khoa hoặc rối loạn tâm thần (ví dụ, các bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ liên quan đến mạch não, bệnh tâm thần phân liệt, trầm cảm, bệnh loạn thần kinh lo lắng), mất ngủ do căng thẳng, mất ngủ, bệnh loạn thần kinh do mất ngủ, hội chứng ngưng thở trong khi ngủ],

(5) trầm cảm liên quan đến hô hấp do bởi gây mê, bệnh do chấn thương, hoặc bệnh thoái hóa thần kinh và tương tự,

(6) tổn thương não sau chấn thương, ngập máu não, chứng chán ăn do thần kinh, rối loạn ăn uống, chứng chán ăn tâm thần, chứng ăn vô độ, rối loạn ăn uống khác, chứng nghiện rượu, lạm dụng rượu, mất trí nhớ do rượu, hoang tưởng do rượu, ưa thích rượu, chứng cai rượu, loạn tâm thần nghiện rượu, ngộ độc rượu, ghen tuông do rượu, hưng cảm do rượu, rối loạn tâm thần phụ thuộc rượu, loạn tâm thần nghiện rượu, chứng ưa thuốc, chứng sợ thuốc, ám ảnh dùng thuốc, chứng cai thuốc, chứng đau nửa đầu, đau đầu do căng thẳng, đau đầu do căng trương lực, bệnh thần kinh tiểu đường, béo phì, bệnh tiểu đường, co thắt cơ, bệnh Meniere, mất điều hòa giao cảm, chứng rụng lông tóc, bệnh thiên đầu thống, cao huyết áp, bệnh tim, nhịp tim nhanh, suy tim xung huyết, tăng thông khí phổi, hen phế quản, chứng ngưng thở, hội chứng đột tử ở trẻ em, bệnh viêm, bệnh dị ứng, chứng liệt dương, rối loạn mãn dục, vô sinh, ung thư, hội chứng suy giảm miễn dịch gây ra bởi nhiễm trùng do HIV, hội chứng suy giảm miễn dịch gây ra bởi sự căng thẳng, viêm màng não tủy, chứng to đầu chi, chứng són tiểu, hội chứng chuyển hóa, chứng loãng xương, loét tiêu hóa, hội chứng ruột kích thích, bệnh ruột viêm, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, rối loạn dạ dày – ruột do căng thẳng, chứng nôn do thần kinh, loét tiêu hóa, bệnh tiêu chảy, chứng táo bón, tắc ruột sau mổ, rối loạn dạ dày – ruột do căng thẳng, và

(7) cơn đau.

Chất điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1 đặc biệt được ưu tiên là hữu ích để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy và tương tự.

Vì hợp chất (I) có tác dụng cao làm chất điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1, nên mong muốn tạo ra hiệu quả phòng ngừa hoặc điều trị tuyệt vời cho các bệnh được nêu ở trên.

Hợp chất (I) thể hiện độ hòa tan tuyệt vời trong nước, dung dịch thứ hai của thử nghiệm rửa giải trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia Elution Test), hoặc dung dịch thứ hai của thử nghiệm phân rã trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia Disintegration Test), thể hiện tính tuyệt vời về động học in vivo (ví dụ, chu kỳ bán hủy thuốc trong máu, di chuyển trong não, độ ổn định chuyển hóa, ức chế CYP), thể hiện độc tính thấp (ví dụ, tuyệt vời hơn làm thuốc xét về mặt độc tính cấp, độc tính mãn tính, độc tính di truyền, độc tính tái tạo, độc tính ảnh hưởng đến tim mạch, tương tác thuốc, khả năng gây ung thư, độc tính quang, và tương tự), và cũng có các đặc tính tuyệt vời làm sản phẩm dược như là các tác dụng phụ ít. Do đó, hợp chất (I) có thể được dùng an toàn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa cho động vật có vú (ví dụ, chuột nhắt, chuột, chuột đồng, thỏ, mèo, chó, bò, cừu, khỉ, người và tương tự). Các ví dụ về cho dùng “ngoài đường tiêu hóa” bao gồm trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ quan, trong mũi, trong da, truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong phúc mạc và trong khối u, cho dùng ở vùng lân cận của khối u v.v. và cho dùng trực tiếp cho nơi thương tổn.

Chế phẩm chứa hợp chất (I) có thể là bất kỳ loại nào trong số chế phẩm rắn như là bột, hạt, viên nén, viên nang, màng tan qua đường miệng và tương tự, hoặc chất lỏng như là sirô, nhũ tương, dịch truyền và tương tự.

Dược phẩm của sáng chế có thể được sản xuất bằng phương pháp thông thường như là phối trộn, ngào trộn, tạo hạt, nén, bọc, xử lý tiệt trùng, nhũ hóa và tương tự theo dạng của chế phẩm. Để sản xuất chế phẩm, chẳng hạn, mỗi mục của các tiêu chuẩn chung của chế phẩm theo Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia Preparation General Rules) và tương tự có thể được đề cập. Ngoài ra, dược phẩm của sáng chế có thể được tạo thành chế phẩm giải phóng kéo dài chứa hoạt chất và hợp chất polyme phân hủy dinh học được. Chế phẩm giải phóng kéo dài có thể được sản xuất theo phương pháp được mô tả trong JP-A-H9-263545.

Trong chế phẩm của sáng chế, hàm lượng của hợp chất (I) thay đổi phụ thuộc vào dạng của chế phẩm, nhưng thường là từ 0,01 đến 100% theo trọng lượng, được ưu tiên là từ 0,1 đến 50% theo trọng lượng, được ưu tiên hơn là từ 0,5 đến 20% theo trọng lượng, là lượng của hợp chất (I) so với toàn bộ chế phẩm.

Khi hợp chất (I) được sử dụng làm các sản phẩm dược được nêu ở trên, nó có thể được sử dụng một mình hoặc trộn lẫn với chất mang dược dụng thích hợp, chẳng hạn, các tá dược (ví dụ, tinh bột, lactoza, sucroza, canxi carbonat, canxi phosphat, v.v.), các chất kết dính (ví dụ, tinh bột, gôm arabic carboxymetyl

xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, xenluloza kết tinh, axit alginic, gelatin, polyvinylpyrrolidon, v.v.), các chất bôi trơn (ví dụ, axit stearic, magie stearat, canxi stearat, talc, v.v.), các chất gây rã (ví dụ, canxi carboxymetylxenluloza, talc, v.v.), các chất pha loãng (ví dụ, nước dùng để tiêm, nước muối sinh lý, v.v.) và nếu cần, với các chất phụ gia (ví dụ, chất làm ổn định, chất bảo quản, chất màu, chất tạo mùi thơm, chất làm tan, chất nhũ hóa, chất đệm, chất đẳng trương, v.v.) và tương tự, bằng phương pháp thông thường, mà được tạo thành dạng liều dùng là chất rắn như bột, hạt mịn, hạt, viên nén, viên nang và tương tự hoặc dạng lỏng như là chế phẩm tiêm và tương tự, và được cho dùng an toàn qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa. Khi hợp chất (I) được tạo ra là chế phẩm để cho dùng khu trú, cũng có thể được cho dùng trực tiếp cho phần bị ảnh hưởng của bệnh khớp. Trong trường hợp này, dạng tiêm là được ưu tiên. Hợp chất này cũng có thể được cho dùng như một chất dùng ngoài đường tiêu hóa để dùng khu trú (ví dụ, tiêm trong cơ, tiêm dưới da, tiêm vào cơ quan, tiêm vào vùng lân cận của khớp và tương tự, chế phẩm rắn như là cây dưới da, hạt, bột và tương tự, dạng lỏng như là huyền phù và tương tự, thuốc bôi v.v.) và tương tự.

Để bào chế thành dạng tiêm, chẳng hạn, hợp chất (I) được bào chế thành huyền phù nước với chất phân tán (ví dụ, chất hoạt động bề mặt như là Tween 80, HCO-60 và tương tự, các polysacarit như là carboxymetylxenluloza, natri alginat, axit hyaluronic và tương tự, polysorbat v.v.), chất bảo quản (ví dụ, methylparaben, propylparaben v.v.), chất đẳng trương (ví dụ, natri clorua, mannitol, sorbitol, glucoza v.v.), chất đệm (ví dụ, canxi carbonat v.v.), chất điều chỉnh độ pH (ví dụ, natri phosphat, kali phosphat v.v.) và tương tự để tạo ra chế phẩm thiết thực dùng để tiêm. Ngoài ra, huyền phù dầu có thể thu được bằng cách phân tán hợp chất cùng với dầu thực vật như là dầu vừng, dầu ngô và tương tự hoặc hỗn hợp của chúng với phospholipit như là lexitin và tương tự, hoặc triglyxerit mạch trung bình (ví dụ, miglyol 812 v.v.) để tạo ra dạng tiêm được sử dụng thực tế.

Liều lượng của hợp chất (I) thay đổi phụ thuộc vào đối tượng dùng, đường cho dùng và các triệu chứng và không giới hạn cụ thể. Chẳng hạn, để cho dùng qua đường miệng đối với các bệnh nhân là người lớn (trọng lượng cơ thể người lớn từ 40 đến 80 kg, chẳng hạn, 60 kg) mắc bệnh Alzheimer, liều lượng là, chẳng hạn, từ 0,001 đến 1000 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày, được ưu tiên là từ 0,01 đến 100 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày, được ưu tiên hơn là từ 0,1 đến 10 mg/kg trọng lượng cơ thể/ngày, là hợp chất (I). Lượng này có thể được cho dùng theo một đến ba phần mỗi ngày.

Dược phẩm chứa hợp chất của sáng chế có thể được cho dùng một mình an toàn hoặc bằng cách trộn với chất mang dược dụng theo phương pháp đã biết (ví dụ, phương pháp được mô tả trong Dược điển Nhật Bản (Japanese Pharmacopoeia) v.v..) là phương pháp sản xuất chế phẩm dược, và dưới dạng, chẳng hạn, viên nén (bao gồm viên nén bọc đường, viên nén bọc màng, viên nén đặt dưới lưỡi, viên nén phân rã trong miệng, má và tương tự), viên tròn, bột, hạt, viên nang (bao gồm viên nang mềm, viên vi nang), viên hình thoi, sirô, dạng lỏng, nhũ tương, huyền phù, chế phẩm kiểm soát giải phóng (ví dụ, chế phẩm giải phóng ngay, chế phẩm giải phóng kéo dài, vi nang giải phóng kéo dài), dạng sol khí, màng mỏng (ví dụ, màng phân rã trong miệng, màng dính niêm mạc miệng), thuốc tiêm (ví dụ, thuốc tiêm dưới da, thuốc tiêm trong tĩnh mạch, thuốc tiêm trong cơ, thuốc tiêm trong phúc mạc), dịch truyền, chế phẩm dạng hấp thụ qua da, thuốc bôi, thuốc xức, chế phẩm dính, thuốc đạn (ví dụ, thuốc đạn đặt hậu môn, thuốc đạn đặt âm đạo), viên nén, chế phẩm dùng ở mũi, chế phẩm dùng ở phổi (xông), nhỏ mắt và tương tự, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa (ví dụ, cho dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, trong cơ quan, trong mũi, trong da, truyền, trong não, trong trực tràng, trong âm đạo, trong phúc mạc, và cho nơi thương tổn).

Để làm “chất mang dược dụng” được nêu ở trên, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau thường được sử dụng làm các nguyên liệu điều chế (các nguyên liệu ban đầu) có thể được sử dụng. Chẳng hạn, tá dược, chất bôi trơn, chất kết dính, chất gây rã và tương tự được sử dụng cho các chế phẩm rắn, và dung môi, chất làm tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu và tương tự được sử dụng cho các chế phẩm lỏng. Nếu cần, các chất phụ gia điều chế như là chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất màu, chất làm ngọt và tương tự cũng có thể được sử dụng.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh, axit silixic khan nhẹ và tương tự.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, talc, oxit silic keo và tương tự.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm xenluloza kết tinh, đường trắng, D-manitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmetylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, metyloxenluloza, carboxymetylxenluloza natri và tương tự.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, carboxymetylxenluloza,

carboxymethylxenluloza canxi, natri carboxymetyl tinh bột, L-hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước để tiêm, rượu, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu ô liu và tương tự.

Các ví dụ về chất làm tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-mannitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như là stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lexithin, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, glyxerin monostearat và tương tự; các polyme hút nước như là rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, carboxymethylxenluloza natri, methylxenluloza, hydroxymethylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin, D-manitol và tương tự.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm như là các phosphat, các axetat, các carbonat, các xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất làm dịu bao gồm rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các p-oxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic, axit sorbic và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxi hóa bao gồm sulfit, axit ascorbic, α -tocopherol và tương tự.

Khi hợp phần dược thay đổi theo dạng liều dùng, phương pháp cho dùng, chất mang và tương tự, nó có thể được sản xuất theo phương pháp thông thường bằng cách bổ sung hợp chất của sáng chế theo tỷ lệ thường là từ 0,01 đến 100% (trọng lượng/trọng lượng), được ưu tiên là từ 0,1 đến 95% (trọng lượng/trọng lượng), của tổng lượng của chế phẩm.

Hợp chất của sáng chế có thể được sử dụng kết hợp với các hoạt chất khác (dưới đây được viết tắt là thuốc dùng đồng thời).

Các ví dụ về thuốc dùng đồng thời bao gồm dưới đây. Benzodiazepin (clordiazepoxit, diazepam, kali clorazepat, lorazepam, clonazepam, alprazolam v.v.), chất ức chế kênh canxi dạng L (pregabalin v.v.), chất chống trầm cảm ba

vòng hoặc bốn vòng (imipramin hydroclorua, amitriptylin hydroclorua, desipramin hydroclorua, clomipramin hydroclorua v.v.), chất ức chế tái hấp thu serotonin chọn lọc (fluvoxamin maleat, fluoxetin hydroclorua, citalopram hydrobromua, sertralin hydroclorua, paroxetin hydroclorua, esxitalopram oxalat v.v.), chất ức chế tái hấp thu serotonin noradrenalin (venlafaxin hydroclorua, duloxetine hydroclorua, desvenlafaxin hydroclorua v.v.), chất ức chế tái hấp thu noradrenalin (reboxetin mesylat v.v.), chất ức chế tái hấp thu noradrenalin-dopamin (bupropion hydroclorua v.v.), mirtazapin, trazodon hydroclorua, nefazodon hydroclorua, bupropion hydroclorua, setiptilin maleat, chất chủ vận 5-HT_{1A} (buspiron hydroclorua, tandospiron xitrat, osetozotan hydroclorua v.v.), chất đối kháng 5-HT₃ (xyamemazin v.v.), chất ức chế β không chọn lọc tim (propranolol hydroclorua, oxprenolol hydroclorua v.v.), chất đối kháng histamin H₁ (hydroxyzin hydroclorua v.v.), thuốc điều trị dùng cho bệnh tâm thần phân liệt (clorpromazin, haloperidol, sulpirit, clozapin, trifluoperazin hydroclorua, fluphenazin hydroclorua, olanzapin, quetiapine fumarat, risperidon, aripiprazol v.v.), chất đối kháng CRF, thuốc chống lo lắng khác (meprobamat v.v.), chất đối kháng tachykinin (MK-869, saredutant v.v.), thuốc tác động lên thụ thể metabotropic glutamat, chất đối kháng CCK, chất đối kháng β_3 adrenalin (amibegron hydroclorua v.v.), chất ức chế GAT-1 (tiagabin hydroclorua v.v.), chất ức chế kênh canxi dạng N, chất ức chế carbonic anhydrase II, chất chủ vận gốc glyxin NMDA, chất đối kháng NMDA (memantin v.v.), chất chủ vận thụ thể benzodiazepin ngoại biên, chất đối kháng hormone giảm bài niệu, chất đối kháng hormone giảm bài niệu V1b, chất đối kháng hormone giảm bài niệu V1a, chất ức chế phosphodiesterase, chất đối kháng opioit, chất chủ vận opioit, uridin, chất chủ vận axit nicotinic, hormone tuyến giáp (T₃, T₄), chất ức chế TSH, TRH, MAO (phenelzin sulfat, tranilxypromin sulfat, moclobemid v.v.), chất đối kháng 5-HT_{2A}, chất chủ vận đảo ngược 5-HT_{2A}, chất ức chế COMT (entacapon v.v.), thuốc điều trị dùng cho bệnh rối loạn lưỡng cực (lithi carbonat, natri valproat, lamotrigin, riluzol, felbamat v.v.), chất đối kháng cannabinoit CB1 (rimonabant v.v.), chất ức chế FAAH, chất ức chế kênh natri, thuốc kháng ADHD (methylphenidat hydroclorua, methamphetamine hydroclorua v.v.), thuốc điều trị dùng cho chứng nghiện rượu, thuốc điều trị dùng cho bệnh tự kỷ, thuốc điều trị dùng cho hội chứng mệt mỏi kinh niên, thuốc điều trị dùng cho chứng co giật, thuốc điều trị dùng cho hội chứng đau cơ xơ hóa, thuốc điều trị dùng cho đau đầu, thuốc điều trị dùng cho mất ngủ (etizolam, zopiclon, triazolam, zolpidem, ramelteon, indiplon v.v.), thuốc điều trị dùng cho cai thuốc lá, thuốc điều trị dùng cho bệnh nhược cơ năng, thuốc

điều trị dùng cho bệnh nhồi máu não, thuốc điều trị dùng cho hưng cảm, thuốc điều trị dùng cho chứng ngủ lịm, thuốc điều trị dùng cho đau, thuốc điều trị dùng cho rối loạn trầm cảm nhẹ, thuốc điều trị dùng cho chứng mất điều hòa giao cảm, thuốc điều trị dùng cho rối loạn chức năng tình dục nam và nữ, thuốc điều trị dùng cho chứng đau nửa đầu, thuốc điều trị dùng cho bệnh nghiện trò chơi, thuốc điều trị dùng cho hội chứng chân không yên, thuốc điều trị dùng cho chứng nghiện chất, thuốc điều trị dùng cho hội chứng liên quan đến rượu, thuốc điều trị dùng cho hội chứng ruột kích thích, thuốc điều trị dùng cho bệnh Alzheimer (donepezil, galanthamin, memantin, rivastigmin v.v.), thuốc điều trị dùng cho bệnh Parkinson (levodopa, carbidopa, benserazid, selegilin, rasagilin, zonisamid, entacapon, amantadin, talipexol, pramipexol, ropinirol, rotigotin, apomorphin, cabergolin, pergolit, bromocriptin, istradefyllin, trihexyphenidyl, biperiden, piroheptin, profenamin, promethazin, droxidopa, hỗn hợp của các thuốc này v.v.), thuốc điều trị dùng cho bệnh sa sút trí tuệ do bệnh Parkinson (rivastigmin), thuốc điều trị dùng cho bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy (donepezil), thuốc điều trị dùng cho ALS (riluzol, yếu tố dinh dưỡng thần kinh v.v.), thuốc điều trị dùng cho sự bất thường lipid như là thuốc hạ cholesterol (chuỗi statin (pravastatin natri, atorvastatin, simvastatin, rosuvastatin v.v.), fibrat (clofibrat v.v.), chất ức chế squalen synthetaza), thuốc điều trị dùng cho hành xử bất thường hoặc chất ngăn chặn xung động lang thang do bệnh sa sút trí tuệ (thuốc an thần, chống lo lắng v.v.), chất ức chế chết tế bào, thuốc chống béo phì, thuốc điều trị dùng cho bệnh tiểu đường, thuốc điều trị dùng cho huyết áp cao, thuốc điều trị dùng cho huyết áp thấp, thuốc điều trị dùng cho bệnh thấp khớp (DMARD), thuốc chống ung thư, thuốc điều trị dùng cho bệnh thiếu năng tuyến giáp (PTH), chất đối kháng thụ thể canxi, hormone giới tính hoặc dẫn xuất của chúng (progesteron, estradiol, estradiol benzoat v.v.), chất thúc đẩy biệt hóa neuron, chất thúc đẩy tái tạo thần kinh, thuốc chống viêm không phải steroid (meloxicam, tenoxicam, indometacin, ibuprofen, xelecoxib, rofecoxib, aspirin v.v.), steroid (dexametason, cortison axetat v.v.), thuốc chống chống phân bào (chất ức chế TNF, chất ức chế MAP kinase v.v.), thuốc kháng thể, axit nucleic hoặc dẫn xuất axit nucleic, thuốc aptamer và tương tự.

Bằng cách kết hợp hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, hiệu quả rất tốt như là:

- (1) liều lượng có thể giảm so với cho dùng riêng hợp chất của sáng chế hoặc thuốc dùng đồng thời,
- (2) thuốc được kết hợp với hợp chất của sáng chế có thể được lựa chọn theo tình

trạng của các bệnh nhân (trường hợp nhẹ, trường hợp nặng và tương tự),

(3) thời gian điều trị có thể kéo dài hơn bằng cách lựa chọn thuốc dùng đồng thời có tác động và cơ chế khác với hợp chất của sáng chế,

(4) hiệu quả điều trị kéo dài có thể được dự tính bằng cách lựa chọn thuốc dùng đồng thời có tác động và cơ chế khác với hợp chất của sáng chế,

(5) hiệu quả hiệp đồng có thể được tạo ra bởi sử dụng kết hợp hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, và tương tự, có thể đạt được.

Dưới đây hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời được sử dụng kết hợp được gọi là “thuốc kết hợp của sáng chế”.

Khi sử dụng thuốc kết hợp của sáng chế, thời gian dùng của hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời không bị giới hạn, và hợp chất của sáng chế hoặc được phẩm của chúng và thuốc dùng đồng thời hoặc được phẩm của chúng có thể được cho đối tượng dùng cùng lúc, hoặc có thể được cho dùng ở các thời điểm khác nhau. Liều dùng của thuốc dùng đồng thời có thể được xác định theo liều lượng được sử dụng lâm sàng, và có thể được lựa chọn thích hợp phụ thuộc vào đối tượng dùng, đường cho dùng, bệnh, kết hợp các yếu tố và tương tự.

