



(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)



1-0025812

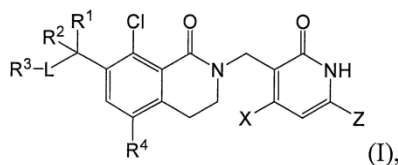
(51)⁷ C07D 401/14; A61P 35/00; C07D
405/14; A61K 31/47; C07D 401/06

(13) B

- (21) 1-2017-00172 (22) 05/06/2015
(86) PCT/IB2015/054272 05/06/2015 (87) WO/2015/193765 23/12/2015
(30) 62/013,410 17/06/2014 US; 62/156,533 04/05/2015 US
(45) 26/10/2020 391 (43) 27/03/2017 348A
(73) Pfizer Inc. (US)
235 East 42nd Street, New York, New York 10017, USA
(72) COLLINS, Michael, Raymond (US); KUMPF, Robert, Arnold (US); KANIA,
Robert, Steven (US); KUNG, Pei-Pei (US); RICHTER, Daniel, Tyler (US);
SUTTON, Scott, Channing (US); WYTHES, Martin, James (GB).
(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) HỢP CHẤT DIHYDROISOQUINOLINON ĐƯỢC THỂ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA
HỢP CHẤT NÀY

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



trong đó R₁, R₂, R₃, R₄, L, X và Z là được xác định như trong bản mô tả này, muối được
dùng của nó, và dược phẩm chứa hợp chất và muối này. Hợp chất, muối và dược phẩm
theo sáng chế là hữu ích để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường, bao gồm bệnh ung
thư.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức I, I', II, và II', muối được dùng của chúng, và dược phẩm chứa các hợp chất và muối này. Các hợp chất, muối và dược phẩm theo sáng chế có thể là hữu ích để điều trị hoặc làm giảm nhẹ các rối loạn tăng sinh tế bào bất thường, như bệnh ung thư.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các biến đổi ngoại di truyền đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa các quá trình của tế bào, bao gồm sự tăng sinh của tế bào, sự biệt hóa tế bào và sự sống tế bào. Sự can thiệp ngoại di truyền của các gen ức chế bệnh ung thư và sự hoạt hóa gen bệnh ung thư có thể xảy ra qua sự biến đổi của mô hình methyl hóa đảo CpG, cải biến histon, và loạn điều hòa của protein liên kết với ADN. Gen polycomb là nhóm nhân tố tác động ngoại di truyền. Chất tăng cường EZH2 (enhancer of zeste homolog 2 - EZH2) là thành phần xúc tác của Polycomb Repressor Complex 2 (PRC2), một phức chất đa cấu trúc dưới phân tử được bảo toàn mà ức chế sự phiên mã gen bằng cách methyl hóa lysin 27 trên Histone H3 (H3K27). EZH2 đóng vai trò chính trong việc điều hòa quá trình biểu hiện gen, điều hòa các quyết định về số mệnh tế bào, như biệt hóa và tự làm mới. EZH2 được biểu hiện quá mức ở một số tế bào bệnh ung thư, nơi mà nó liên quan đến sự tăng sinh của tế bào, sự xâm lấn của tế bào, tính kháng hóa chất và sự di căn.

Mức biểu hiện EZH2 cao tương quan với tiên lượng kém, hạng cao và giai đoạn cao ở một số loại bệnh ung thư, bao gồm bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết-trực tràng, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, u hắc tố, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, và bệnh ung thư bàng quang. Xem: Crea et al., *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012, 83:184-193, và các tài liệu được viện dẫn trong đó; cũng xem: Kleer et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003, 100:11606-11; Mimori et al., *Eur. J. Surg. Oncol.* 2005, 31:376-80; Bachmann et al., *J. Clin. Oncol.* 2006, 24:268-273; Matsukawa et al., *Cancer Sci.* 2006, 97:484-491; Sasaki et al. *Lab. Invest.* 2008, 88:873-882; Sudo et al., *Br. J. Cancer* 2005, 92(9):1754-1758; Breuer et al., *Neoplasia*