Chế độ cho dùng của thuốc hỗn hợp của sáng chế không giới hạn cụ thể, và là phù hợp mà hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời được kết hợp khi cho dùng. Các ví dụ về chế độ cho dùng như vậy bao gồm các phương pháp dưới đây:

(1) cho dùng chế phẩm đơn thu được bằng cách tạo ra đồng thời hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, (2) cho dùng đồng thời hai loại chế phẩm gồm hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng biệt, bằng cùng đường cho dùng, (3) cho dùng hai loại chế phẩm gồm hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng biệt, bằng cùng đường cho dùng theo cách so le, (4) cho dùng đồng thời hai loại chế phẩm gồm hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng biệt, bằng các đường cho dùng khác nhau, (5) cho dùng hai loại chế phẩm gồm hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, mà đã được sản xuất riêng biệt, bằng các đường cho dùng khác nhau theo cách so le (ví dụ, cho dùng theo thứ tự là hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời, hoặc theo thứ tự ngược lại) và tương tự.

Thuốc hỗn hợp của sáng chế thể hiện độc tính thấp. Chẳng hạn, hợp chất của sáng chế hoặc (và) thuốc dùng đồng thời nêu trên có thể được kết hợp với chất

mang được dụng theo phương pháp đã biết để điều chế được phẩm như là các viên nén (bao gồm viên nén được bọc đường và viên nén được bọc màng), các loại bột, các hạt, các viên nang (bao gồm viên nang mềm), các dạng lỏng, các dịch tiêm, các thuốc đạn, các tác nhân giải phóng kéo dài, v.v.. Các hợp phần này có thể được cho dùng qua đường miệng hoặc không qua đường miệng một cách an toàn (ví dụ, cho dùng khu trú, trực tràng, trong tĩnh mạch v.v..). Dịch tiêm có thể được cho dùng trong tĩnh mạch, trong cơ, dưới da, hoặc bằng cách cho dùng trong cơ quan hoặc trực tiếp ở nơi thương tổn.

Các ví dụ về các chất mang được dụng sử dụng để sản xuất thuốc kết hợp trong sáng chế có thể được kể đến là các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau thường được sử dụng làm nguyên liệu bào chế. Đối với các chế phẩm rắn, chẳng hạn, tá dược, chất bôi trơn, chất kết dính và chất gây rã có thể được sử dụng. Đối với các chế phẩm lỏng, chẳng hạn, dung môi, chất làm tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, chất đệm, chất làm dịu và tương tự có thể được sử dụng. Khi cần, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất màu, chất làm ngọt, chất hấp phụ, chất làm ướt thông thường và tương tự có thể được sử dụng nếu thích hợp.

Các ví dụ về tá dược bao gồm lactoza, sucroza, D-mannitol, tinh bột, tinh bột ngô, xenluloza kết tinh, axit silixic khan nhẹ và tương tự.

Các ví dụ về chất bôi trơn bao gồm magie stearat, canxi stearat, talc, oxit silic keo và tương tự.

Các ví dụ về chất kết dính bao gồm xenluloza kết tinh, đường trắng, D-mannitol, dextrin, hydroxypropylxenluloza, hydroxypropylmethylxenluloza, polyvinylpyrrolidon, tinh bột, sucroza, gelatin, methylxenluloza, carboxymethylxenluloza natri và tương tự.

Các ví dụ về chất gây rã bao gồm tinh bột, carboxymethylxenluloza, carboxymethylxenluloza canxi, natri carboxymetyl tinh bột, L-hydroxypropylxenluloza và tương tự.

Các ví dụ về dung môi bao gồm nước để tiêm, rượu, propylen glycol, macrogol, dầu vừng, dầu ngô, dầu ô liu và tương tự.

Các ví dụ về chất làm tan bao gồm polyetylen glycol, propylen glycol, D-manitol, benzyl benzoat, etanol, trisaminometan, cholesterol, trietanolamin, natri carbonat, natri xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất tạo huyền phù bao gồm các chất hoạt động bề mặt như là

stearyl trietanolamin, natri lauryl sulfat, axit laurylaminopropionic, lexitin, benzalkoni clorua, benzetoni clorua, glyxerin monostearat và tương tự; các polyme hút nước như là rượu polyvinyl, polyvinylpyrrolidon, carboxymetylxenluloza natri, metylxenluloza, hydroxymetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hydroxypropylxenluloza và tương tự; và tương tự.

Các ví dụ về chất đẳng trương bao gồm glucoza, D-sorbitol, natri clorua, glyxerin, D-manitol và tương tự.

Các ví dụ về chất đệm bao gồm các dung dịch đệm như là các phosphat, các axetat, các carbonat, các xitrat và tương tự.

Các ví dụ về chất làm dịu bao gồm rượu benzyl và tương tự.

Các ví dụ về chất bảo quản bao gồm các p-oxybenzoat, clobutanol, rượu benzyl, rượu phenyletyl, axit dehydroaxetic, axit sorbic và tương tự.

Các ví dụ về chất chống oxi hóa bao gồm sulfit, axit ascorbic, α -tocopherol và tương tự.

Tỷ lệ trộn của hợp chất của sáng chế so với thuốc dùng đồng thời trong thuốc kết hợp của sáng chế có thể được lựa chọn thích hợp phụ thuộc vào đối tượng cho dùng, đường cho dùng, các loại bệnh và tương tự.

Chẳng hạn, hàm lượng của hợp chất của sáng chế trong thuốc kết hợp của sáng chế khác nhau phụ thuộc vào dạng của chế phẩm, và thường là từ khoảng 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, được ưu tiên là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, được ưu tiên hơn là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Hàm lượng của thuốc dùng đồng thời trong thuốc kết hợp của sáng chế khác nhau phụ thuộc vào dạng của chế phẩm, và thường là từ khoảng 0,01 đến khoảng 100% trọng lượng, được ưu tiên là từ khoảng 0,1 đến khoảng 50% trọng lượng, được ưu tiên hơn là từ khoảng 0,5 đến khoảng 20% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Hàm lượng của các chất phụ gia như là chất mang và tương tự trong thuốc kết hợp của sáng chế khác nhau phụ thuộc vào dạng của chế phẩm, và thường là từ khoảng 1 đến khoảng 99,99% trọng lượng, được ưu tiên là từ khoảng 10 đến khoảng 90% trọng lượng, tính theo chế phẩm.

Khi hợp chất của sáng chế và thuốc dùng đồng thời được bào chế riêng biệt thành các chế phẩm, các hàm lượng của chúng là tương tự với hàm lượng nêu trên.

Sáng chế được giải thích chi tiết dưới đây dựa vào các Ví dụ, các Ví dụ thực nghiệm và các Ví dụ bào chế, mà không được hiểu là sự giới hạn, và sáng chế có thể thay đổi trong phạm vi của sáng chế.

Trong các Ví dụ dưới đây, “nhiệt độ trong phòng” thường có nghĩa là khoảng 10°C đến khoảng 35°C. Các tỷ lệ được chỉ ra cho các dung môi được trộn lẫn là các tỷ lệ trộn theo thể tích, trừ phi được nêu rõ theo cách khác. % nghĩa là % trọng lượng, trừ phi được nêu rõ theo cách khác.

Trong sắc ký cột silicagel, NH có nghĩa là sử dụng silicagel liên kết aminopropylsilan. Trong HPLC (sắc ký lỏng hiệu năng cao), C18 nghĩa là sử dụng silicagel liên kết octadexyl. Các tỷ lệ của các dung môi rửa giải là các tỷ lệ trộn thể tích, trừ phi được nêu rõ theo cách khác.

“Osimi oxit (chất xúc tác cố định I)” trong Ví dụ nghĩa là osimi oxit (VIII) (khoảng 7% hàm lượng) được cố định cho polyme kháng dung môi cao, mà có sẵn trên thị trường của Wako Pure Chemical Industries, Ltd., trừ phi được nêu rõ theo cách khác. Ngoài ra, “natri hydrua” có nghĩa là chất phân tán dầu 60% (hỗn hợp khoáng).

Trong các ví dụ dưới đây, các chữ viết tắt dưới đây được sử dụng.

THF: tetrahydrofuran

DMF: N,N-dimetylformamit

DMSO: dimetyl sulfoxit

NBS: N-bromosucxinimit

AIBN: 2,2'-azobis(isobutyronitril)

DME: 1,2-dimetoxietan

$[M+H]^+$: đỉnh ion phân tử

M: nồng độ mol

N: nồng độ thông thường

HPLC: sắc ký lỏng hiệu năng cao

tR_n (n=1-4): thời gian lưu trong sắc ký lỏng hiệu năng cao (chữ số nghĩa là thứ tự rửa giải)

¹H NMR (phổ cộng hưởng từ hạt nhân proton (proton nuclear magnetic resonance spectrum)) được đo bởi NMR biến đổi Fourier. Để phân tích,

ACD/SpecManager (tên thương mại) và tương tự được sử dụng. Các đỉnh có các proton rất nhỏ như là nhóm hydroxy, nhóm amino và tương tự đôi khi không được mô tả.

MS (phổ khối) được đo bởi LC/MS (phổ kế khối lượng sắc ký lỏng). Đối với phương pháp ion hóa, phương pháp ESI (Electro Spray Ionization), hoặc APCI (Atmospheric Pressure Chemical Ionization) được sử dụng. Dữ liệu chỉ ra giá trị được đo thực tế này (được thấy). Thường là, các đỉnh ion phân tử được quan sát. Trong trường hợp hợp chất có nhóm tert-butoxycarbonyl (-Boc), đỉnh sau khi loại bỏ nhóm tert-butoxycarbonyl hoặc nhóm tert-butyl có thể quan sát được là ion phân mảnh. Trong trường hợp hợp chất có nhóm hydroxy (-OH), đỉnh sau khi loại bỏ H₂O có thể quan sát được là ion phân mảnh. Trong trường hợp muối, đỉnh ion phân tử hoặc đỉnh ion phân mảnh của dạng tự do thường quan sát được.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ 1

rac-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-6-((6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)isoindolin-1-on

A) Metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat

Bổ sung AIBN (0,04g) và N-bromosuccinimide (4,50g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-methylbenzoat (5,27g) trong triflormetylbenzen (50,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 4 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (4,89g).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,95 (3H, s), 4,90 (2H, s), 7,34 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J = 8,2, 2,2 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,1 Hz).

B) rac-6-bromo-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)isoindolin-1-on

Bổ sung trans-2-aminocyclohexanol hydroclorua (0,37g) và N-etyldiisopropylamin (1,42mL) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-(bromometyl)benzoat (0,50g) trong DMF (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ. Bổ sung natri bicarbonat chứa nước 5% vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay

hoi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,22g).

MS: $[M+H]^+$ 312,0.

C) rac-6-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)isoindolin-1-on

Bổ sung ((6-clopyridin-3-yl)metyl) kẽm(II) clorua (3,66mL) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (0,07g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của rac-6-bromo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)isoindolin-1-on (0,23g) trong THF (3,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường argon. Bổ sung natri bicarbonat chứa nước 5% và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, hỗn hợp được khuấy, và chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g).

MS: $[M+H]^+$ 357,2.

D) rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on

Bổ sung 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,11g), xezi carbonat (0,33g) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (0,03g) vào dung dịch của rac-6-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)isoindolin-1-on (0,09g) trong dung môi hỗn hợp của THF (9,00mL)-nước (3,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C trong môi trường argon. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,03g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,27 (3H, brs), 1,53 (1H, brs), 1,66 (3H, brs), 1,94 (1H, brs), 3,54 (1H, brs), 3,78 (1H, d, $J = 7,0$ Hz), 3,86 (3H, s), 4,05 (2H, s), 4,39 (2H, s), 4,71 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,43-7,68 (5H, m), 7,92 (1H, s), 8,21 (1H, s), 8,45 (1H, s).

Ví dụ 2

rac-5-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-

1-on

A) Metyl 4-clo-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (3,44g), kali axetat (2,66g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,32g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-4-clo-2-hydroxybenzoat (2,40g) trong toluen (75,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 14 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,34g).

MS: $[M-H]^+$ 311,1.

B) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-hydroxybenzoat

Bổ sung 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrazol (0,11g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,06g) và trikali phosphat (0,26g) vào dung dịch của metyl 4-clo-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,15g) trong dung môi hỗn hợp của toluen (4,00mL)-etanol (0,80mL)-nước (0,80mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,06g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,90-3,93 (3H, m), 4,06 (2H, s), 6,41-6,48 (1H, m), 7,07 (1H, s), 7,23 (1H, s), 7,26 (1H, s), 7,57-7,66 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J=1,5$ Hz), 7,89 (1H, d, $J=3,0$ Hz), 10,69 (1H, s).

C) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,03g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,21g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-hydroxybenzoat (0,18g) trong DMF (3,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung

dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g).

MS: $[M+H]^+$ 475,0.

D) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiêc (0,17mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,01g) và lithi clorua (0,12g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,18g) trong DMF (3,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g).

MS: $[M+H]^+$ 353,1.

E) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-formylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,04g) và natri periodat (0,36g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-vinylbenzoat (0,12g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,00mL)-axetonitril (2,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

F) rac-5-clo-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-clo-2-formylbenzoat (0,12g), trans-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (0,05g), trietylamin (0,05mL) và magie sulfat khan (0,08g) trong THF (2,50mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô

dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (2,50mL) và THF (2,50mL), natri triaxetoxycyclohexyl (0,15g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,05mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23-1,36 (3H, m), 1,48-1,72 (4H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 3,49-3,62 (1H, m), 3,74-3,85 (1H, m), 4,20 (2H, s), 4,42 (2H, s), 4,76 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,48-6,54 (1H, m), 7,32 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,69-7,78 (4H, m), 8,43 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ví dụ 3

rac-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-5-methoxy-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-one

A) Metyl 5-bromo-2-hydroxy-4-methoxybenzoat

Bổ sung dung dịch (diazometyl)trimethylsilan/hexan 0,6M (14,8mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 5-bromo-2-hydroxy-4-methoxybenzoic (2,00g) trong metanol (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Bổ sung axit axetic (0,12mL) vào hỗn hợp phản ứng, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,08g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,91 (3H, s), 3,93 (H, s), 6,49 (1H, s), 7,99 (1H, s), 10,93 (1H, s).

B) Metyl 2-hydroxy-4-methoxy-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (3,03g), kali axetat (2,35g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,28g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-hydroxy-4-methoxybenzoat (2,08g) trong toluen (70,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 14 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo

ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,93g).

MS: $[M-H]^+$ 309,2.

C) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-4-metoxibenzoat

Bổ sung 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrazol (0,62g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,15g) và natri carbonat (0,55g) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-4-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,80g) trong dung môi hỗn hợp của DME (12,0mL)-nước (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,48g).

MS: $[M-H]^+$ 339,1.

D) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metoxy-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,03g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,21g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-4-metoxibenzoat (0,18g) trong DMF (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,24g).

MS: $[M+H]^+$ 471,1.

E) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metoxy-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,22mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,02g) và lithi clorua (0,16g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metoxy-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,23g) trong DMF (4,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ

bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g).

MS: $[M+H]^+$ 349,1.

F) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-metoxibenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,06g) và natri periodat (0,48g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metoxy-2-vinylbenzoat (0,16g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,20mL)-axetonitril (2,20mL)-nước (2,20mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g) là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 351,1.

G) rac-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-5-metoxy-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-metoxibenzoat (0,16g), trans-2-aminocyclohexanol hydroclorua (0,07g), triethylamin (0,06mL) và magie sulfat khan (0,10g) trong THF (3,50mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (3,50mL) và THF (3,50mL), natri triaxetoxycyclohexan (0,19g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,16-1,36 (3H, m), 1,42-1,74 (4H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 3,49-3,63 (1H, m), 3,70-3,83 (1H, m), 3,87 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,37 (2H, s), 4,70 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 6,48-6,53 (1H, m), 7,20 (1H, s), 7,31 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,67-7,77 (3H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ví dụ 4

2-((1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-5-methyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

A) Axit 5-bromo-2-hydroxy-4-methylbenzoic

Bổ sung từng giọt brom (1,68mL) vào dung dịch của axit 2-hydroxy-4-methylbenzoic (5,00g) trong axit axetic (70,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được sấy dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,78g).

MS: $[M-H]^+$ 229,0.

B) Metyl 5-bromo-2-hydroxy-4-methylbenzoat

Bổ sung từng giọt axit sulfuric (6,77mL) vào dung dịch của 5-bromo-2-hydroxy-4-methylbenzoic axit (6,78g) trong metanol (200mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần còn lại được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,56g).

MS: $[M-H]^+$ 243,0.

C) Metyl 2-hydroxy-4-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (4,97g), kali axetat (3,84g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,46g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-hydroxy-4-methylbenzoat (3,20g) trong toluen (95,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 15 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,84g).

MS: $[M+H]^+$ 293,1.

D) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrazol (1,14g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,28g) và natri carbonat (1,02g) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (1,40g) trong dung môi hỗn hợp của DME (21,0mL)-nước (7,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,85g).

MS: $[M+H]^+$ 323,1.

E) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,13g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (1,03g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat (0,85g) trong DMF (17,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,13g).

MS: $[M+H]^+$ 455,1.

F) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (1,08mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,09g) và lithi clorua (0,77g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (1,12g) trong DMF (25,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế

bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,73g).

MS: $[M+H]^+$ 333,1.

G) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-metylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,12g) và natri periodat (1,00g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-metyl-2-vinylbenzoat (0,31g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (6,20mL)-axetonitril (6,20mL)-nước (6,20mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g) là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 335,1.

H) 2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-metylbenzoat (0,16g), (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (0,06g), triethylamin (0,07mL) và magie sulfat khan (0,11g) trong THF (3,10mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (3,10mL) và THF (3,10mL), natri triaxetoxibohydrua (0,20g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (71mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45-1,97 (6H, m), 2,32 (3H, s), 4,00-4,28 (4H, m), 4,40 (2H, s), 4,90 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,49-6,56 (1H, m), 7,25 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,41 (2H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,67-7,81 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ví dụ 5

rac-6-((6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metylisoindolin-1-on

A) Metyl 5-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung dung dịch (2-clo-5-pyridyl)metyl kẽm clorua/THF 0,5M (12,5mL) và bis(tri-tert-butylphosphin)paladi(0) (0,13g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (0,61g) trong THF (20,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,52g).

MS: $[M+H]^+$ 292,0.

B) Metyl 5-((6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung 1,3-dimetyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,14g), kali carbonat (0,17g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,03g) vào dung dịch của metyl 5-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat (0,09g) trong dung môi hỗn hợp của THF (2,40mL)-nước (0,80mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C trong môi trường argon. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,09g).

MS: $[M+H]^+$ 352,1.

C) Metyl 5-((6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,04g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,30g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-((6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat (0,27g) trong DMF (6,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,26g).

MS: $[M+H]^+$ 484,1.

D) Metyl 5-((6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-4-metyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,24mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,02g) và lithi clorua (0,17g) vào dung dịch của methyl 5-((6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,26g) trong DMF (5,5mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g).

MS: $[M+H]^+$ 362,1.

E) Methyl 5-((6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-formyl-4-methylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,06g) và natri periodat (0,53g) vào dung dịch của methyl 5-((6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)-4-methyl-2-vinylbenzoat (0,18g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,80mL)-axetonitril (2,80mL)-nước (2,80mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,18g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 364,2.

F) rac-6-((6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-methylisoindolin-1-on

Dung dịch của methyl 5-((6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-formyl-4-methylbenzoat (0,09g), trans-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (0,04g), triethylamin (0,04mL) và magie sulfat khan (0,06g) trong THF (2,00mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (2,00mL) và THF (2,00mL), natri triaxetoxibohydrua (0,11g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên

magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,05g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,27-1,59 (5H, m), 1,81 (2H, d, $J = 11,7$ Hz), 1,92 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 2,13-2,24 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,49 (3H, s), 3,61-3,73 (1H, m), 3,87 (3H, s), 4,03 (2H, s), 4,06-4,15 (1H, m), 4,29-4,47 (2H, m), 7,27-7,39 (3H, m), 7,64 (1H, s), 7,76 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Ví dụ 6

rac-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-5-metyl-6-((2'-metyl-2,4'-bipyridin-5-yl)metyl)isoindolin-1-on

A) Metyl 2-hydroxy-4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)benzoat

Bổ sung 2-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (0,53g), kali carbonat (0,66g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,14g) vào dung dịch của metyl 5-((6-clopyridin-3-yl)metyl)-2-hydroxy-4-metylbenzoat (0,35g) trong dung môi hỗn hợp của THF (8,40mL)-nước (2,80mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 85°C trong môi trường argon. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,35g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 349,1.

B) Metyl 4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,05g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,39g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)benzoat (0,34g) trong DMF (7,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,22g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 481,1.

C) Metyl 4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,19mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,02g) và lithi clorua (0,14g) vào dung dịch của metyl 4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,21g) trong DMF (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g).

MS: $[M+H]^+$ 359,1.

D) Metyl 2-formyl-4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)benzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,04g) và natri periodat (0,33g) vào dung dịch của metyl 4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)-2-vinylbenzoat (0,11g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,00mL)-axetonitril (2,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 361,2.

E) rac-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-5-metyl-6-((2'-metyl-2,4'-bipyridin-5-yl)metyl)isoindolin-1-on

Dung dịch của metyl 2-formyl-4-metyl-5-((2'-metyl-[2,4'-bipyridin]-5-yl)metyl)benzoat (0,06g), trans-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (0,02g), triethylamin (0,02mL) và magie sulfat khan (0,04g) trong THF (1,20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (1,20mL) và THF (1,20mL), natri triaxetoxycyclohexyl (0,06g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được

làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,23-1,36 (3H, m), 1,45-1,72 (4H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,35 (3H, s), 2,54 (3H, s), 3,58 (1H, dt, $J = 11,8, 5,6$ Hz), 3,74-3,85 (1H, m), 4,16 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,73 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,66 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 7,90 (1H, s), 8,01 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 8,61 (1H, d, $J = 1,5$ Hz).

Ví dụ 7

3-flo-2-(5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzonitril

A) 6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metylisoinđolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-metylbenzoat (0,30g), (2,4-dimetoxyphenyl)metanamin (0,02g) và magie sulfat khan (0,21g) trong THF (6,00mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (6,00mL) và THF (6,00mL), natri triaxetoxibohydrat (0,38g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,25g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 454,2.

B) 6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-5-metylisoinđolin-1-on

Bổ sung anisol (0,23mL) vào dung dịch của 6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(2,4-dimetoxybenzyl)-5-metylisoinđolin-1-on (0,24g) trong axit trifloaxetic (4,34mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 304,1.

C) 3-flo-2-(5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzonitril

Bổ sung kali carbonat (0,07g) và 2,3-diflobenzonitril (0,05g) vào dung dịch của 6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-5-metylisoinolin-1-on (0,05g) trong DMF (1,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 150°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và etyl axetat, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) và sau đó HPLC (nước/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,80mg).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,39 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,90 (2H, s), 6,50-6,55 (1H, m), 7,31 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,62 (1H, s), 7,65-7,73 (2H, m), 7,75-7,91 (4H, m), 8,45 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ví dụ 8

5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)isoinolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-metylbenzoat (0,10g), tetrahydro-2H-pyran-4-amin (0,03g) và magie sulfat khan (0,07g) trong THF (2,00mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (2,00mL) và THF (2,00mL), natri triaxetoxymetanol (0,13g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,59-1,70 (2H, m), 1,80 (2H, qd, $J = 12,1, 4,3$ Hz), 2,32 (3H, s), 3,3-3,49 (2H, m), 3,94 (2H, dd, $J = 11,1, 4,0$ Hz), 4,09 (2H, s), 4,18-4,29 (1H, m), 4,41 (2H, s), 6,49-6,55 (1H, m), 7,25 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (2H, d, $J = 13,9$ Hz), 7,70-7,78 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,6$ Hz).

Ví dụ 9

rac-5-xyclopropyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoinolin-1-on

A) Metyl 4-bromo-2-hydroxybenzoat

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (10,1mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 4-bromo-2-hydroxybenzoic (15,0g) trong metanol (150mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 70°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14,2g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,88 (3H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,65 (1H, s).

B) Metyl 4-xyclopropyl-2-hydroxybenzoat

Bổ sung tris(dibenzylideneaxetone)dipaladi(0) (0,60g), 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl (0,53g), axit xyclopropylboronic (2,79g) và natri carbonat (3,44g) vào dung dịch của metyl 4-bromo-2-hydroxybenzoat (3,00g) trong toluen (30,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,80g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,70-0,80 (2H, m), 0,97-1,07 (2H, m), 1,85-1,99 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,61-6,73 (2H, m), 7,65 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 10,50 (1H, s).

C) Metyl 5-bromo-4-xyclopropyl-2-hydroxybenzoat

Bổ sung từng giọt brom (1,57g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 4-xyclopropyl-2-hydroxybenzoat (1,80g) trong axit axetic (15,0mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc. Chất rắn thu được được sấy dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,28g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,69-0,82 (2H, m), 1,02-1,12 (2H, m), 2,04-2,18 (1H, m), 3,87 (3H, s), 6,58 (1H, s), 7,88 (1H, s), 10,38 (1H, s).

D) Metyl 4-xyclopropyl-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (1,48g), kali axetat (1,14g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,14g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-4-xyclopropyl-2-hydroxybenzoat (1,05g) trong toluen (30mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 15 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng

được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,72g).

MS: $[M+H]^+$ 319,2.

E) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-hydroxybenzoat

Bổ sung 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrazol (0,27g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,07g) và natri carbonat (0,24g) vào dung dịch của metyl 4-xyclopropyl-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,36g) trong dung môi hỗn hợp của DME (5,70mL)-nước (1,90mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,26g).

MS: $[M+H]^+$ 349,1.

F) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,04g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,29g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-hydroxybenzoat (0,25g) trong DMF (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,33g).

MS: $[M+H]^+$ 481,1.

G) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,30mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,02g) và lithi clorua (0,22g) vào dung dịch

của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,33g) trong DMF (6,60mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,22g).

MS: $[M+H]^+$ 359,2.

H) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-formylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,08g) và natri periodat (0,65g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-vinylbenzoat (0,22g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (4,40mL)-axetonitril (4,40mL)-nước (4,40mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,22g) là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 361,2.

I) rac-5-xyclopropyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4-xyclopropyl-2-formylbenzoat (0,11g), trans-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (0,04g), trietylamin (0,04mL) và magie sulfat khan (0,07g) trong THF (2,20mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (2,20mL) và THF (2,20mL), natri triaxetoxibohydrua (0,13g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,06g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0,62-0,70 (2H, m), 0,89-0,98 (2H, m), 1,47-1,75

(4H, m), 1,79-2,07 (3H, m), 4,06-4,25 (2H, m), 4,27 (2H, s), 4,38 (2H, s), 4,90 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,49-6,54 (1H, m), 7,19 (1H, s), 7,28 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,44 (1H, s), 7,70 - 7,78 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Ví dụ 10

rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-5-(triflometyl)isoindolin-1-on

A) 2-clo-1-(metoxymetoxi)-3-(triflometyl)benzen

Bổ sung từng giọt 2-clo-3-hydroxybenzotriflorua (12,4g) và clometyl methyl ete (6,10g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào huyền phù của natri hydrua (3,78g) trong THF (150mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 12°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (16,8g) là sản phẩm thô.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,53 (3H, s), 5,28 (2H, s), 7,27-7,32 (1H, m), 7,34-7,39 (2H, m).

B) Metyl 3-clo-2-[(metoxycarbonyl)oxy]-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung từng giọt n-butyllithi (dung dịch hexan 2,5M) (21,0mL) ở nhiệt độ -10°C vào dung dịch của 2-clo-1-(metoxymetoxi)-3-(triflometyl)benzen (11,8g) trong THF (100mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch của metyl cloformat (23,0g) trong THF (50,0mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,00g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,93 (3H, s), 3,99 (3H, s), 7,69 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,00 (1H, d, $J = 8,4$ Hz).

C) Metyl 3-clo-2-hydroxy-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung kali carbonat (8,00g) vào dung dịch của metyl 3-clo-2-[(metoxycarbonyl)oxy]-4-(triflometyl)benzoat (6,00g) trong metanol (60,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần lọc được trung hòa bằng axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl

axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,50g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,06 (3H, s), 7,29 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 11,55 (1H, brs).

D) Metyl 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung N-bromosuccinimide (4,41g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ vào dung dịch của metyl 3-clo-2-hydroxy-4-(triflometyl)benzoat (6,30g) trong DMF (65,0mL). Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,00g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,03 (3H, s), 8,13 (1H, s), 11,43 (1H, brs).

E) Metyl 3-clo-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (5,48g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-(triflometyl)benzoat (4,80g) trong toluen (70,0mL), kali axetat (4,20g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,51g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,10g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,37 (12H, s), 4,02 (3H, s), 7,88 (1H, s), 11,57 (1H, brs).

F) Etyl 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoat

Bổ sung pyrazol (34,0g) và kali carbonat (138g) vào dung dịch của etyl 4-Flobenzoat (105g) trong DMSO (250mL), và hỗn hợp được gia nhiệt có khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (73,7g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 7,2$ Hz),

6,49 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,6 Hz), 7,77 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (2H, d, J = 8,8 Hz).

G) [4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]metanol

Bổ sung natri bohydrua (19,5g) và canxi clorua (56,8g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của etyl 4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoat (73,7g) trong THF (500mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, và sau đó được gia nhiệt có hồi lưu trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x 4). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng tert-butyl methyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (49,6g).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 2,79 (1H, brs), 4,68 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,38 (2H, d, J = 7,6 Hz), 7,61 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,70 (1H, s), 7,89 (1H, d, J = 1,6 Hz).

H) 1-[4-(clometyl)phenyl]-1H-pyrazol

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (26,3g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của [4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl]metanol (24,0g) trong 1,2-dicloetan (200mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng tert-butyl methyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (23,5g).

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,62 (2H, s), 6,48 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,47 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,69 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,93 (1H, d, J = 2,4 Hz).

I) Metyl 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat và axit 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoic

Bổ sung 1-(4-(clometyl)phenyl)-1H-pyrazol (0,76g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,23g) và trikali phosphat trihydrat (2,10g) vào dung dịch của metyl 3-clo-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-4-(triflometyl)benzoat (1,50g) trong 1,4-dioxan (30,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được

tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra metyl 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat (0,12g) và axit 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoic (0,70g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,98 (3H, s), 4,21 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,40 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,68 (1H, s), 7,72 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,40 (1H, brs).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,49 (2H, s), 4,18 (1H, s), 6,40-6,52 (1H, m), 7,05-7,24 (2H, m), 7,44-7,58 (2H, m), 7,78-7,95 (3H, m). Proton hoạt động không quan sát thấy.

J) Metyl 3-clo-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)-2-
{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat

Bổ sung triethylamin (0,05g) và triflometansulfonic anhydrit (0,14g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat (0,15g) trong diclometan (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,24g) là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542,19.

K) Metyl 3-clo-2-etenyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung kali vinyltrifloborat (0,07g), xezi carbonat (0,24g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,01g) vào dung dịch của metyl 3-clo-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)-2-
{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat (0,24g) trong THF (5,00mL)-nước (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,83 (3H, s), 4,28 (2H, d, $J = 2,0$ Hz), 5,32 (1H, d, $J = 18,0$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,43-6,48 (1H, t, $J = 2,4$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 17,6, 11,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,37 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz),

7,71 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,90 (1H, d, J = 2,4 Hz).

L) Etyl 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung oxalyl clorua (0,29g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoic (0,60g) trong diclometan (20,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch của triethylamin (2,00mL) trong etanol (40,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng axit clohydric 1N và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,20g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1,41 (3H, t, J = 7,2 Hz), 4,22 (2H, d, J = 2,0 Hz), 4,45 (2H, q, J = 7,2 Hz), 6,42-6,49 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,8 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,66-7,73 (2H, m), 7,89 (1H, d, J = 2,4 Hz), 11,49 (1H, brs).

M) Etyl 3-clo-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)-2-
{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat

Bổ sung triethylamin (0,10g) và anhydrit triflometansulfonic (0,27g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của etyl 3-clo-2-hydroxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat (0,20g) trong diclometan (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,25g) là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: [M+H]⁺ 557,0.

N) Etyl 3-clo-2-etenyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat

Bổ sung kali vinyltrifloborat (0,13g), xezi carbonat (0,46g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,03g) vào dung dịch của etyl 3-clo-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)-2-
{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat (0,25g) trong THF (8,00mL)-nước (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat

khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,32 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,25-4,34 (4H, m), 5,34 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,54 (1H, d, $J = 12,4$ Hz), 6,46 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 17,2, 11,2$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,36 (1H, s), 7,63 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

O) Axit 3-clo-2-etenyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (0,20g) và metanol (0,50mL) vào dung dịch của metyl 3-clo-2-etenyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat (0,80g) và etyl 3-clo-2-etenyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoat (0,80g) trong THF (5,08mL)-nước (5,08mL), và hỗn hợp được khuấy ở 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,15g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,28 (2H, s), 5,44 (1H, d, $J = 17,2$ Hz), 5,59 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 6,49 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,96 (1H, dd, $J = 18,0, 11,6$ Hz), 7,16 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

P) rac-3-clo-2-etenyl-N-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzamid

Bổ sung trietylamin (0,04g) vào dung dịch của axit 3-clo-2-etenyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzoic (0,05g), trans-2-aminoxyclohexanol hydroclorua (0,03g), 1-hydroxybenzotriazol (0,03g) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimit hydroclorua (0,04g) trong diclometan (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1N và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,25-1,40 (4H, m), 1,70-1,77 (2H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 3,32-3,40 (1H, m), 3,60-3,80 (1H, m), 4,26 (2H, s), 5,50-5,75 (3H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,85-6,98 (1H, m), 7,14 (2H, d, $J = 8,4$

Hz), 7,30 (1H, s), 7,61 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Q) rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-5-(triflometyl)isoindolin-1-on

Bổ sung kali osmat(VI) dihydrat (4,00mg) và natri periodat (0,08g) vào dung dịch của rac-3-clo-2-etenyl-N-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-4-(triflometyl)benzamid (0,07g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,00mL)-axetonitril (2,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri thiosulfat, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra rac-4-clo-3-hydroxy-2-[trans-2-hydroxyxyclohexyl]-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-5-(triflometyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,05g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 505,9.

Bổ sung axit trifloaxetic (0,30mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của hợp chất được nêu ở trên (0,05g) trong diclometan (2,00mL). Sau 15 phút, trietylsilan (0,40mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, sau đó được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,01g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,36-1,45 (2H, m), 1,54-1,62 (1H, m, chồng với tín hiệu nước), 1,83 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 1,92 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,13-2,26 (2H, m), 3,64-3,77 (1H, m), 4,03-4,13 (1H, m), 4,33 (2H, s), 4,37-4,55 (2H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,14 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,60 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ví dụ 11

rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-5-carbonitril

A) 3-hydroxy-2-metylbenzonitril

Bổ sung đồng(I) xyanua (19,0g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)

(3,70g) vào dung dịch của 3-bromo-2-metylphenol (20,0g) trong DMF (250mL), và hỗn hợp được gia nhiệt có khuấy ở nhiệt độ 120°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được lọc. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được rửa bằng tert-butyl methyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,00g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,28 (3H, s), 7,00-7,15 (1H, m), 7,14-7,24 (2H, m), 10,11 (1H, brs).

B) 4-formyl-3-hydroxy-2-metylbenzonitril

Bổ sung triethylamin (13,1g), magie clorua (12,4g) và paraformaldehyt (6,60g) vào dung dịch của 3-hydroxy-2-metylbenzonitril (7,00g) trong THF (100mL), và hỗn hợp được gia nhiệt có hồi lưu trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,30g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,50 (3H, s), 7,24-7,28 (2H, m, được chồng với tín hiệu CDCl_3), 7,53 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 9,98 (1H, s), 11,42 (1H, brs).

C) Axit 4-xyano-2-hydroxy-3-metylbenzoic

Bổ sung natri dihydrophosphat (7,26g) và dung dịch nước (16,0mL) của natri clorit (5,46g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của 4-formyl-3-hydroxy-2-metylbenzonitril (3,90g) trong DMSO (21,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 17°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri carbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng tert-butyl methyl ete. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (4,00g: chứa DMSO).

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,36 (3H, s), 7,29 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,0$ Hz). Proton hoạt động không quan sát thấy.

D) Axit 5-bromo-4-xyano-2-hydroxy-3-metylbenzoic

Bổ sung N-bromosuccinimide (5,50g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 4-xyano-2-hydroxy-3-metylbenzoic (5,50g) trong DMF (50,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản

ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,40g: chứa DMF).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (3H, s), 8,10 (1H, s), 11,48 (1H, brs).

E) Metyl 5-bromo-4-xyano-2-hydroxy-3-metylbenzoat

Bổ sung oxalyl clorua (3,91g) và DMF (0,20mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 5-bromo-4-xyano-2-hydroxy-3-metylbenzoic (7,40g) trong diclometan (70,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với THF. Bổ sung từng giọt dung dịch của triethylamin (5,66g) trong metanol (50,0mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp này, và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được rót vào axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (4,20g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,51 (3H, s), 4,00 (3H, s), 7,97 (1H, s), 10,14 (1H, brs).

F) Metyl 4-xyano-2-hydroxy-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (2,82g), kali axetat (2,18g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,26g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-4-xyano-2-hydroxy-3-metylbenzoat (2,00g) trong toluen (30,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,50g: chứa bis(pinacolato)diboron).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,38 (12H, s), 2,49 (3H, s), 3,99 (3H, s), 8,20 (1H, s), 11,43 (1H, brs).

G) Metyl 4-xyano-2-hydroxy-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat

Bổ sung 1-(4-(clometyl)phenyl)-1H-pyrazol (2,12g), trikali phosphat trihydrat (5,90g) và sản phẩm cộng [1,1'-

bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,34g) vào dung dịch của metyl 4-xyano-2-hydroxy-3-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (3,50g) trong 1,4-dioxan (30,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,86g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,49 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,15 (2H, s), 6,46 (1H, s), 7,30 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,59-7,60 (1H, m), 7,64 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,07 (1H, brs).

H) Metyl 4-xyano-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-
{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,12g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 4-xyano-2-hydroxy-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,86g) trong THF (20,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimit) (1,77g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước amoni clorua bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,00g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 479,8.

I) Metyl 4-xyano-2-etenyl-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat

Bổ sung kali vinyltrifloborat (0,85g), xezi carbonat (6,23g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,38g) vào dung dịch của metyl 4-xyano-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat (2,80g) trong THF (25,0mL)-nước (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,80g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,56 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,23 (2H, s), 5,21 (1H, d,

$J = 17,6$ Hz), 5,46-5,60 (1H, m), 6,46 (1H, s), 6,88 (1H, dd, $J = 17,6$, 11,4 Hz), 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,64 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, s), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

J) Axit 4-xyano-2-etenyl-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (0,25g) và metanol (1,00mL) vào dung dịch của metyl 4-xyano-2-etenyl-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,70g) trong THF (5,00mL)-nước (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước, và hỗn hợp được chiết bằng tert-butyl metyl ete. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric 2N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,60g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 2,55 (3H, s), 4,22 (2H, s), 5,25 (1H, dd, $J = 17,8$, 1,4 Hz), 5,55 (1H, dd, $J = 11,6$, 1,2 Hz), 6,47 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 17,8$, 11,4 Hz), 7,34 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,90 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). Một proton hoạt động không quan sát thấy.

K) rac-4-xyano-2-etenyl-N-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzamid

Bổ sung trietylamin (0,11g), và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ vào dung dịch của axit 4-xyano-2-etenyl-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoic (0,10g), trans-2-aminocyclohexanol hydroclorua (0,06g), 1-hydroxybenzotriazol (0,06g) và 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimide hydroclorua (0,08g) trong diclometan (5,00mL). Hỗn hợp phản ứng được rót vào axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1N và dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,10g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,11-1,41 (6H, m), 1,95-2,10 (2H, m), 2,55 (3H, s), 3,21-3,30 (1H, m), 3,36 (1H, td, $J = 10,0$, 4,4 Hz), 3,68-3,80 (1H, m), 4,20 (2H, s), 5,47 (1H, dd, $J = 17,8$, 1,2 Hz), 5,61 (1H, dd, $J = 11,6$, 1,2 Hz), 5,70 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,78 (1H, dd, $J = 17,8$, 11,6 Hz), 7,25-7,26 (1H, m, trùng với tín hiệu CDCl_3), 7,32 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

L) rac-3-hydroxy-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metyl-1-oxo-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carbonitril

Bổ sung kali osmat(VI) dihydrat (7,00mg) và natri periodat (0,18g) vào dung dịch của rac-4-xyano-2-etenyl-N-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-3-metyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzamid (0,09g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,00mL)-axetonitril (2,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,10g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 443,0.

M) rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-5-carbonitril

Bổ sung axit trifloaxetic (0,31mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của rac-3-hydroxy-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metyl-1-oxo-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-carbonitril (0,10g) trong diclometan (2,00mL). Sau 15 phút, trietylsilan (0,50mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, sau đó được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35-1,52 (3H, m), 1,85 (2H, d, $J = 12,4$ Hz), 1,94 (1H, d, $J = 13,6$ Hz), 2,10 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 2,20 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,57 (3H, s), 3,55-3,65 (1H, m), 4,07-4,16 (1H, m), 4,30-4,48 (4H, m), 6,41-6,51 (1H, m), 7,35 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,61-7,69 (3H, m), 7,72 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,91 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). Quan sát thấy một proton hoạt động.

Ví dụ 12

rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

A) 2-clo-3-metoxi phenol

Bổ sung 2-clobenzen-1,3-diol (22,8g) vào dung dịch nước (100mL) của

kali hydroxit (11,0g). Sau đó, dimetyl sulfat (19,9g) được bổ sung từ từ vào hỗn hợp phản ứng khi giữ hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ từ 10°C đến 20°C, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được axit hóa bằng axit clohydric 2N, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỡ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18,0g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,78 (3H, s), 6,54-6,58 (2H, m), 7,05 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 10,04 (1H, brs).

B) 3-clo-2-hydroxy-4-metoxybenzaldehyt

Bổ sung trietylamin (73,7g), magie clorua (57,8g) và paraformaldehyt (36,5g) vào dung dịch của 2-clo-3-metoxyphenol (19,3g) trong 1,2-dicloetan (150mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào axit clohydric 1N, và kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc, và được rửa bằng diclometan. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1N và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (21,5g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,97 (3H, s), 6,92 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,76 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 9,95 (1H, s), 11,47 (1H, brs).

C) Axit 3-clo-2-hydroxy-4-metoxybenzoic

Bổ sung dung dịch nước (35,0mL) của natri clorit (27,2g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của 3-clo-2-hydroxy-4-metoxybenzaldehyt (16,6g) và natri dihydrophosphat (34,7g) trong dung môi hỗn hợp của DMSO (180mL)-nước (45,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri carbonat bão hòa, hỗn hợp được pha loãng với nước, và được lọc, và phần lọc được chiết bằng ete dầu mỡ/etyl axetat=5:1. Lớp nước được axit hóa bằng axit clohydric đậm đặc tới độ pH=1 được điều chỉnh, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric 1N, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (11,1g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,93 (3H, s), 6,77 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,78 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 12,11 (1H, brs). Một proton hoạt động không quan sát thấy.

D) Axit 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic

Bổ sung brom (8,79g) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của axit 3-clo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic (11,1g) trong axit axetic (275mL), và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Kết tủa được rửa bằng nước, và được hòa tan trong etyl axetat, và dung dịch được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (10,4g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,87 (3H, s), 7,94 (1H, s). Hai proton hoạt động không quan sát thấy.

E) Metyl 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-metoxibenzoat

Bổ sung dung dịch của oxalyl clorua (7,05g) trong diclometan (10mL) và DMF (3 giọt) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic (10,4g) trong diclometan (150mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 13°C trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được hòa tan trong THF (50mL). Dung dịch này được bổ sung từng giọt vào dung dịch của triethylamin (1,20g) trong metanol (150mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 13°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm khỏi hỗn hợp phản ứng, và phần còn lại được pha loãng với etyl axetat và nước. Axit clohydric 1N được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (10,9g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,86 (3H, s), 3,91 (3H, s), 7,94 (1H, s), 11,11 (1H, brs).

F) Metyl 5-bromo-3-clo-4-metoxi-2-(metoxymetoxi)benzoat

Bổ sung natri hydrua (1,01g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-metoxibenzoat (5,00g) trong THF (120mL), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Bổ sung từng giọt clometyl metyl ete (1,63g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để

tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,08g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,65 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,96 (3H, s), 5,15 (2H, s), 8,00 (1H, s).

G) 1-{4-[(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl]phenyl}-1H-pyrazol

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (3,47g), kali axetat (3,35g) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,47g) vào dung dịch của 1-[4-(clometyl)phenyl]-1H-pyrazol (2,20g) trong 1,4-dioxan (50,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và được lọc, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm khỏi phần lọc. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,10g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (12H, s), 2,32 (2H, s), 6,43 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,23-7,29 (2H, m, trùng với tín hiệu CDCl_3), 7,54 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,69 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 2,8$ Hz).

H) Metyl 3-clo-2-hydroxy-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat

Bổ sung 1-{4-[(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)metyl]phenyl}-1H-pyrazol (7,50g), kali carbonat (2,44g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (1,02g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-clo-4-metoxi-2-(metoxymetoxi)benzoat (3,00g) trong 1,4-dioxan (50,0mL)-nước (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra metyl 3-clo-4-metoxi-2-(metoxymetoxi)-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,40g).

Bổ sung hydro clorua/etyl axetat 4N (25,0mL) vào dung dịch của hợp chất được nêu ở trên (0,40g) trong etyl axetat (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel nhanh (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,23g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,27 (1H, s, trùng với tín hiệu CDCl_3), 7,58-7,63 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 11,36 (1H, brs).

I) Metyl 3-clo-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-
{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat

Bổ sung trietylamin (0,13g) và anhydrit triflometansulfonic (0,35g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 3-clo-2-hydroxy-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,23g) trong diclometan (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,36g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 505,0.

J) Metyl 3-clo-2-etenyl-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat

Bổ sung kali vinyltrifloborat (0,17g), xezi carbonat (0,60g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,04g) vào dung dịch của metyl 3-clo-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-{[(triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat (0,36g) trong THF (8,00mL)-nước (3,00mL), và hỗn hợp được gia nhiệt có hồi lưu trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,76 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,05 (2H, s), 5,33 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,52 (1H, dd, $J = 11,2, 1,2$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,93 (1H, dd, $J = 17,8, 11,2$ Hz), 7,28 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,43 (1H, s), 7,62 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

K) Axit 3-clo-2-etenyl-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoic

Bổ sung lithi hydroxit monohydrat (0,10g) vào dung dịch của metyl 3-clo-2-etenyl-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,10g) trong THF (3,00mL)-nước (3,00mL) và metanol (0,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào axit clohydric 1N, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và

dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,78 (3H, s), 4,22 (2H, s), 4,06 (2H, s), 5,42 (1H, d, $J = 17,6$ Hz), 5,58 (1H, d, $J = 11,2$ Hz), 6,46 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,94 (1H, dd, $J = 18,0, 11,6$ Hz), 7,25-7,40 (2H, m, trùng với tín hiệu CDCl_3), 7,50-7,65 (3H, m), 7,72 (1H, s), 7,89 (1H, d, $J = 2,4$ Hz). Proton hoạt động không quan sát thấy.

L) rac-3-clo-2-etenyl-N-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metoxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzamidit

Bổ sung triethylamin (0,03g) vào dung dịch của axit 3-clo-2-etenyl-4-metoxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoic (0,06g), trans-2-aminocyclohexanol hydroclorua (0,04g), 1-hydroxybenzotriazol (0,03g) và 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimitt hydroclorua (0,05g) trong diclometan (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,31-1,39 (3H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,97-2,12 (3H, m), 3,23 (1H, brs), 3,30-3,40 (1H, m), 3,65-3,75 (4H, m), 4,03 (2H, s), 5,56-5,65 (2H, m), 5,69 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,45 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,88 (1H, dd, $J = 18,0, 11,2$ Hz), 7,27-7,30 (2H, m, được trùng với tín hiệu CDCl_3), 7,61 (2H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 2,0$ Hz).

M) rac-4-clo-3-hydroxy-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxy-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Bổ sung kali osmat(VI) dihydrat (5,00mg) và natri periodat (0,12g) vào dung dịch của rac-3-clo-2-etenyl-N-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metoxy-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzamidit (0,08g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,00mL)-axetonitril (2,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri thiosulfat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 450,1.

N) rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Bổ sung axit trifloaxetic (0,50mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của rac-4-clo-3-hydroxy-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxo-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on (0,07g) trong diclometan (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy trong 15 phút. Sau đó, trietylsilan (0,40mL) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x 2). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC điều chế, sau đó được làm khô lạnh để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1,35-1,45 (3H, m), 1,50-1,60 (1H, m, trùng với tín hiệu nước), 1,81 (2H, d, $J = 12,0$ Hz), 1,91 (1H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,13-2,33 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,78 (3H, s), 4,03-4,12 (3H, m), 4,37 (2H, q, $J = 17,2$ Hz), 6,44 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,20-7,30 (2H, m, được trùng với tín hiệu CDCl_3), 7,57-7,62 (3H, m), 7,70 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ví dụ 13

2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on

A) 1-metyl-1H-pyrazol-3-yl triflometansulfonat

Bổ sung anhydrit triflometansulfonic (6,03mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của 1-metyl-1H-pyrazol-3-ol (2,92g) trong pyridin (50,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5,44g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3,87 (3H, s), 6,11 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,32 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

B) [4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]metanol

Hỗn hợp của axit [4-(hydroxymetyl)phenyl]boronic (4,46g), 1-metyl-1H-

pyrazol-3-yl triflometansulfonat (4,50g), xezi carbonat (19,1g) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,80g) trong toluen (15,0mL)-etanol (1,00mL)-nước (1,00mL) được đưa đi chiếu xạ vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được rửa lần lượt bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,00g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3,95 (3H, s), 4,71 (2H, d, $J = 6,0$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,33-7,45 (1H, m), 7,73-7,87 (1H, m).

C) 3-[4-(clometyl)phenyl]-1-metyl-1H-pyrazol

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (0,58mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của [4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl]metanol (1,00g) trong THF (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 17°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và etyl axetat, và nước natri bicarbonat bão hòa được bổ sung vào đó. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,65g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 3,95 (3H, s), 4,61 (2H, s), 6,49-6,57 (1H, m), 7,33-7,44 (3H, m), 7,74-7,82 (2H, m).

D) Axit 2-amino-5-bromo-3,4-dimetylbenzoic

Bổ sung axit bromhydric (174mL) khi giữ nhiệt độ bên trong ở từ 25 đến 30°C vào dung dịch của axit 2-amino-3,4-dimetylbenzoic (50,0g) trong DMSO (500mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước (500mL) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (102 g: chứa DMSO).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 241,9.

E) Metyl 2-amino-5-bromo-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung xezi carbonat (148g) vào dung dịch của axit 2-amino-5-bromo-3,4-dimetylbenzoic (73,9g) trong DMF (750mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt

độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung từng giọt metyl iodua (22,7mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (56,8g).

MS: $[M+H]^+$ 258,1.

F) Metyl 5-bromo-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung từng giọt dung dịch nước (80,0mL) của natri nitrit (11,2g) trong suốt 50 phút ở nhiệt độ bên trong từ 2 đến 3°C ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch nước (160mL) của metyl 2-amino-5-bromo-3,4-dimetylbenzoat (28,0g) trong axit sulfuric 25%. Sau đó, dung dịch nước axit sulfuric 5% (1600mL) được bổ sung từng giọt vào đó trong suốt 50 phút ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 15°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (25,7g).

MS: $[M-H]^+$ 256,9.

G) Metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (37,8g), kali axetat (29,2g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,70g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat (25,7g) trong toluen (500mL), và hỗn hợp được khuấy trong môi trường argon ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Bổ sung lần nữa trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,70g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (18,3g).

MS: $[M-H]^+$ 305,1.

H) Metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,18g) trong môi trường

argon vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,97g), 3-[4-(clometyl)phenyl]-1-metyl-1H-pyrazol (0,65g) và natri carbonat (0,67g) trong dung môi hỗn hợp của 1,2-dimetoxyetan (12,0mL)-nước (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,65g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,14 (3H, s), 2,20 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,97 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,10 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,35 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,65-7,72 (2H, m), 10,99 (1H, s).

I) Metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,14g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (1,12g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat (1,00g) trong DMF (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,30g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,05 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,10 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 7,36 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,65-7,74 (1H, m).

J) Metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-vinylbenzoat

Dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (1,30g), tributylvinyl-thiếc (1,28g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,10g) và lithi clorua (0,80g) trong DMF (12,0mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn

lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,96g).

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,94 (3H, s), 4,04 (2H, s), 5,11 (1H, dd, $J = 17,8, 1,9$ Hz), 5,44 (1H, dd, $J = 11,2, 1,8$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,04 (1H, dd, $J = 17,8, 11,3$ Hz), 7,12 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,65-7,72 (1H, m).

K) Metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,34g) và natri periodat (2,86g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-vinylbenzoat (0,96g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (10,0mL)-axetonitril (10,0mL)-nước (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với etyl axetat và nước. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,17g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,2.

L) 2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Dung dịch của metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat (0,09g), (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (0,03g), triethylamin (0,03mL) và magie sulfat khan (0,06g) trong THF (1,80mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 46 giờ trong môi trường nitơ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (1,80mL) và THF (1,80mL), natri triaxetoxibohydrua (0,10g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1,47-1,77 (4H, m), 1,81-1,97 (2H, m), 2,20 (3H, s), 2,23 (3H, s), 3,86 (3H, s), 4,07-4,30 (4H, m), 4,39 (2H, s), 4,89 (1H, d, $J = 4,9$

Hz), 6,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 7,9 Hz), 7,33 (1H, s), 7,65-7,71 (3H, m).

Ví dụ 14

4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on

A) [4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]metanol

Hỗn hợp của axit [4-(hydroxymetyl)phenyl]boronic (7,10g), 4-bromo-1-metyl-1H-1,2,3-triazol (5,00g), natri carbonat (6,59g) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (3,59g) trong dung môi hỗn hợp của nước (30,0mL)-1,4-dioxan (100mL) được gia nhiệt có hồi lưu trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được chiết bằng diclometan (x 3). Các dịch chiết kết hợp được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,40g).

MS: $[M+H]^+$ 189,9.

B) 4-[4-(bromometyl)phenyl]-1-metyl-1H-1,2,3-triazol

Bổ sung từng giọt phospho tribromua (23,0g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của [4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)phenyl]metanol (3,40g) trong diclometan (130mL), và hỗn hợp được khuấy ở 20°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần còn lại được rót vào dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan (x 3). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/ete dầu mỏ) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,50g) là hỗn hợp với phosphin oxit. Hỗn hợp này được pha loãng với tert-butyl metyl ete, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được sấy dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,40g).

MS: $[M+H]^+$ 251,8.

C) Metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)benzoat

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,29g) vào hỗn hợp của

metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,76g), 4-[4-(bromometyl)phenyl]-1-metyl-1H-1,2,3-triazol (0,63g) và natri carbonat (0,53g) trong 1,2-dimetoxyetan (12,0mL)-nước (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,60g).

MS: $[M+H]^+$ 352,2.

D) Metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,08g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,67g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)benzoat (0,60g) trong DMF (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,60g).

MS: $[M+H]^+$ 484,1.

E) Metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (1,28g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,10g) và lithi clorua (0,80g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,60g) trong DMF (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,42g).

MS: $[M+H]^+$ 362,2.

F) Metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)benzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cô định I) (0,15g) và natri periodat (1,24g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-vinylbenzoat (0,42g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (10,0mL)-axetonitril (10,0mL)-nước (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,26g) dưới dạng sản phẩm thô.

MS: $[M+H]^+$ 364,2.

G) 3-hydroxy-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(((2S)-tetrahydrofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1-on

Bổ sung 1-((2S)-tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (0,04mL) và magie sulfat khan (0,04g) vào dung dịch của metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)benzoat (0,13g) trong THF (3,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g).

MS: $[M+H]^+$ 433,3.

H) 4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on

Bổ sung trietylsilan (0,08mL) vào dung dịch của 3-hydroxy-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(((2S)-tetrahydrofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1-on (0,11g) trong axit trifloaxetic (1,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,08g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,49-1,62 (1H, m), 1,74-1,98 (3H, m), 2,21 (6H, s), 3,45-3,56 (1H, m), 3,57-3,68 (2H, m), 3,74-3,84 (1H, m), 4,01-4,14 (6H, m), 4,39-4,54 (2H, m), 7,19 (2H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1H, s), 7,73 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 8,44 (1H, s).

Ví dụ 15

2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4,5-dimethyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

A) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrazol (0,51g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,08g) và dung dịch nước natri carbonat 2mol/L (1,96mL) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,60g) trong DME (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,54g).

MS: $[M+H]^+$ 337,2.

B) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3,4-dimethyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung natri hydrua (0,08g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat (0,54g) trong DMF (10mL), và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimit)(0,63g) vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Metyl 3,4-dimethyl-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-[[triflometyl)sulfonyl]oxy}benzoat thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 469,1.

Hợp chất được nêu ở trên được hòa tan trong DMF (10mL), tributylvinylthiêc (0,71mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,06g) và lithi clorua (0,50g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C trong môi trường argon. Bổ sung một lần nữa trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,11g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung

dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,19g).

MS: $[M+H]^+$ 347,2.

C) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,15g) và natri periodat (1,24g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat (0,40g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (8,00mL)-axetonitril (8,00mL)-nước (8,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g).

MS: $[M+H]^+$ 349,1.

D) 2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Bổ sung 1-amino-2-metylpropan-2-ol (0,03g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat (0,11g) trong THF (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (4,0mL). Natri triaxetoxibohydrua (0,11g) được bổ sung vào đó trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,31 (6H, s), 2,23 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,27 (1H, s), 3,63 (2H, s), 4,13 (2H, s), 4,51 (2H, s), 6,43-6,47 (1H, m), 7,19 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,56-7,62 (3H, m), 7,71 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ví dụ 16

6-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-((1S,2S)-2-hydroxycyclopentyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on

A) Metyl 2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoat

Bổ sung đồng(I) oxit (0,10g) vào dung dịch của axit (3-flo-4-(metoxycarbonyl)phenyl)boronic (2,40g) và 1H-pyrazol (0,99g) trong metanol (54,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở 50°C. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,89g).

MS: $[M+H]^+$ 221,1.

B) (2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)metanol

Bổ sung dung dịch của metyl 2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzoat (0,89g) trong THF (5,50mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của lithi nhôm hydrua (0,16g) trong THF (5,50mL), và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,71g) dưới dạng sản phẩm thô.

MS: $[M+H]^+$ 193,1.

C) 1-(4-(clometyl)-3-flophenyl)-1H-pyrazol

Bổ sung thionyl clorua (0,40mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của (2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)phenyl)metanol (0,71g) trong THF (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, natri bicarbonat nước bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,50g).

MS: $[M+H]^+$ 211,1.

D) Metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,10g) vào hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,51g), 1-(4-(clometyl)-3-flophenyl)-1H-pyrazol (0,35g) và natri carbonat (0,35g) trong 1,2-dimetoxyetan (7,80mL)-nước (2,60mL), và hỗn hợp

được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,54g).

MS: $[M+H]^+$ 355,2.

E) Metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,07g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,60g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat (0,54g) trong DMF (11,0mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,50g).

MS: $[M+H]^+$ 487,1.

F) Metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,50g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,04g) và lithi clorua (0,32g) vào dung dịch của metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,50g) trong DMF (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,40g).

MS: $[M+H]^+$ 365,2.

G) Metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,14g) và natri periodat (1,17g) vào dung dịch của metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-

vinylbenzoat (0,40g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (5,00mL)-axetonitril (5,00mL)-nước (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,40g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

H) 6-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetylisoinolin-1-on

Dung dịch của metyl 5-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat (0,17g), (1S,2S)-2-aminoxyclopentanol hydroclorua (0,06g), trietylamin (0,06mL) và magie sulfat khan (0,10g) trong THF (3,40mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với metanol (3,40mL) và THF (3,40mL), natri triaxetoxycyclopentanol (0,19g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45-1,60 (1H, m), 1,62-1,79 (3H, m), 1,80-1,98 (2H, m), 2,24 (3H, s), 2,25 (3H, s), 4,08-4,29 (4H, m), 4,39 (2H, s), 4,88 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,52-6,58 (1H, m), 7,15 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 8,3, 2,1$ Hz), 7,68-7,77 (2H, m), 8,52 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ví dụ 17

1,5-anhydro-2-(6-(4-clobenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol

A) Metyl 5-(4-clobenzyl)-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung 1-(bromometyl)-4-clobenzen (0,49g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,09g) và dung dịch nước natri carbonat 2mol/L (2,29mL) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,70g) trong DME (14,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl

axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,50g).

MS: $[M+H]^+$ 305,1.

B) Metyl 5-(4-clobenzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung natri hydrua (0,08g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-clobenzyl)-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat (0,50g) trong DMF (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimit)(0,65g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Metyl 5-(4-clobenzyl)-3,4-dimetyl-2-[[triflometylsulfonyl]oxy]benzoat thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Hợp chất được nêu ở trên được hòa tan trong DMF (10,0mL), bổ sung tributylvinyl-thiêc (0,72mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,23g) và lithi clorua (0,52g) vào dung dịch này, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,17g).

MS: $[M+H]^+$ 315,2.

C) Metyl 5-(4-clobenzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,07g) và natri periodat (0,58g) vào dung dịch của metyl 5-(4-clobenzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat (0,17g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (4,00mL)-axetonitril (4,00mL)-nước (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất

giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02g).

MS: $[M+H]^+$ 317,1.

D) 1,5-anhydro-2-(6-(4-clobenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (8,14mg), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ vào dung dịch của metyl 5-(4-clobenzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat (0,02g) trong THF (1,00mL). Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (1,00mL). Natri triaxetoxymetanol (0,02g) được bổ sung vào đó trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC pha đảo. Các phần cắt phân đoạn được kết hợp, dung dịch nước natri hydrocacbonat bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5,60mg).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,72-1,88 (1H, m), 2,09-2,17 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,25 (3H, s), 3,45-3,62 (2H, m), 4,01-4,20 (6H, m), 4,26-4,50 (2H, m), 7,02 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,51 (1H, s). 1H không được phát hiện.

Ví dụ 18-1

2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxymethyl)-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu: 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-metoxymethyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

A) Metyl 2-hydroxy-5-(4-metoxymethyl)-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (3,46g) vào hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (18,3g), 1-(clometyl)-4-metoxymetanol (9,38g) và natri carbonat (12,7g) trong 1,2-dimetoxyetan (255mL)-nước (85,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ

được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung dung môi hỗn hợp của etyl axetat-diisopropyl ete vào phần còn lại, và chất rắn được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (11,12g). Phần lọc được cô, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (4,99g).

MS: $[M+H]^+$ 301,1.

B) Metyl 5-(4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (2,57g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (21,1g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-5-(4-metoxibenzyl)-3,4-dimetylbenzoat (16,1g) trong DMF (300mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (26,1g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,22 (3H, s), 2,31 (3H, s), 3,79 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,99 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,01 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,64 (1H, s).

C) Metyl 5-(4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (25,5g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (1,88g) và lithi clorua (16,8g) vào dung dịch của metyl 5-(4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (23,2g) trong DMF (360mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (13,6g).

MS: $[M+H]^+$ 311,2.

D) Metyl 2-formyl-5-(4-metoxibenzyl)-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (5,57g) và natri periodat (46,9g) vào dung dịch của metyl 5-(4-metoxibenzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat (13,6g)

trong dung môi hỗn hợp của axeton (135mL)-axetonitril (135mL)-nước (135mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (13,5g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 313,2.

E) 2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxymethyl)-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-indol-1-one

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-metoxymethyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-indol-2-yl)-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (5,06g) và magie sulfat khan (9,99g) vào dung dịch của methyl 2-formyl-5-(4-metoxymethyl)-3,4-dimethylbenzoat (13,5g) trong THF (270mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô. Phần còn lại được pha loãng với metanol (220mL)-THF (250mL), natri triacetoxymethylsilica (18,3g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan. Lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được rửa bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dạng thô (6,4g). Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,85g). Hợp chất nêu ở tiêu đề dạng thô và hợp chất nêu ở tiêu đề được tinh chế bằng cột được kết hợp, và được tái kết tinh từ etanol để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,48g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,44-1,65 (1H, m), 1,95 (1H, d, $J = 11,3$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,33-3,49 (2H, m), 3,71 (4H, s), 3,82-3,96 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,33-4,50 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 4,9$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,28 (1H, s).

Mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở giá trị d (hoặc khoảng cách d) = 18,3, 9,8, 9,2, 6,8, 6,1, 5,2, 4,6, 4,2 và 3,8 Å.

Ví dụ 18-2

2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-methoxybenzyl)-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-methoxybenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Hợp chất này cũng được tổng hợp bằng phương pháp dưới đây.

A) Metyl 2-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,08g) vào hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,40g), 1-(clometyl)-4-methoxybenzen (0,21g) và natri carbonat (0,28g) trong 1,2-dimethoxyetan (6,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,30g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,13 (3H, s), 2,19 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,90 (2H, s), 3,91 (3H, s), 6,80 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 6,99 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,50 (1H, s), 10,97 (1H, s).

B) Metyl 5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimit)(0,39g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethylbenzoat (0,30g), natri hydrua (0,05g) và DMF (6,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,34g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,21 (3H, s), 2,30 (3H, s), 3,78 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,98 (2H, s), 6,78-6,87 (2H, m), 7,00 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,63 (1H, s).

C) Metyl 5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,37g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,03g) và lithi clorua (0,25g) vào dung dịch

của methyl 5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-(((trifluoromethyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,34g) trong DMF (7,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với ethyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lỏng hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,20g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,17 (3H, s), 2,26 (3H, s), 3,77 (3H, s), 3,80 (3H, s), 3,97 (2H, s), 5,10 (1H, dd, $J = 17,7, 1,9$ Hz), 5,43 (1H, dd, $J = 11,3, 1,9$ Hz), 6,76-6,86 (2H, m), 6,96-7,09 (3H, m), 7,41 (1H, s).

D) Methyl 2-formyl-5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,08g) và natri periodat (0,67g) vào dung dịch của methyl 5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethyl-2-vinylbenzoat (0,19g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,30mL)-axetonitril (2,30mL)-nước (2,30mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng ethyl axetat. Lỏng hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,19g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,2.

E) 2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-methoxybenzyl)-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-methoxybenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,04g) và magie sulfat khan (0,07g) vào dung dịch của methyl 2-formyl-5-(4-methoxybenzyl)-3,4-dimethylbenzoat (0,10g) trong THF (1,90mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô. Phần còn lại được pha loãng với metanol (1,90mL)-THF (1,90mL), natri triaxetoxybohydrua (0,13g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với ethyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lỏng hữu cơ được

cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (ethyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,48-1,64 (1H, m), 1,94 (1H, d, $J = 14,7$ Hz), 2,19 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,35-3,44 (2H, m), 3,65-3,74 (4H, m), 3,82-3,95 (3H, m), 4,00 (2H, s), 4,34-4,49 (2H, m), 5,04 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,84 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,03 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,28 (1H, s).

Ví dụ 19

1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(3-flo-4-(methylcarbamoyl)benzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoinol-2-yl)-L-threo-pentitol

A) 2-flo-N-metyl-4-vinylbenzamid

Hỗn hợp của 4-bromo-2-flo-N-metylbenzamid (0,80g), este vòng pinacol axit vinylboronic (0,80g) và dung dịch nước natri carbonat 2M (3,45mL) trong DME (17,3mL) được làm sạch bằng argon. Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,12g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Dung dịch phản ứng được pha loãng với ethyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lỏng hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được đưa đi sắc ký cột silicagel ngắn, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,74g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 180,1.

B) 2-flo-4-formyl-N-metylbenzamid

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,44g) và natri periodat (3,69g) vào dung dịch của 2-flo-N-metyl-4-vinylbenzamid (0,62g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (23mL)-axetonitril (23mL)-nước (23mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được pha loãng với ethyl axetat và nước. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với ethyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, lỏng hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được đưa đi sắc ký cột silicagel ngắn, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,62g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 182,1.

C) 2-flo-4-(hydroxymetyl)-N-metylbenzamid

Bổ sung natri bohydrua (0,16g) theo các phần nhỏ vào dung dịch của 2-flo-4-formyl-N-metylbenzamid (0,62g) trong metanol (17mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Bổ sung amoni clorua dạng nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,44g).

MS: $[M+H]^+$ 184,1.

D) 4-(clometyl)-2-flo-N-metylbenzamid

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (1,01mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của 2-flo-4-(hydroxymetyl)-N-metylbenzamid (2,11g) trong THF (46,1mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung natri bicarbonat nước bão hòa vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được đưa đi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan). Các phần cất phân đoạn đích được thu gom, và được rửa bằng diisopropyl ete, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc. Phần lọc được cô, và phần còn lại được rửa bằng diisopropyl ete. Cách thức này được lặp lại ba lần để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (0,96g).

MS: $[M+H]^+$ 202,1.

E) Metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoil)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,07g) vào hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,35g), 4-(clometyl)-2-flo-N-metylbenzamid (0,23g) và natri carbonat (0,24g) trong 1,2-dimetoxyetan (5,40mL)-nước (1,80mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,37g).

MS: $[M+H]^+$ 346,2.

F) Metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoil)benzyl)-3,4-dimetyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,05g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit)(0,41g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat (0,36g) trong DMF (7,00mL), và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,29g).

MS: $[M+H]^+$ 478,0.

G) Metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiêc (0,29g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,02g) và lithi clorua (0,19g) vào dung dịch của metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,28g) trong DMF (6,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để thu hợp chất nêu ở tiêu đề (0,19g).

MS: $[M+H]^+$ 356,1.

H) Metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)benzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,07g) và natri periodat (0,56g) vào dung dịch của metyl 5-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)benzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat (0,19g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,20mL)-axetonitril (2,20mL)-nước (2,20mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,19g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 358,2.

I) 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(3-flo-4-(methylcarbamoyl)benzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,03g) và magie sulfat khan (0,06g) vào dung dịch của methyl 5-(3-flo-4-(methylcarbamoyl)benzyl)-2-formyl-3,4-dimethylbenzoat (0,09g) trong THF (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (2,00mL)-THF (2,00mL). Natri triaxetoxymethydrat (0,11g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,63 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,75 (3H, d, $J = 4,5$ Hz), 3,40 (2H, d, $J = 10,5$ Hz), 3,70 (1H, dd, $J = 10,9, 3,4$ Hz), 3,81-3,97 (3H, m), 4,14 (2H, s), 4,35-4,51 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,96-7,05 (2H, m), 7,36 (1H, s), 7,54 (1H, t, $J = 7,9$ Hz), 8,14 (1H, brs).

Ví dụ 20-1

4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-methyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-methyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

A) Axit 3-flo-2-hydroxy-4-methylbenzoic

Bổ sung hỗn hợp của 3-flo-2-hydroxy-4-methylbenzaldehyt (9,47g), natri dihydrophosphat (33,2g) và 2-methyl-2-buten (32,5mL) trong tert-butanol (200mL)-nước (100mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch nước (50,0mL) của natri clorit (22,2g), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 3 giờ. Độ pH của hỗn hợp phản ứng được điều chỉnh tới khoảng từ 2 đến 3 bằng axit clohydric 2N. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (10,5g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

B) Methyl 3-flo-2-hydroxy-4-methylbenzoat

Bổ sung axit sulfuric (5,00mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của axit 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoic (10,5g) trong metanol (50,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, bổ sung nước và etyl axetat phần còn lại, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (6,40g).

MS: $[M+H]^+$ 185,0.

C) Metyl 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung brom (1,87mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (6,40g) trong axit axetic (120mL), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 10% vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hỗn hợp (7,99g) của hợp chất nêu ở tiêu đề và nguyên liệu thô (khoảng 2:1). Sản phẩm thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,38 (3H, d, $J = 2,8$ Hz), 3,98 (3H, s), 7,82 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 10,67 (1H, s).

D) Metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (1,07g) được bổ sung vào hỗn hợp của hỗn hợp 2:1 (7,99g) của metyl 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat và metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat, bis(pinacolato)diboron (11,6g), kali axetat (8,94g) và toluen (160mL) ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Bổ sung lần nữa trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (1,07g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 ngày. Bổ sung lần nữa trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (1,07g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào đó, và kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay

hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,20g). Ngoài ra, hợp chất nêu ở tiêu đề (4,03g) thu được từ phần cắt phân đoạn thứ hai của sắc ký cột.

MS: $[M+H]^+$ 311,1.

E) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,40g) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (2,13g), 1-(4-(clometyl)phenyl)-1H-pyrazol (1,32g), natri carbonat (1,46g), DME (30,0mL) và nước (10,0mL) trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,33g).

MS: $[M+H]^+$ 341,1.

F) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,047g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,38g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (0,33g) trong DMF (7,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,36g).

MS: $[M+H]^+$ 473,1.

G) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-vinylbenzoat

Hỗn hợp của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,36g), tributylvinyl-thiêc (0,33mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,03g), lithi clorua (0,24g) và DMF (7,2mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung

dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,21g).

MS: $[M+H]^+$ 351,2.

H) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-formyl-4-metylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,08g) và natri periodat (0,63g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-vinylbenzoat (0,21g), axeton (2,3mL), axetonitril (2,3mL) và nước (2,3mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được pha loãng với etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,21g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 353,1.

I) 4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Hỗn hợp của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-formyl-4-metylbenzoat (0,21g), (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,07g), magie sulfat khan (0,14g) và THF (4,00mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ trong môi trường nitơ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô. Phần còn lại được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của metanol (4,00mL)-THF (4,00mL), natri triaxetoxibohydrua (0,25g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,45-1,64 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,23 (3H,

d, $J = 2,1$ Hz), 3,33-3,47 (2H, m), 3,64-3,95 (4H, m), 4,15 (2H, s), 4,55 (2H, s), 5,08 (1H, d, $J = 5,1$ Hz), 6,49-6,56 (1H, m), 7,27 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,38 (1H, s), 7,68-7,81 (3H, m), 8,44 (1H, d, $J = 2,1$ Hz).

Ví dụ 20-2

4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Hợp chất này cũng được tổng hợp bằng phương pháp dưới đây.

A) Axit 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoic

Hỗn hợp của axit 2,3-diflo-4-metylbenzoic (25,0g), natri hydroxit (23,2g) và DMSO (250mL) được khuấy ở nhiệt độ 140°C trong 12 giờ, và sau đó để qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, trong môi trường argon. Bổ sung axit clohydric 6M (100mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp phản ứng. Etyl axetat và nước được bổ sung vào đó ở nhiệt độ trong phòng, lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (24,3g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,35 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 6,74 (1H, dd, $J = 7,9, 6,8$ Hz), 7,58 (1H, dd, $J = 8,3, 1,5$ Hz), 10,37 (1H, s), 1H không được phát hiện.

B) Metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung axit sulfuric (7,60mL) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của axit 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoic (24,3g) trong metanol (500mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 3 ngày. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và etyl axetat và nước muối bão hòa được bổ sung vào đó. Lớp hữu cơ được tách, và lớp nước được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung diisopropyl ete (50mL) vào phần còn lại, và chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (25,4g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,32 (3H, d, $J = 2,5$ Hz), 3,95 (3H, s), 6,68 (1H, dd, $J = 7,9, 6,8$ Hz), 7,49 (1H, dd, $J = 8,3, 1,7$ Hz), 10,74 (1H, s).

C) Metyl 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung brom (7,78mL) vào dung dịch của metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (25,4g) trong axit axetic (250mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri thiosulfat 5% (250mL) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp phản ứng, và kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng nước để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (21,1g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,37 (3H, d, $J = 2,6$ Hz), 3,97 (3H, s), 7,81 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 10,65 (1H, s).

D) Metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (2,0g) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (15,0g), bis(pinacolato)diboron (21,7g), kali axetat (16,8g) và toluen (290mL) trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được rửa bằng diisopropyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12,3g). Phần lọc được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,99g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 311,2.

E) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,52g) được bổ sung vào hỗn hợp của metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (13,5g), 1-(4-(clometyl)phenyl)-1H-pyrazol (8,39g), natri carbonat (9,23g), DME (195mL) và nước (65,0mL) trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C . Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được rửa bằng dung môi hỗn hợp của diisopropyl ete-etyl axetat để tạo ra sản phẩm thô. Phần lọc được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol). Các sản phẩm thô thu được được kết hợp, và được rửa bằng diisopropyl ete-etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12,4g).

MS: $[M+H]^+$ 341,1.

F) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (1,74g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (14,3g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (12,4g) trong DMF (250mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (12,5g).

MS: $[M+H]^+$ 473,1.

G) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-vinylbenzoat

Hỗn hợp của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (11,8g), tributylvinyl-thiêc (11,9g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,88g), lithi clorua (7,84g) và DMF (240mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,98g).

MS: $[M+H]^+$ 351,2.

H) Metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-formyl-4-metylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (2,89g) và natri periodat (24,3g) ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-4-metyl-2-vinylbenzoat (7,97g), axeton (93,0mL), axetonitril (93,0mL) và nước (93,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở cùng nhiệt độ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được pha loãng với etyl axetat. Dung dịch được rửa bằng nước muối bão hòa, lớp hữu cơ was và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất

nêu ở tiêu đề (7,97g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 353,2.

I) 4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on

Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Hỗn hợp của metyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-3-flo-2-formyl-4-metylbenzoat (7,97g), (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (2,65g), magie sulfat khan (5,23g) và THF (160mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trong môi trường nitơ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô. Phần còn lại được hòa tan trong dung môi hỗn hợp của metanol (120mL)-THF (150mL), natri triaxetoxibohydrua (9,59g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Natri triaxetoxibohydrua (9,59g) được bổ sung lần nữa vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được hòa tan trong DMSO-toluen, và dung dịch được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan). Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong THF, dung dịch được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được rửa bằng dung môi hỗn hợp của diisopropyl ete-etyl axetat để tạo ra sản phẩm thô. Sản phẩm thô (5,28g) được hòa tan trong etanol nóng (60mL), và được tái kết tinh trong suốt 4 giờ ở điều kiện làm mát bằng nước đá để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (4,88g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,71-1,87 (1H, m), 2,08-2,17 (1H, m), 2,22 (3H, d, $J = 2,3$ Hz), 2,47-2,57 (1H, m), 3,42-3,62 (2H, m), 3,97-4,15 (6H, m), 4,31-4,63 (2H, m), 6,39-6,50 (1H, m), 7,17 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,59 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

Mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở giá trị d (hoặc khoảng cách d) = 12,8, 8,0, 7,5, 6,2, 6,0, 5,6, 5,0, 4,6, 4,5 và 4,2 Å.

Ví dụ 21

1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-

dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,07g) vào dung dịch của methyl 5-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-formyl-4-methylbenzoat (0,20g) trong THF (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại được pha loãng với axit axetic (4,00mL). Natri triaxetoxibohydrat (0,19g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,11g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,71-1,90 (1H, m), 2,07-2,18 (1H, m), 2,31 (3H, s), 2,69 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 3,43-3,59 (2H, m), 3,98-4,15 (6H, m), 4,29-4,55 (2H, m), 6,45 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,18 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,24 (1H, s), 7,55-7,61 (2H, m), 7,63 (1H, s), 7,70 (1H, d, $J = 1,7$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 2,5$ Hz).

Ví dụ 22

1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-(diflometoxy)benzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

A) Metyl 5-(4-(diflometoxy)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung 1-(bromometyl)-4-(diflometoxy)benzen (0,47g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,16g) và dung dịch nước natri carbonat 2mol/L (1,96mL) vào dung dịch của methyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,60g) trong DME (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, hỗn hợp được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,60g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 337,0.

B) Metyl 5-(4-(diflometoxy)benzyl)-3,4-dimethyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung natri hydrua (0,08g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-(diflometoxy)benzyl)-2-hydroxy-3,4-dimetylbenzoat (0,60g) trong DMF (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimitt)(0,77g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Metyl 5-[4-(diflometoxy)benzyl]-3,4-dimetyl-2-[[triflometyl)sulfonyl]oxy]benzoat thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Hợp chất được nêu ở trên được hòa tan trong DMF (12,0mL), tributylvinyl-thiêc (0,78mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,13g) và lithi clorua (0,53g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g).

MS: $[M+H]^+$ 347,2.

C) Metyl 5-(4-(diflometoxy)benzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,06g) và natri periodat (0,49g) vào dung dịch của metyl 5-(4-(diflometoxy)benzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat (0,16g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (3,00mL)-axetonitril (3,00mL)-nước (3,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,04g).

MS: $[M+H]^+$ 349,1.

D) 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-(diflometoxy)benzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,01g) trong môi

trường argon vào dung dịch của methyl 5-(4-(diflometoxy)benzyl)-2-formyl-3,4-dimethylbenzoat (0,04g) trong THF (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại được pha loãng với axit axetic (2,00mL). Natri triaxetoxibohydrua (0,03g) được bổ sung vào đó trong môi trường argon, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,02g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,73-1,88 (1H, m), 2,09-2,18 (1H, m), 2,21 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,52 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 3,45-3,63 (2H, m), 4,00-4,18 (6H, m), 4,26-4,50 (2H, m), 6,19-6,75 (1H, m), 6,99-7,04 (2H, m), 7,06-7,11 (2H, m), 7,51 (1H, s).

Ví dụ 23

1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-flo-3-metoxymethyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

A) Methyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung 4-(bromomethyl)-1-flo-2-metoxymethylbenzen (0,39g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,07g) và dung dịch nước natri carbonat 2mol/L (1,63mL) vào dung dịch của methyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,50g) trong DME (12,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, và được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,45g).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 2,13 (6H, s), 3,78 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,94 (2H, s), 6,53 (1H, ddd, $J = 8,3, 4,4, 2,1$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz), 7,07 (1H, dd, $J = 11,5, 8,3$ Hz), 7,49 (1H, s), 10,90 (1H, s).

B) Methyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-3,4-dimethyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,07g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,55g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat (0,45g) trong DMF (5,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,63g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,19-2,32 (6H, m), 3,76-3,85 (6H, m), 4,08 (2H, s), 6,59 (1H, ddd, $J = 8,3, 4,3, 2,1$ Hz), 6,99-7,16 (2H, m), 7,61 (1H, s).

C) Metyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-3,4-dimethyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,61mL), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,05g) và lithi clorua (0,44g) vào dung dịch của metyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-3,4-dimethyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,63g) trong DMF (7,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,39g).

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 329,1.

D) Metyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-2-formyl-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,15g) và natri periodat (1,27g) vào dung dịch của metyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-3,4-dimethyl-2-vinylbenzoat (0,39g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (9,00mL)-axetonitril (9,00mL)-nước (9,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,39g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[\text{M}+\text{H}]^+$ 331,1.

E) 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-flo-3-metoxymethyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-

dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,12g) và magie sulfat khan (0,26g) vào dung dịch của metyl 5-(4-flo-3-metoxymethyl)-2-formyl-3,4-dimethylbenzoat (0,35g) trong THF (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ trong môi trường nitơ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (2,00mL)-THF (4,00mL). Natri triacetoxymethylhydrua (0,45g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,13g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,66 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,18-2,26 (6H, m), 3,34-3,45 (2H, m), 3,69 (1H, dd, $J = 10,9, 3,4$ Hz), 3,78 (3H, s), 3,82-3,96 (3H, m), 4,05 (2H, s), 4,34-4,50 (2H, m), 5,05 (1H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,49-6,61 (1H, m), 6,97-7,13 (2H, m), 7,30 (1H, s).

Ví dụ 24

1,5-anhydro-2-(4-clo-6-(4-metoxymethyl)-5-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol

A) Metyl 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-metylbenzoat

Bổ sung N-closuccinimit (2,47g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (4,54g) trong DMF (34,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (5,20g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 276,7.

B) Metyl 3-clo-2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (7,09g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-clo-2-hydroxy-4-metylbenzoat (5,20g) trong toluen (140mL), kali axetat (5,48g) và trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,65g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 15 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để

làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (3,54g).

MS: $[M+H]^+$ 327,1.

C) Metyl 3-clo-2-hydroxy-5-(4-metoxymethyl)-4-methylbenzoat

Bổ sung 1-(clometyl)-4-metoxymethylbenzen (0,43g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,16g) và natri carbonat (0,58g) vào dung dịch của metyl 3-clo-2-hydroxy-4-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,90g) trong dung môi hỗn hợp của DME (13,5mL)-nước (4,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,37g).

MS: $[M-H]^+$ 318,9.

D) Metyl 3-clo-5-(4-metoxymethyl)-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,05g) và N-phenylbis(triflometansulfonimide) (0,36g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 3-clo-2-hydroxy-5-(4-metoxymethyl)-4-methylbenzoat (0,36g) trong DMF (7,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,51g).

MS: $[M-H]^+$ 451,8.

E) Metyl 3-clo-5-(4-metoxymethyl)-4-metyl-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,54g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,04g) và lithi clorua (0,36g) vào dung dịch của metyl 3-clo-5-(4-metoxymethyl)-4-metyl-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

(0,51g) trong DMF (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,31g).

MS: $[M+H]^+$ 331,1.

F) Metyl 3-clo-2-formyl-5-(4-metoxymethyl)-4-methylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,12g) và natri periodat (1,00g) vào dung dịch của metyl 3-clo-5-(4-metoxymethyl)-4-methyl-2-vinylbenzoat (0,31g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (3,60mL)-axetonitril (3,60mL)-nước (3,60mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,31g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

G) 1,5-anhydro-2-(4-clo-6-(4-metoxymethyl)-5-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,04g) và magie sulfat khan (0,07g) vào dung dịch của metyl 3-clo-2-formyl-5-(4-metoxymethyl)-4-methylbenzoat (0,10g) trong THF (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (2,00mL)-THF (2,00mL). Natri triaxetoxymethydrat (0,19g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lốp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,05g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,47-1,62 (1H, m), 1,89-1,99 (1H, m), 2,35 (3H, s), 3,34-3,48 (2H, m), 3,64-3,74 (4H, m), 3,80-3,97 (3H, m), 4,07 (2H, s), 4,39-4,54 (2H, m), 5,11 (1H, d, $J = 5,3$ Hz), 6,82-6,90 (2H, m), 7,05 (2H, d, $J = 8,7$ Hz),

7,42 (1H, s).

Ví dụ 25-1

2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-4,5-dimethyl-6-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)isoindolin-1-on

A) 5-(clometyl)-2-methylpyridin

Bổ sung thionyl clorua (1,57g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của (6-methylpyridin-3-yl)metanol (1,08g) trong THF (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và etyl axetat, natri bicarbonat nước bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,81g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2,57 (3H, s), 4,57 (2H, s), 7,17 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,3$ Hz).

B) Metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)benzoat

Bổ sung 5-(clometyl)-2-methylpyridin (0,41g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,15g) và natri carbonat (0,55g) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,80g) trong dung môi hỗn hợp của DME (12,0mL)-nước (4,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,48g).

MS: $[\text{M}-\text{H}]^+$ 286,1.

C) Metyl 3,4-dimethyl-5-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,08g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,66g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)benzoat (0,48g) trong DMF (9,50mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Bổ sung axit clohydric

1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,70g).

MS: $[M+H]^+$ 418,1.

D) Metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiêc (0,80g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,06g) và lithi clorua (0,53g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,70g) trong DMF (14,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,44g).

MS: $[M+H]^+$ 296,1.

E) Metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)benzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,19g) và natri periodat (1,59g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-vinylbenzoat (0,44g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (5,40mL)-axetonitril (5,40mL)-nước (5,40mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lóp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,44g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 298,1.

F) 2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on

Bổ sung (1S,2S)-aminoxyclohexanol (0,06g) và magie sulfat khan (0,11g) vào dung dịch của metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-

yl)methyl)benzoat (0,15g) trong THF (2,90mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (2,90mL)-THF (2,90mL). Natri triaxetoxycyclohexan (0,21g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,05g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,38 (3H, m), 1,48-1,72 (4H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,55-3,66 (1H, m), 3,81 (1H, td, $J = 10,7, 4,1$ Hz), 4,05 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,71 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,27-7,38 (2H, m), 8,29 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Ví dụ 25-2

2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-4,5-dimethyl-6-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)isoindolin-1-on cũng được tổng hợp bằng phương pháp dưới đây.

A) 5-(clometyl)-2-methylpyridin hydroclorua

Bổ sung thionyl clorua (1,10mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của (6-methylpyridin-3-yl)metanol (1,24g) trong THF (12,4mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại thu được được tạo huyền phù trong etyl axetat. Kết tủa được thu gom bằng cách lọc, và được rửa bằng etyl axetat-hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,64g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2,72 (3H, s), 4,93 (2H, s), 7,86 (1H, d, $J = 8,1$ Hz), 8,44 (1H, dd, $J = 8,2, 2,0$ Hz), 8,85 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

B) Metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)benzoat

Bổ sung 5-(clometyl)-2-methylpyridin hydroclorua (1,22g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,38g) và natri carbonat (2,11g) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (2,00g) trong dung môi hỗn hợp của DME (30,0mL)-nước (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước và etyl axetat được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được phân chia. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối

bảo hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,57g).

MS: $[M-H]^+$ 286,1.

C) Metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimit)(2,16g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp của metyl 2-hydroxy-3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)benzoat (1,57g), natri hydrua (0,26g) và DMF (32,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,76g).

MS: $[M+H]^+$ 418,1.

D) Metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (0,87g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,06g) và lithi clorua (0,57g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,76g) trong DMF (16,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 1,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,50g).

MS: $[M+H]^+$ 296,2.

E) Metyl 2-formyl-3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)benzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cô định I) (0,21g) và natri periodat (1,79g) vào dung dịch của metyl 3,4-dimetyl-5-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)-2-vinylbenzoat (0,49g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (6,10mL)-axetonitril (6,10mL)-nước (6,10mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng.

Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,47g) là sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 298,1.

F) 2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimethyl-6-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)isoindolin-1-on

Bổ sung (1S,2S)-aminoxyclohexanol (0,18g) và magie sulfat khan (0,37g) vào dung dịch của methyl 2-formyl-3,4-dimethyl-5-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)benzoat (0,47g) trong THF (9,40mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được cô, và phần còn lại được pha loãng với metanol (9,40mL)-THF (9,40mL). Natri triaxetoxymetanol (0,67g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (metanol/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,20g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,22-1,39 (3H, m), 1,47-1,75 (4H, m), 1,89-2,02 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,41 (3H, s), 3,61 (1H, dd, $J = 10,0, 5,1$ Hz), 3,74-3,88 (1H, m), 4,05 (2H, s), 4,35 (2H, s), 4,69 (1H, d, $J = 5,5$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (1H, s), 7,35 (1H, dd, $J = 7,9, 2,3$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 1,9$ Hz).

Mẫu nhiễu xạ bột tia X với các đỉnh đặc trưng ở giá trị d (hoặc khoảng cách d) = 18,5, 10,3, 9,2, 7,0, 5,3, 5,1, 4,7, 4,4, 4,3 và 4,2 Å.

Ví dụ 26

1,5-anhydro-2-(6-(4-cyano-3-flobenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol

A) Methyl 5-(4-cyano-3-flobenzyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II) diclometan (0,14g) trong môi trường argon vào hỗn hợp của methyl 2-hydroxy-3,4-dimethyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (1,07g), 4-(clometyl)-2-flobenzonitril (0,89g), dung dịch nước natri carbonat 2mol/L (3,50mL) và DME

(20,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 80°C, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong một tuần. Bổ sung nước ở nhiệt độ trong phòng vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,10g).

MS: $[M+H]^+$ 312,0.

B) Metyl 5-(4-xyano-3-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat

Dung dịch của metyl 5-(4-xyano-3-flobenzyl)-2-hydroxy-3,4-dimethylbenzoat (1,10g) trong DMF (20,0mL) được làm mát bằng nước đá trong môi trường argon, natri hydrua (0,15g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimide) (1,51g) vào hỗn hợp phản ứng này ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Metyl 5-(4-xyano-3-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-[[triflometyl)sulfonyl]oxy]benzoat thô thu được được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Bổ sung trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,12g) trong môi trường argon vào hỗn hợp của hợp chất được nêu ở trên, lithi clorua (1,04g), tributylvinyl-thiêc (1,54mL) và DMF (20,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ, và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung tributylvinyl-thiêc (1,54mL) trong môi trường argon vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ. Bổ sung etyl axetat và dung dịch nước kali florua 10% vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,67g).

MS: $[M+H]^+$ 322,1.

C) Metyl 5-(4-xyano-3-flobenzyl)-2-formyl-3,4-dimethylbenzoat

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,26g) vào hỗn hợp của metyl

5-(4-xyano-3-flobenzyl)-3,4-dimetyl-2-vinylbenzoat (0,67g) và natri periodat (2,22g) trong axeton (15,0mL)-axetonitril (15,0mL)-nước (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,25g).

MS: $[M+H]^+$ 326,1.

D) 1,5-anhydro-2-(6-(4-xyano-3-flobenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol

Bổ sung (3S,4S)-3-aminotetrahydro-2H-pyran-4-ol (0,09g) vào dung dịch của metyl 5-(4-xyano-3-flobenzyl)-2-formyl-3,4-dimetylbenzoat (0,25g) trong THF (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được cô, và phần còn lại được pha loãng với axit axetic (5,00mL). Sau đó, natri triaxetoxymetanol (0,24g) được bổ sung vào đó và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung natri bicarbonat nước bão hòa vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan, metanol/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,16g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1,73-1,89 (1H, m), 2,08-2,18 (4H, m), 2,26 (3H, s), 2,56 (1H, d, $J = 5,7$ Hz), 3,45-3,63 (2H, m), 3,99-4,19 (6H, m), 4,27-4,53 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 7,00 (1H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,47-7,55 (2H, m).

Ví dụ 38

rac-2-(trans-2-metoxycyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on

Bổ sung natri hydrua (9,0mg) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của rac-2-(trans-2-hydroxycyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on (0,06g) (thu được theo cách tương tự như trong Ví dụ 8) trong DMF (1,20mL), và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Metyl iodua (0,05mL) được bổ sung vào đó ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong hai đêm trong môi trường nitơ. Bổ sung natri hydrua (9,0mg) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp phản ứng này, và hỗn hợp được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước ở điều kiện làm mát bằng nước đá, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) và sau đó HPLC (nước/axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,004g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,29-1,46 (3H, m), 1,63-1,96 (4H, m), 2,19-2,30 (1H, m), 2,31 (3H, s), 3,27 (3H, s), 3,38-3,51 (1H, m), 4,04-4,17 (3H, m), 4,34 (2H, s), 6,44 (1H, t, $J = 2,1$ Hz), 7,17-7,25 (3H, m), 7,58 (2H, d, $J = 8,7$ Hz), 7,66-7,74 (2H, m), 7,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz).

Ví dụ 57

5-etyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on

A) Metyl 4-bromo-2-hydroxybenzoat

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (10,1mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 4-bromo-2-hydroxybenzoic (15,0g) trong metanol (150mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C qua đêm trong môi trường argon. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (14,2g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3,88 (3H, s), 7,10-7,18 (1H, m), 7,21-7,28 (1H, m), 7,69 (1H, d, $J = 8,3$ Hz), 10,65 (1H, s).

B) Metyl 2-hydroxy-4-vinylbenzoat

Bổ sung tributylvinyl-thiếc (6,18g), bis(triphenylphosphin)paladi(II) clorua (0,46g) và lithi clorua (4,07g) vào dung dịch của metyl 4-bromo-2-hydroxybenzoat (3,0g) trong DMF (50,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

C) Metyl 4-etyl-2-hydroxybenzoat

Bổ sung paladi-carbon (1,38g) vào dung dịch của metyl 2-hydroxy-4-vinylbenzoat (2,31g) trong etanol (25,0mL), và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường hydro. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,43g).

MS: $[M+H]^+$ 181,1.

D) Metyl 5-bromo-4-etyl-2-hydroxybenzoat

Bổ sung brom (1,40g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 4-etyl-2-hydroxybenzoat (1,43g) trong axit axetic (15,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, chất rắn thu được được thu gom bằng cách lọc, và được sấy dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,21g) dưới dạng hỗn hợp với metyl 3,5-dibromo-4-etyl-2-hydroxybenzoat (2:1). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

E) Metyl 4-etyl-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat

Hỗn hợp của hỗn hợp (1,00g) của metyl 5-bromo-4-etyl-2-hydroxybenzoat và metyl 3,5-dibromo-4-etyl-2-hydroxybenzoat, bis(pinacolato)diboron (1,47g), kali axetat (1,14g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,14g) và toluen (20,0mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,82g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

MS: $[M+H]^+$ 307,2.

F) Metyl 4-etyl-2-hydroxy-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat

Hỗn hợp của metyl 4-etyl-2-hydroxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat (0,41g), 3-(4-(bromometyl)phenyl)-1-metyl-1H-pyrazol (0,44g), natri carbonat (0,28g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (0,15g), DME (15,0mL) và nước (5,0mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 90°C trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa

bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,26g).

MS: $[M+H]^+$ 351,1.

G) Metyl 4-etyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,04g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của metyl 4-etyl-2-hydroxy-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat (0,26g) và N-phenylbis(triflometansulfonimit) (0,29g) trong DMF (3,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,32g).

MS: $[M+H]^+$ 483,1.

H) Metyl 4-etyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-vinylbenzoat

Hỗn hợp của metyl 4-etyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)benzoat (0,32g), tributylvinyl-thiêc (0,32g), trans-diclobis(triphenylphosphin)paladi(II) (0,02g), lithi clorua (0,21g) và DMF (6,00mL) được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc. Phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,21g). Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

I) Metyl 4-etyl-2-formyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat

Hỗn hợp của metyl 4-etyl-5-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-vinylbenzoat (0,21g), osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,08g) và natri periodat (0,64g) trong axeton (4,00mL)-axetonitril (4,00mL)-nước (4,00mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, phần lọc được pha loãng với etyl axetat, và hỗn hợp được rửa bằng nước muối bão hòa. Lóp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay

hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,21g) dưới dạng sản phẩm thô. Hợp chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

J) 5-ethyl-6-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-((tetrahydrofuran-2-yl)methyl)isoindolin-1-on

Hỗn hợp của methyl 4-ethyl-2-formyl-5-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)benzoat (0,11g), (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (0,03g) và magie sulfat khan (0,07g) trong THF (3,00mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Chất không hòa tan được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần còn lại được pha loãng với axit axetic (3,00mL), natri triaxetoxibohydrua (0,09g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel NH (etyl axetat/hexan), và được kết tinh từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,03g).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1,11 (3H, t, $J = 7,6$ Hz), 1,47-1,63 (1H, m), 1,74-2,00 (3H, m), 2,69 (2H, q, $J = 7,7$ Hz), 3,44-3,67 (3H, m), 3,72-3,82 (1H, m), 3,86 (3H, s), 3,98-4,06 (1H, m), 4,09 (2H, s), 4,50 (2H, d, $J = 4,5$ Hz), 6,62 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 7,15 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,42 (2H, s), 7,63-7,75 (3H, m).

Ví dụ 96

4-flo-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)isoindolin-1-on

A) 2-flo-3-metoxi-phenol

Bổ sung từng giọt hydro peroxit nước (100mL, 30% trọng lượng trong nước) vào dung dịch của axit 2-flo-3-metoxi-phenylboronic (30,4g) trong THF (300mL), và hỗn hợp được gia nhiệt có hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, natri sulfit nước bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng hệ combiflash (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (24,8g).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,88 (3H, s), 5,23 (1H, brs), 6,53 (1H, t, $J = 8,4$ Hz),

6,62 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,93 (1H, td, $J = 8,4, 2,0$ Hz).

B) 3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzenaldehyt

Bổ sung magie clorua (71,7g) vào dung dịch của 2-flo-3-metoxiphenol (22,0g) và trietylamin (93,9g) trong dicloetan (250mL), và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 1 giờ. Bổ sung paraformaldehyt (46,5g) vào hỗn hợp này, và hỗn hợp được khuấy trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, axit clohydric 1N được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng hệ combiflash (ete dầu mỏ/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (26,0g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,98 (3H, s), 6,64 (1H, dd, $J = 8,8, 6,8$ Hz), 7,32 (1H, dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz), 9,77 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). Một proton hoạt động không quan sát thấy.

C) Axit 3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic

Bổ sung từng giọt dung dịch nước (30,0mL) của natri clorit (14,5g) vào hỗn hợp của 3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzenaldehyt (10,0g) và natri dihydrophosphat (22,9g) trong DMSO (100mL) và nước (25,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, phần còn lại được pha loãng với nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (x 6). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (7,42g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 3,89 (3H, s), 6,75 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz). Hai proton hoạt động không quan sát thấy.

D) Axit 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic

Bổ sung NBS vào dung dịch của axit 3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic (7,30g) trong DMF (70,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với etyl axetat. Hỗn hợp được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (8,86g).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4,00 (3H, s), 7,74 (1H, d, $J = 2,0$ Hz). Hai proton hoạt động không quan sát thấy và nó có chứa chút ít tạp chất.

E) Metyl 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzoat

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (0,39mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của axit 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzoic (0,70g) trong metanol (15,0mL). Dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 15 giờ trong môi trường argon, và sau đó qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,52g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,97 (3H, s), 4,12 (3H, d, $J = 3,0$ Hz), 7,82 (1H, d, $J = 2,3$ Hz), 10,84 (1H, s).

F) Metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat

Bổ sung bis(pinacolato)diboron (0,71g), kali axetat (0,55g) và sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,08g) vào dung dịch của metyl 5-bromo-3-flo-2-hydroxy-4-metoxibenzoat (0,52g) trong DME (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được pha loãng với etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra metyl 3-flo-2-hydroxy-4-metoxi-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzoat dưới dạng sản phẩm thô. Bổ sung 1-(4-(bromometyl)phenyl)-1H-pyrazol (0,44g), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua diclometan (0,08g) và dung dịch nước natri carbonat 2M (1,86mL) vào dung dịch của sản phẩm thô được nêu ở trên trong DME (10,0mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được để làm mát tới nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,21g).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 3,92 (2H, s), 3,93 (3H, s), 3,94-3,97 (3H, m), 6,46 (1H, t, $J = 2,2$ Hz), 7,24 (2H, s), 7,41 (1H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,61 (2H, d, $J = 8,5$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,5$ Hz), 7,88-7,92 (1H, m), 10,81 (1H, s).

G) Metyl 2-etenyl-3-flo-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat

Bổ sung natri hydrua (0,03g) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào dung dịch của methyl 3-flo-2-hydroxy-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,21g) trong DMF (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung N-phenylbis(triflometansulfonimide) (0,23g) vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ trong môi trường argon. Bổ sung axit clohydric 1N vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra methyl 3-flo-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-[[triflometyl)sulfonyl]oxy]benzoat dưới dạng sản phẩm thô. Bổ sung bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (0,02g) vào hỗn hợp của sản phẩm thô thu được, tributylvinyl-thiêc (0,26mL) và lithi clorua (0,19g) trong DMF (5,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 2 giờ trong môi trường argon. Bổ sung dung dịch nước kali florua 10% vào hỗn hợp phản ứng, và chất không tan kết tủa được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite. Bổ sung nước vào phần lọc, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bởi sắc ký cột silicagel (etyl axetat/hexan) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,12g).

MS: $[M+H]^+$ 367,2.

H) 4-flo-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on

Bổ sung osimi oxit (chất xúc tác cố định I) (0,04g) và natri periodat (0,35g) vào dung dịch của methyl 2-etenyl-3-flo-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat (0,12g) trong dung môi hỗn hợp của axeton (2,00mL)-axetonitril (2,00mL)-nước (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ trong môi trường argon. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Bổ sung nước vào phần còn lại, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên natri sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra methyl 3-flo-2-formyl-4-metoxi-5-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]benzoat dưới dạng sản phẩm thô. Sản phẩm thô thu được (20% thể tích/thể tích) được hòa tan trong THF (2,00mL), (tetrahydrofuran-2-yl)metanamin (0,006g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và phần còn lại được pha loãng với axit axetic (1,00mL). Natri

triacetoxymethanol (0,03g) được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được tinh chế bằng HPLC (nước/acetonitril, chứa 0,1% TFA). Các phần cắt phân đoạn được kết hợp, dung dịch nước natri hydrocarbonat bão hòa được bổ sung vào đó, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,90mg).

MS: $[M+H]^+$ 422,2.

Ví dụ 113

rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-6,7-dimethyl-3-oxoisindolin-5-yl)methyl)benzamide

Bổ sung hydro peroxide nước 35% (0,17mL) ở điều kiện làm mát bằng nước đá vào hỗn hợp của rac-3-fluoro-4-((2-(trans-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-6,7-dimethyl-3-oxoisindolin-5-yl)methyl)benzonitril (0,08g) và kali carbonat (0,08g) trong DMSO (2,00mL), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được pha loãng với nước, và hỗn hợp được chiết bằng ethyl axetat-THF. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và được làm khô trên magie sulfat khan, và dung môi được làm bay hơi dưới áp suất giảm. Phần còn lại được rửa bằng ethyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (0,07g).

MS: $[M+H]^+$ 413,2.

Các hợp chất của các Ví dụ 27 đến 37, 39 đến 56, 58 đến 95, 97 đến 112 và 114 đến 168 trong Bảng 1 được tổng hợp theo phương pháp được thể hiện trong các Ví dụ được nêu ở trên hoặc phương pháp tương tự với các ví dụ này. Các hợp chất được thể hiện trong Bảng 1.

MS trong các bảng có nghĩa là giá trị đo thực tế.

Bảng 1-1

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
1	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-((6-(1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)isoindolin-1-on		403,2
2	rac-5-chloro-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		422,1
3	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-methoxy-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		418,2
4	2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-methyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		388,2
5	rac-6-((6-(1,3-dimethyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-methylisoindolin-1-on		431,2

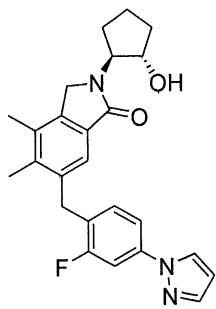
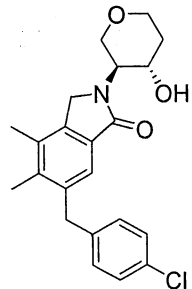
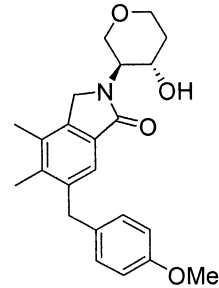
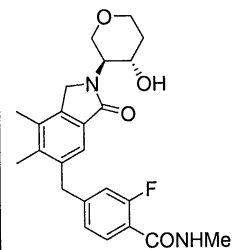
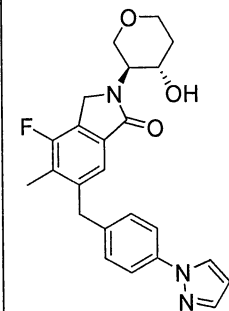
Bảng 1-2

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
6	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-((2'-metyl-2,4'-bipyridin-5-yl)metyl)isoindolin-1-on		428,2
7	3-flu-2-(5-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)benzonitril		423,1
8	5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)isoindolin-1-on		388,2
9	rac-5-xyclopropyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		414,2
10	rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-5-(triflometyl)isoindolin-1-on		490,1

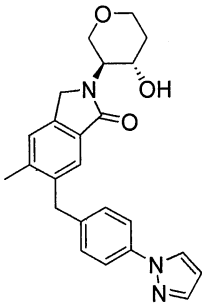
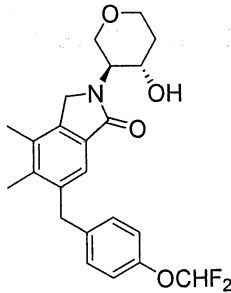
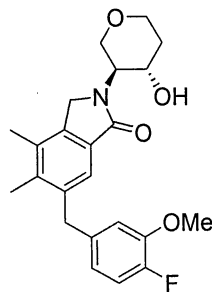
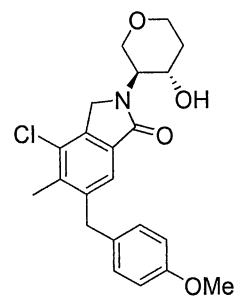
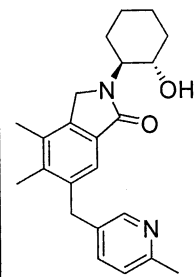
Bảng 1-3

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
11	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-5-carbonitril		427,2
12	rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		452,1
13	2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,2
14	4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		417,1
15	2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		390,1

Bảng 1-4

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
16	6-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on		420,1
17	1,5-anhydro-2-(6-(4-clobenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol		386,0
18	2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxybenzyl)-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-metoxybenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		382,2
19	1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(3-flo-4-(metylcarbamoyl)benzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		427,1
20	4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-metyl-1-oxo-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		422,1

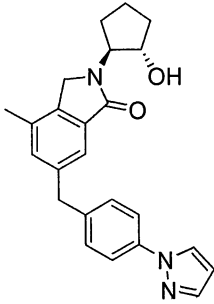
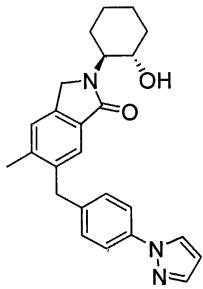
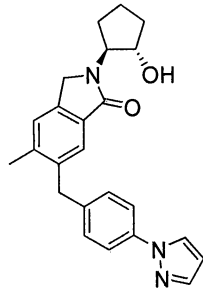
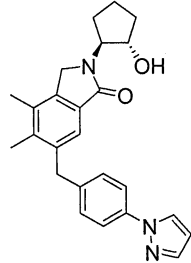
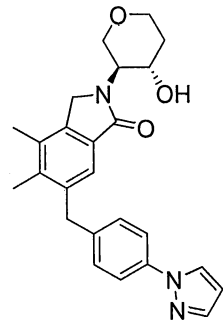
Bảng 1-5

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
21	1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-methyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		404,1
22	1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-(diflometoxy)benzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		418,0
23	1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-flo-3-metoxybenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		400,1
24	1,5-anhydro-2-(4-clo-6-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol		402,1
25	2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on		365,2

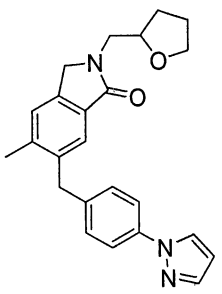
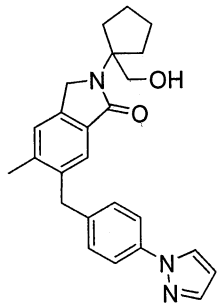
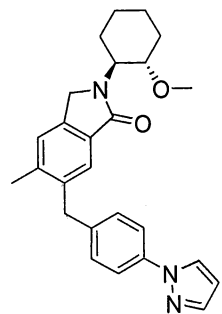
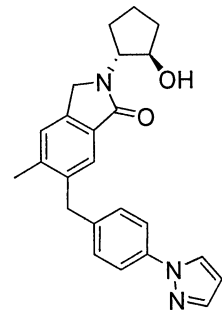
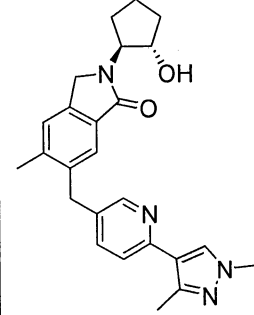
Bảng 1-6

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
26	1,5-anhydro-2-(6-(4-xyano-3-flobenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol		395,1
27	2-(2-flophenyl)-6-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on		399,1
28	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-((6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on		431,2
29	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,2
30	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,2

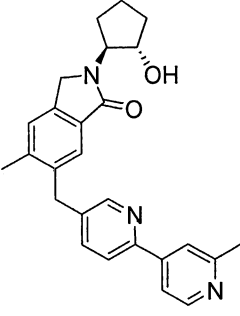
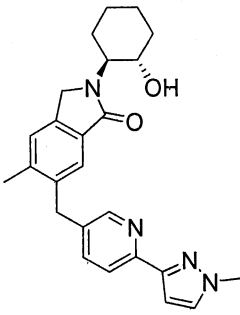
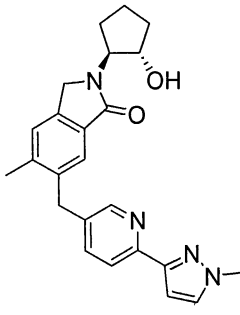
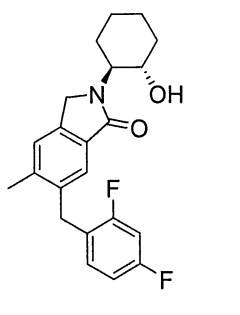
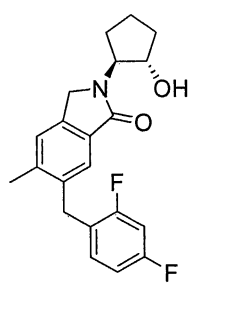
Bảng 1-7

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
31	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		388,1
32	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,2
33	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		388,2
34	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,1
35	rac-2-(trans-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		418,2

Bảng 1-8

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
36	5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		388,2
37	2-(1-(hydroxymetyl)xcyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,2
38	rac-2-(trans-2-metoxycyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,2
39	2-((1R,2R)-2-hydroxycyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		388,2
40	rac-6-(((6-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin-3-yl)metyl)-2-(trans-2-hydroxycyclopentyl)-5-metylisoindolin-1-on		417,1

Bảng 1-9

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
41	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-((2'-metyl-2,4'-bipyridin-5-yl)metyl)isoindolin-1-on		414,2
42	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-(((6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on		417,1
43	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(((6-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on		403,2
44	rac-6-(2,4-diflobenzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metylisoindolin-1-on		372,2
45	rac-6-(2,4-diflobenzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metylisoindolin-1-on		358,1

Bảng 1-10

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
46	2-((1R,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		388,2
47	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		417,1
48	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		403,2
49	5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		403,2
50	5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydro-2H-pyran-3-yl)isoindolin-1-on		388,2

Bảng 1-11

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
51	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,1
52	5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		402,1
53	rac-6-(2-flo-4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metylisoindolin-1-on		421,1
54	6-(2-flo-4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-5-metyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		421,2
55	rac-6-(4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metylisoindolin-1-on		416,2

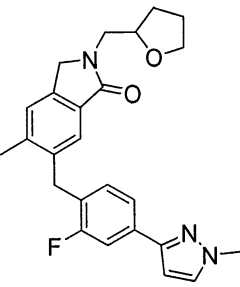
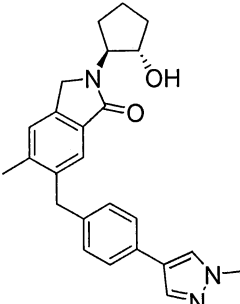
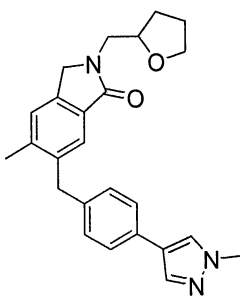
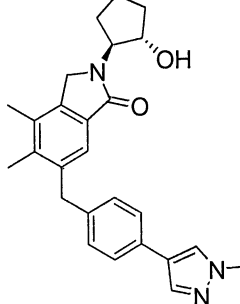
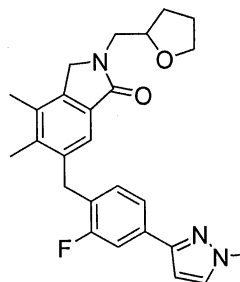
Bảng 1-12

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
56	6-(4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)-5-metyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		416,2
57	5-etyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		416,1
58	5-etyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		402,1
59	rac-5-etyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,1
60	5-clo-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		423,1

Bảng 1-13

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
61	5-xyclopropyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		429,2
62	5-xyclopropyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		414,1
63	rac-5-etyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,2
64	rac-5-xyclopropyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		429,2
65	rac-6-(2-flu-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metylisindolin-1-on		420,1

Bảng 1-14

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
66	6-(2-flu-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-5-metyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		420,1
67	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		402,1
68	5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		402,1
69	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,2
70	6-(2-flu-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-4,5-dimetyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		434,2

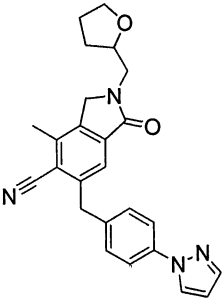
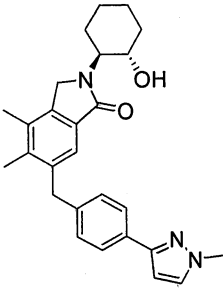
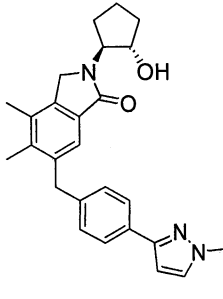
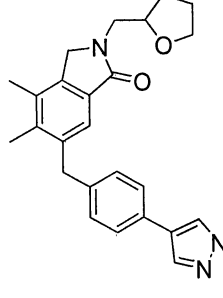
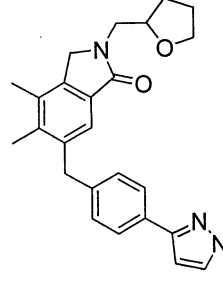
Bảng 1-15

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
71	rac-6-(2-flu-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetylisoinolin-1-on		434,2
72	4-flu-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoinolin-1-on		406,1
73	rac-5-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoinolin-1-on		408,1
74	5-clo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoinolin-1-on		408,1
75	rac-5-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)isoinolin-1-on		436,1

Bảng 1-16

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
76	rac-5-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		422,0
77	5-clo-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		422,0
78	rac-4-flo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		420,1
79	rac-4-flo-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		406,1
80	4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		402,1

Bảng 1-17

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
81	4-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-5-carbonitril		413,2
82	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		430,2
83	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,2
84	4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		416,2
85	4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		416,2

Bảng 1-18

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
86	4-clo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-5-(triflometyl)isoindolin-1-on		476,1
87	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4-metyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-5-carbonitril		413,2
88	rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-5-(triflometyl)isoindolin-1-on		476,2
89	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		430,2
90	4-clo-5-metoxy-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		438,1

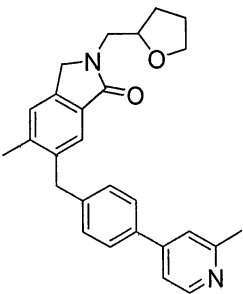
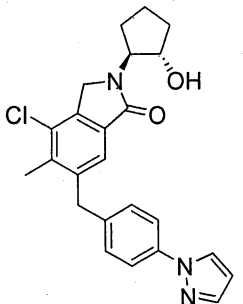
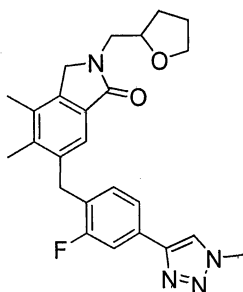
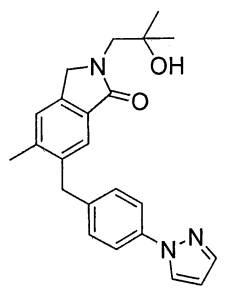
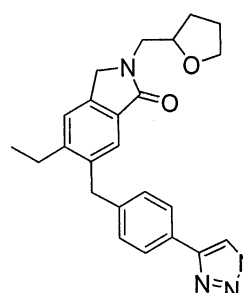
Bảng 1-19

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
91	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(6-metylpyridazin-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		414,2
92	rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		438,1
93	rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		436,1
94	rac-6-(4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-flobenzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-4,5-dimetylisoindolin-1-on		462,2
95	rac-6-(4-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-flobenzyl)-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetylisoindolin-1-on		448,1

Bảng 1-20

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
96	4-flu-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		422,1
97	rac-4-flu-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		436,2
98	rac-4-flu-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metoxi-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		422,1
99	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metyl-6-(4-(2-metylpyridin-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		427,2
100	rac-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(2-metylpyridin-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		413,2

Bảng 1-21

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
101	5-metyl-6-(4-(2-metylpyridin-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		413,2
102	rac-4-clo-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		422,1
103	6-(2-flu-4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-4,5-dimetyl-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		435,1
104	2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		376,1
105	5-etyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-(tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		417,1

Bảng 1-22

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
106	rac-5-ethyl-2-(trans-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1-methyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		417,1
107	4-flu-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		406,1
108	4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		416,2
109	4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		416,2
110	4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)-2-((2R)-tetrahydrofuran-2-ylmetyl)isoindolin-1-on		417,1

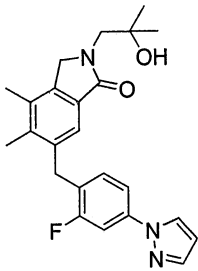
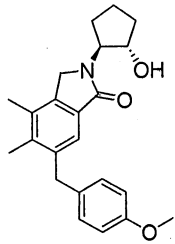
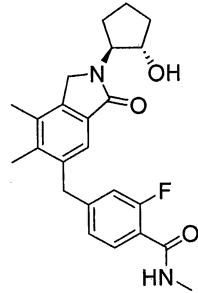
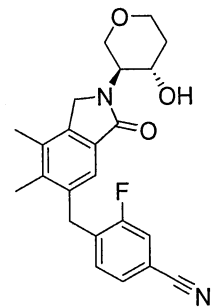
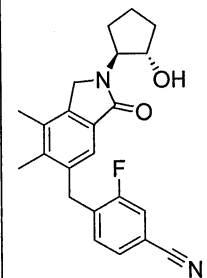
Bảng 1-23

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
111	4-flo-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		420,2
112	rac-3-flo-4-((2-(trans-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-6,7-dimetyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)metyl)benzonitril		395,2
113	rac-3-flo-4-((2-(trans-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-6,7-dimetyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)metyl)benzamidit		413,2
114	2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		404,2
115	6-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-4,5-dimetyl-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-yl)metyl)isoindolin-1-on		420,2

Bảng 1-24

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
116	5-etyl-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-etyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		432,1
117	5-etyl-2-[(3R,4R)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-[4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-etyl-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-D-threo-pentitol		432,1
118	5-etyl-2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		405,1
119	5-etyl-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1-metyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzyl)isoindolin-1-on		417,0
120	5-etyl-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		416,1

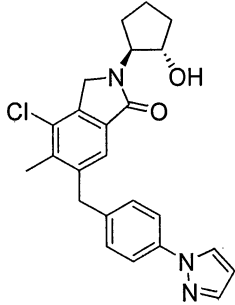
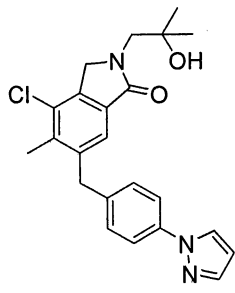
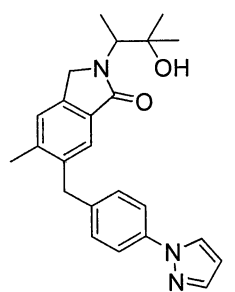
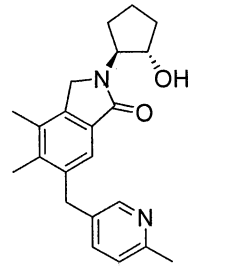
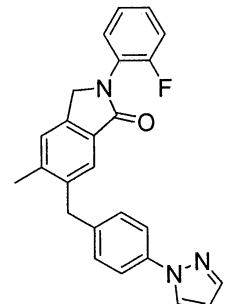
Bảng 1-25

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
121	6-(2-flu-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on		408,1
122	2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-metoxibenzyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on		366,1
123	2-flu-4-((2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-6,7-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)methyl)-N-methylbenzamid		411,1
124	3-flu-4-({2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6,7-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)methyl}benzonitril Tên hiệu; 1,5-anhydro-2-(6-(4-xyano-2-flobenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol		395,1
125	3-flu-4-((2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-6,7-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)methyl)benzonitril		379,2

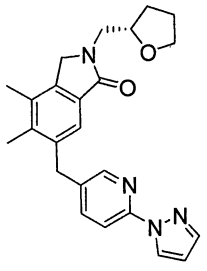
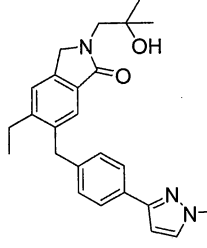
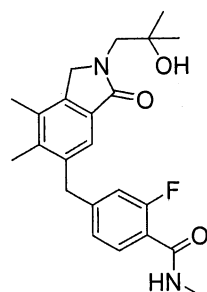
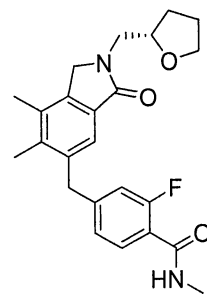
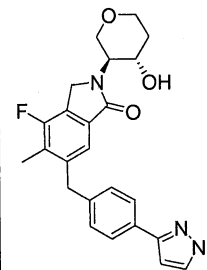
Bảng 1-26

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
126	3-fluoro-4-((2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6,7-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)methyl)benzonitril		367,1
127	4-fluoro-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-5-methyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		394,1
128	5-ethyl-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-ethyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		418,0
129	5-ethyl-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		390,1
130	4-chloro-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-methyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2-(4-chloro-5-methyl-1-oxo-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol		438,0

Bảng 1-27

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
131	4-clo-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		422,0
132	4-clo-2-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		410,0
133	2-(3-hydroxy-3-metylbutan-2-yl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		390,1
134	2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-4,5-dimetyl-6-((6-metylpyridin-3-yl)metyl)isoindolin-1-on		351,2
135	2-(2-flophenyl)-5-metyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		398,0

Bảng 1-28

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
136	4,5-dimethyl-6-(((6-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin-3-yl)methyl)-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)isoindolin-1-on		403,1
137	5-ethyl-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)isoindolin-1-on		404,1
138	2-flo-4-((2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)-6,7-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)methyl)-N-methylbenzamid		399,0
139	4-(((6,7-dimethyl-3-oxo-2-((2S)-tetrahydrofuran-2-ylmethyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)methyl)-2-flo-N-methylbenzamid		411,1
140	4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-methyl-6-[4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-methyl-6-(4-(1-methyl-1H-pyrazol-3-yl)benzyl)-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		436,0

Bảng 1-29

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
141	2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-metoxymethyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on		380,1
142	6-(4-etoxybenzyl)-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-etoxybenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		396,1
143	2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-4,5-dimethyl-6-[4-(propan-2-yloxy)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-isopropoxybenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		410,1
144	5-etyl-6-[2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl]-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-etyl-6-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		436,2
145	5-etyl-6-(2-flo-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)isoindolin-1-on		420,3

Bảng 1-30

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
146	5-ethyl-6-(2-fluoro-4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)-2-(2-hydroxy-2-methylpropyl)isoindolin-1-on		408,1
147	2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-4,5-dimethyl-6-[4-(trifluoromethoxy)benzyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4,5-dimethyl-1-oxo-6-(4-(trifluoromethoxy)benzyl)-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		436,1
148	5-ethyl-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-methoxybenzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-ethyl-6-(4-methoxybenzyl)-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		382,2
149	6-((6-ethylpyridin-3-yl)methyl)-2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on		379,3
150	4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-fluoro-6-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		386,1

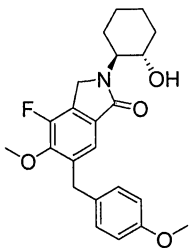
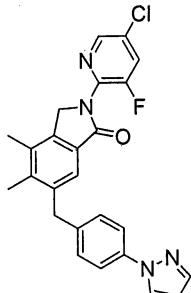
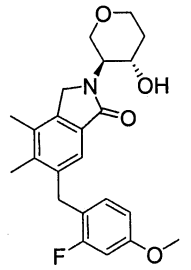
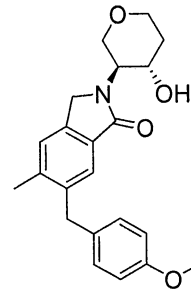
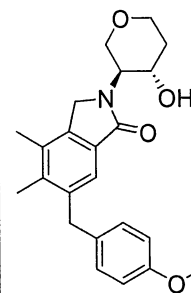
Bảng 1-31

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
151	4-clo-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-metoxymethyl)-5-methylisoindolin-1-on		400,1
152	4-clo-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclopentyl)-6-(4-metoxymethyl)-5-methylisoindolin-1-on		386,1
153	2-(3-flopyridin-2-yl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)methyl)isoindolin-1-on		413,1
154	4-flo-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-6-(4-metoxymethyl)-5-methylisoindolin-1-on		384,2
155	4-((2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-6,7-dimetyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl)metyl)benzonitril		375,2

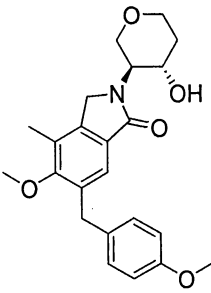
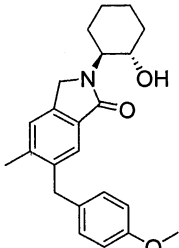
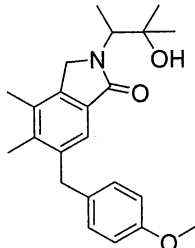
Bảng 1-32

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
156	4-({2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6,7-dimethyl-3-oxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-5-yl}methyl)benzonitril Tên hiệu; 1,5-anhydro-2-(6-(4-xyanobenzyl)-4,5-dimethyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-2,4-dideoxy-L-threo-pentitol		377,3
157	4-flo-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-metoxi-6-(4-metoxibenzyl)-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(4-flo-5-metoxi-6-(4-metoxibenzyl)-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		402,1
158	6-(3-flo-4-metoxibenzyl)-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(3-flo-4-metoxibenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		400,1
159	2-(2-flophenyl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		412,2
160	2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxi-3-metylbenzyl)-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-metoxi-3-metylbenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		396,2

Bảng 1-33

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
161	4-flo-2-((1S,2S)-2-hydroxyxyclohexyl)-5-metoxi-6-(4-metoxibenzyl)isoindolin-1-on		400,2
162	2-(5-clo-3-flopyridin-2-yl)-4,5-dimetyl-6-(4-(1H-pyrazol-1-yl)benzyl)isoindolin-1-on		447,1
163	6-(2-flo-4-metoxibenzyl)-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(2-flo-4-metoxibenzyl)-4,5-dimetyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		400,1
164	2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxibenzyl)-5-metyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(6-(4-metoxibenzyl)-5-metyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		368,2
165	rac-2-(trans-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl)-6-(4-metoxibenzyl)-4,5-dimetyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on		382,2

Bảng 1-34

Ví dụ số	Tên IUPAC	Công thức cấu tạo	MS
166	2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on Tên hiệu; 1,5-anhydro-2,4-dideoxy-2-(5-methoxy-6-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-1-oxo-1,3-dihydro-2H-isoindol-2-yl)-L-threo-pentitol		398,2
167	2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-6-(4-methoxybenzyl)-5-methylisoindolin-1-on		366,1
168	2-(3-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)-6-(4-methoxybenzyl)-4,5-dimethylisoindolin-1-on		368,2

Ví dụ bào chế 1

(1) Hợp chất thu được trong Ví dụ 1	10,0g
(2) Lactoza	60,0g
(3) Tinh bột ngô	35,0g
(4) Gelatin	3,0g
(5) Magie stearat	2,0g

Hỗn hợp của hợp chất (10,0g) thu được trong Ví dụ 1, lactoza (60,0g) và tinh bột ngô (35,0g) được cho đi qua rây cỡ lỗ 1mm bằng cách sử dụng dung dịch nước gelatin 10% trọng lượng (30mL) (3,0g gelatin) và các hạt được sấy ở nhiệt độ 40°C và được rây lại lần nữa. Các hạt thu được được trộn với magie stearat (2,0g) và hỗn hợp được nén. Các viên nén lõi thu được được bọc bằng lớp phủ đường là huyền phù nước của sacaroza, titan dioxit, talc và gôm arabic. Các viên nén được

bọc được được tráng bằng sáp ong để tạo ra 1000 viên nén được bọc.

Ví dụ bào chế 2

(1) Hợp chất thu được trong Ví dụ 1	10,0g
(2) Lactosa	70,0g
(3) Tinh bột ngô	50,0g
(4) Tinh bột hòa tan	7,0g
(5) Magie stearat	3,0g

Hợp chất (10,0g) thu được trong Ví dụ 1 và magie stearat (3,0g) được tạo hạt sử dụng dung dịch nước tinh bột hòa tan (70mL) (7,0g là tinh bột hòa tan), và các hạt thu được được sấy, và được trộn với lactosa (70,0g) và tinh bột ngô (50,0g). Hỗn hợp được nén để tạo ra 1000 viên nén.

Ví dụ thực nghiệm 1

Đo hoạt tính của chất điều biến dị lập thể dương thụ thể M1 (M1PAM)

Hoạt tính của hợp chất thử nghiệm với sự có mặt của axetylcholin ở nồng độ EC₂₀ (nồng độ cuối 0,6-0,8nM), mà gây ra tác động tương ứng với khoảng 20% của hoạt tính tối đa, được đo là hoạt tính PAM. Phương pháp là như sau. Các tế bào CHO-K1 biểu hiện ổn định thụ thể M1 ở người (hCHRM1) được được cấy vào đĩa đáy trong màu đen có 384 lỗ (BD Falcon) ở 5000 tế bào/lỗ, và được nuôi cấy trong tủ cấy ở 37°C, 5% CO₂ trong 1 ngày. Môi trường trong đĩa tế bào được loại bỏ, và chất đệm phân tích A (môi trường ghi (DOJINDO LABORATORIES), 0,1% BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2,5 µg/mL Fluo-4 AM (DOJINDO LABORATORIES), 0,08% Pluronic F127 (DOJINDO LABORATORIES), 1,25 mM probenexin (DOJINDO LABORATORIES)) chứa chất chỉ thị canxi được bổ sung ở 30µL/lỗ. Các tế bào được giữ nguyên trong tủ cấy ở nhiệt độ 37°C, 5% CO₂ trong 30 phút, và được giữ nguyên thêm ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hợp chất thử nghiệm được điều chế bằng cách pha loãng với chất đệm phân tích B (HBSS (Invitrogen), HEPES 20mM (Invitrogen), 0,1% BSA) chứa 2,4-3,2 nM axetylcholin được bổ sung ở 10µL/lỗ, và sự phát huỳnh quang được đo bằng FLIPRtetra (Molecular Devices) trong 1 phút mỗi 1 giây. Với việc định nghĩa rằng lượng thay đổi về sự huỳnh quang theo sự bổ sung axetylcholin (nồng độ cuối 1µM) là 100% và theo sự bổ sung DMSO thay cho hợp chất thử nghiệm là 0%, thì hoạt tính (%) của hợp chất thử nghiệm được tính toán, và điểm uốn trên đường cong phụ thuộc nồng độ của hợp chất thử nghiệm được tính toán là các giá trị IP.

Các kết quả được thể hiện trong Bảng 2.

Bảng 2-1

Ví dụ số	Giá trị IP (nM)	Hoạt tính (%) ở 10 μ M
1	750	111
2	86	109
3	15	106
4	19	98
5	8,2	102
6	5,3	101
7	180	107
8	290	90
9	43	102
10	66	106
11	13	105
12	7,7	91
13	7,9	104
14	1,2	94
15	11	103
16	12	94
17	18	90
18	10	88
19	2	101
20	5,5	109
21	6,2	106
22	32	110
23	46	100
24	4,3	88
25	10	90
26	9,2	99
28	4,8	106
29	9,5	102
32	5,6	99
33	37	95
34	18	108

35	3,9	103
36	83	107
40	37	97

Bảng 2-2

Ví dụ số	Giá trị IP (nM)	Hoạt tính (%) ở 10 μ M
41	30	97
42	9,2	115
43	98	110
47	3	99
48	31	102
49	31	97
51	42	86
53	28	103
54	37	92
55	98	101
58	95	100
59	34	100
60	72	94
61	35	97
62	95	103
63	45	99
64	22	104
67	26	93
68	96	95
69	13	95
71	56	100
75	23	97
78	8,8	95
79	72	93
80	14	90

Bảng 2-3

Ví dụ số	Giá trị IP (nM)	Hoạt tính (%) ở 10 μ M
82	5,7	91
83	13	92
84	52	104
85	41	105
88	85	98
89	5,7	94
91	38	95
92	60	91
93	5,6	94
94	9,5	92
95	26	92
97	5,3	96
99	16	103
100	94	101
102	13	91
103	6	94
104	54	101
105	10	92
106	11	92
107	14	102
109	23	100
110	24	77
111	26	103
112	30	93
113	1,5	82
114	15	96
115	25	92
116	6,1	111
118	25	106
119	3,1	91
120	25	93

Bảng 2-4

Ví dụ số	Giá trị IP (nM)	Hoạt tính (%) ở 10 μ M
121	22	89
123	2,1	90
124	16	86
125	73	93
127	59	104
128	5	97
129	53	100
130	2,2	94
131	12	100
132	7,3	87
133	35	87
136	75	100
138	25	106
139	14	102
140	2	93
141	18	106
142	31	106
144	23	97
148	63	89
149	16	99
150	14	89
151	16	92
152	47	91
153	57	92
154	22	100
155	7,1	100
156	4,3	80
157	84	97
158	28	111
160	47	112
161	32	94
162	66	95

163	51	108
164	62	102
165	36	103
167	30	95

Ví dụ thực nghiệm 2

Đo myo-inositol 1 phosphat (IP1)

Các động vật được sử dụng là các con chuột đực Long-Evans. Chúng được sử dụng sau khi cho thích nghi trong ít nhất là 1 tuần. Các hợp chất thử nghiệm được tạo huyền phù trong dung dịch nước methylxenluloza 0,5%, và huyền phù được cho chuột dùng qua đường miệng. Ở giai đoạn nhất định sau khi cho dùng qua đường miệng, dung dịch được điều chế bằng cách hòa tan lithi clorua trong nước muối được cho dùng dưới da cho các con chuột này. Ở giai đoạn nhất định sau khi cho dùng dưới da, hồi hải mã hai bên của chúng được tách khỏi các con chuột, và trọng lượng ướt của chúng được cân. Hồi hải mã được đồng nhất hóa chất đệm HEPES, sau đó là ly tâm. Các nồng độ IP1 và protein trong phần nổi trên mặt được đo bằng bộ kit phân tích IP-on HTRF (Cisbio Bioassays) và bộ kit phân tích protein BCA (Thermo Scientific), tương ứng. Mức độ sản sinh IP1 được biểu diễn là tỷ lệ của nồng độ IP1 so với nồng độ của protein. Tỷ lệ tăng sản sinh IP1 được thể hiện là giá trị so sánh khi nhóm cho dùng tá được là 100%. Các kết quả được thể hiện trong Bảng 3.

Bảng 3

Hợp chất thử nghiệm	Tỷ lệ tăng ở 10 mg/kg (% tá được)
Ví dụ 18	40
Ví dụ 20	108
Ví dụ 25	32

Ví dụ thực nghiệm 3

Thử nghiệm nhận biết vật thể mới

Thử nghiệm nhận biết vật thể mới gồm có hai thực nghiệm được gọi là thực nghiệm thu nhận và lưu giữ. Các mô hình khiếm khuyết trí nhớ kích ứng bởi scopolamin được sử dụng cho thử nghiệm này, và các động vật được sử dụng là các con chuột Long-Evans đực (7 tuần tuổi).

Một ngày trước thử nghiệm, để thích nghi, các con chuột được cho di chuyển tự do khắp hộp thử nghiệm (40×40×50 cm) trong 10 phút. Vào ngày thử nghiệm, các con chuột được cho thích nghi với phòng thử nghiệm trong khoảng 1 giờ trước khi thử nghiệm. Các hợp chất thử nghiệm được cho các con chuột dùng qua đường miệng với liều đơn 2 giờ trước thực nghiệm thu nhận. Để kích ứng các khiếm khuyết tiếp thu và nhớ, scopolamin (0,1 mg/kg) được cho dùng dưới da cho các con chuột 30 phút trước thực nghiệm thu nhận. Đối với thực nghiệm thu nhận, hai vật thể giống nhau (A1, A2) được đặt vào hộp thử nghiệm. Các con chuột được cho vào trong hộp thử nghiệm trong 3 phút, và khoảng thời gian dò xét mỗi vật thể được đo. Thực nghiệm lưu giữ được tiến hành 4 giờ sau thực nghiệm thu nhận. Đối với thực nghiệm lưu giữ, vật thể quen thuộc (A3) được sử dụng cho thực nghiệm thu nhận và vật thể mới (B) khác về hình dạng so với A3 được cho vào trong hộp thử nghiệm. Các con chuột được cho vào hộp thử nghiệm trong 3 phút. Khoảng thời gian dò xét mỗi vật thể trong thực nghiệm thu nhận và thực nghiệm lưu giữ, và tỷ lệ thăm dò (%) vật thể mới được tính toán. Tỷ lệ dò xét (%) vật thể mới được biểu diễn là $(\text{khoảng thời gian dò xét vật thể mới})/[(\text{khoảng thời gian dò xét vật thể mới})+(\text{khoảng thời gian dò xét vật thể quen thuộc})]\times 100$ (%) ở giá trị trung bình $\pm$ sai số chuẩn. Các kết quả được thể hiện dưới đây.

Tỷ lệ dò xét (%) vật thể mới

Đối chứng: 63,35 $\pm$ 1,59%

Nhóm dung môi-scopolamin: 52,08 $\pm$ 2,47%

Nhóm ví dụ 18 (3mg/kg)-scopolamin: 59,11 $\pm$ 3,87%

Đối chứng: 66,4 $\pm$ 2,3%

Nhóm dung môi-scopolamin: 50,4 $\pm$ 2,4%

Nhóm ví dụ 20 (3mg/kg)-scopolamin: 61,2 $\pm$ 3,1%

Đối chứng: 62,37 $\pm$ 3,24 %

Nhóm dung môi-scopolamin: 48,39 $\pm$ 2,01 %

Nhóm ví dụ 25 (10mg/kg)-scopolamin: 57,55 $\pm$ 5,03 %

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

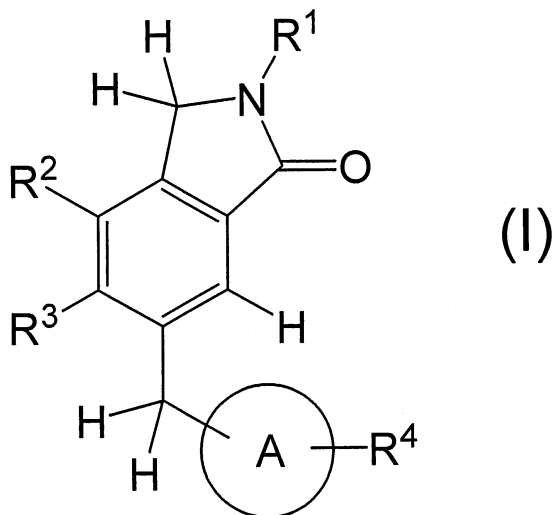
Hợp chất của sáng chế là hữu ích làm chất điều biến dị lập thể dương thụ thể axetylcholin muscarin M1, hoặc thuốc như là chất để phòng ngừa hoặc điều trị bệnh Alzheimer, bệnh tâm thần phân liệt, cơn đau, bệnh rối loạn giấc ngủ, bệnh sa

sút trí tuệ do bệnh Parkinson, bệnh sa sút trí tuệ do các thể Lewy và tương tự.

Đơn này được dựa trên đơn yêu cầu cấp bằng độc quyền sáng chế số 2014-089585 nộp ngày 23/4/2014 ở Nhật Bản, các nội dung của nó được bao hàm toàn bộ ở đây.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



trong đó:

R^1 là:

(1) nhóm phenyl, nhóm C_{5-6} xycloalkyl, nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh hoặc nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen,
- (ii) nhóm xyano,
- (iii) nhóm hydroxy,
- (iv) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm hydroxy, và
- (v) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc

(2) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy, và
- (ii) nhóm dị vòng không thơm có 3 đến 14 cạnh;

R^2 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc
- (6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 là:

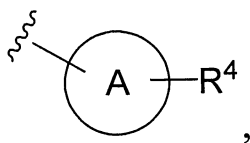
- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (5) nhóm carbamoyl,
- (6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, hoặc
- (7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh tùy ý được thế tiếp bằng 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được chọn từ:

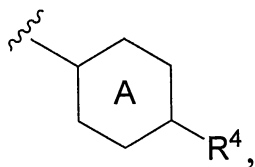
- (a) nguyên tử halogen,
- (b) nhóm C_{1-6} alkyl, và
- (c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

hoặc muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là:

(1) nhóm phenyl tùy ý được thế bởi 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (i) nguyên tử halogen, và
- (ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy,
- (ii) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, và
- (iii) nhóm C_{1-6} alkoxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc

(5) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

- (i) nhóm hydroxy, và
- (ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh;

R^2 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, hoặc

(7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được lựa chọn từ:

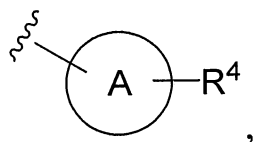
(a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C_{1-6} alkyl, và

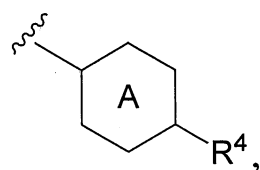
(c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

hoặc muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là:

- (1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:
 - (i) nguyên tử halogen, và
 - (ii) nhóm xyano,
- (2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,
- (3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,
- (4) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen, hoặc
- (5) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được lựa chọn từ:
 - (i) nhóm hydroxy, và
 - (ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh;

R^2 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen, hoặc
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là:

- (1) nguyên tử hydro,
- (2) nguyên tử halogen,
- (3) nhóm xyano,
- (4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,
- (5) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc
- (6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 là:

- (1) nguyên tử halogen,
- (2) nhóm xyano,
- (3) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(5) nhóm carbamoyl,

(6) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, hoặc

(7) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl; và

vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được chọn từ:

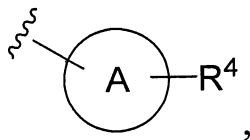
(a) nguyên tử halogen,

(b) nhóm C_{1-6} alkyl, và

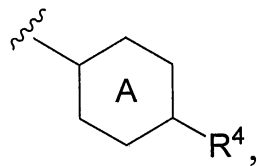
(c) nhóm C_{1-6} alkoxy,

hoặc muối được dụng của nó.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

7. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là:

(1) nhóm phenyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(i) nguyên tử halogen, và

(ii) nhóm xyano,

(2) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy,

(3) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc

(4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế được chọn từ:

(i) nhóm hydroxy, và

(ii) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 3 đến 8 cạnh;

R^2 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen, hoặc

(3) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là:

(1) nguyên tử hydro,

(2) nguyên tử halogen,

(3) nhóm xyano,

(4) nhóm C_{1-6} alkyl được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(5) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc

(6) nhóm C_{3-6} xycloalkyl;

R^4 là:

(1) nguyên tử halogen,

(2) nhóm xyano,

(3) nhóm C_{1-6} alkyl,

(4) nhóm C_{1-6} alkoxy được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nguyên tử halogen,

(5) nhóm mono- hoặc di- C_{1-6} alkyl-carbamoyl, hoặc

(6) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thế tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm C_{1-6} alkyl; và

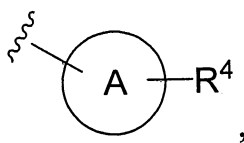
vòng A là vòng thơm có 6 cạnh còn được thế tùy ý bởi 1 đến 3 phần tử thế, ngoài R^4 , được chọn từ:

(a) nguyên tử halogen, và

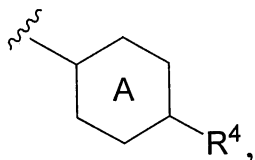
(b) nhóm C_{1-6} alkoxy,

hoặc muối được dụng của nó.

8. Hợp chất theo điểm 7, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là:

- (1) nhóm C_{5-6} xycloalkyl được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy, hoặc
- (2) nhóm dị vòng không thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh được thể tùy ý bởi 1 đến 3 nhóm hydroxy;

R^2 là:

- (1) nguyên tử halogen, hoặc
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl;

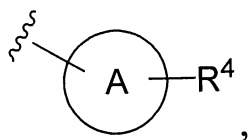
R^4 là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc
- (3) nhóm dị vòng thơm đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh; và

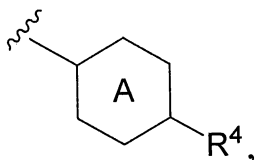
vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số các vòng này không được thể, ngoài R^4 ,

hoặc muối được dụng của nó.

10. Hợp chất theo điểm 9, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

11. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là:

- (1) nhóm xyclohexyl được thế bởi một nhóm hydroxy, hoặc
- (2) nhóm tetrahydropyranyl được thế bởi một nhóm hydroxy;

R^2 là:

- (1) nguyên tử halogen, hoặc
- (2) nhóm C_{1-6} alkyl;

R^3 là nhóm C_{1-6} alkyl;

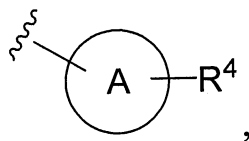
R^4 là:

- (1) nhóm C_{1-6} alkyl,
- (2) nhóm C_{1-6} alkoxy, hoặc
- (3) nhóm pyrazolyl; và

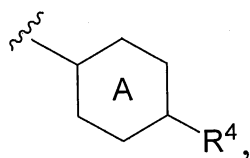
vòng A là vòng benzen hoặc vòng pyridin, mỗi vòng trong số các vòng này không được thế, ngoài R^4 ,

hoặc muối được dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 11, trong đó cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



trong công thức (I) là cấu trúc riêng phần được thể hiện bởi công thức dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-6-(4-metoxymethyl)-4,5-dimethyl-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 4-fluoro-2-[(3S,4S)-4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-3-yl]-5-methyl-6-[4-(1H-pyrazol-1-yl)methyl]-2,3-dihydro-1H-isoindol-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 2-((1S,2S)-2-hydroxycyclohexyl)-4,5-dimethyl-6-((6-methylpyridin-3-yl)methyl)isoindolin-1-on, hoặc muối được dụng của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối được dụng của nó.