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

Các đột biến soma tuần hoàn ở EZH2 đã được nhận dạng trong u lympho tế bào B lớn khuếch tán (diffuse large B-cell u lympho: DLBCL) và u lympho thể nang (follicular u lympho: FL). Các đột biến làm biến đổi EZH2 tyrosin 641 (ví dụ, Y641C, Y641F, Y641N, Y641S và Y641H) được ghi nhận là chiếm tới 22% DLBCL tế bào B tâm mầm và 7% FL. Morin et al. *Nat. Genetics* 2010 Feb; 42(2):181-185. Các đột biến ở alanin 677 (A677) và alanin 687 (A687) cũng đã được thông báo. McCabe et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2012, 109:2989-2994; Majer et al. *FEBS Letters* 2012, 586:3448-3451. Các đột biến hoạt hóa EZH2 đã được chỉ ra là làm biến đổi tính đặc hiệu cơ chất dẫn đến gia tăng mức H3K27 trimetyl hóa (H3K27me3).

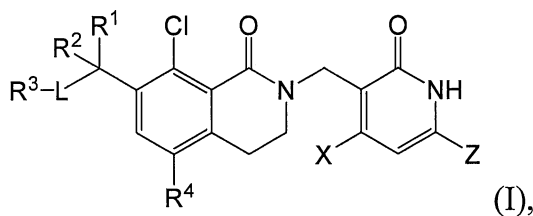
Đơn sáng chế quốc tế số WO 2012/142513, công bố ngày 18/10/2012 mô tả các hợp chất benzen được thể nhất định, được phẩm chứa chúng và phương pháp điều trị bệnh ung thư bằng cách cung cấp các hợp chất và được phẩm này cho đối tượng cần điều trị,

Do đó, các hợp chất ức chế hoạt tính của các dạng kiểu đại và/hoặc đột biến của EZH2 có thể cần được quan tâm để điều trị bệnh ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đáp ứng những nhu cầu và giải quyết những vấn đề nêu trên. Cụ thể, sáng chế đề xuất, một phần, các hợp chất mới và muối được dụng. Các hợp chất này có thể điều biến hoạt tính của EZH2, theo đó tác động đến các chức năng sinh học, ví dụ, bằng cách ức chế sự tăng sinh của tế bào và sự xâm nhập tế bào, ức chế sự di căn, cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào hoặc ức chế sự tạo mạch. Cũng được đề xuất là được phẩm và thuốc, chứa hợp chất hoặc muối theo sáng chế, một mình hoặc kết hợp với các chất điều trị khác hoặc chất giảm đau. Sáng chế cũng đề xuất, một phần, phương pháp điều chế các hợp chất mới, muối và được phẩm của chúng.

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



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm F, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $C(O)R^5$, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^2 là H, F hoặc C_1 - C_4 alkyl;

L là liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H, halo hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^5 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, hoặc $C(O)R^{13}$;

R^8 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^9 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^{10} và R^{11} độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

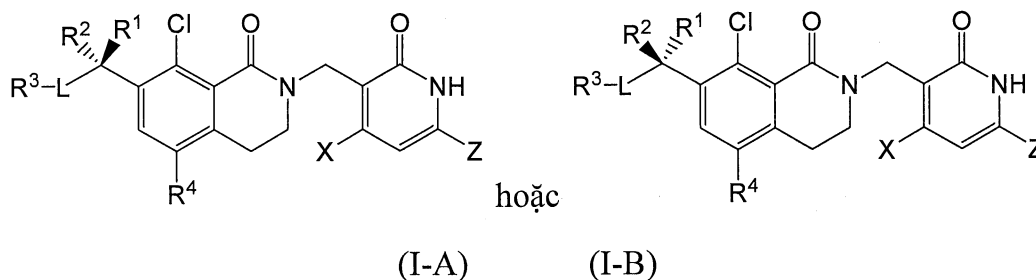
R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có hóa học lập thể tuyệt đối ở nguyên tử cacbon mang các nhóm thế R^1 và R^2 như được thể hiện trong công thức (I-A) hoặc (I-B):

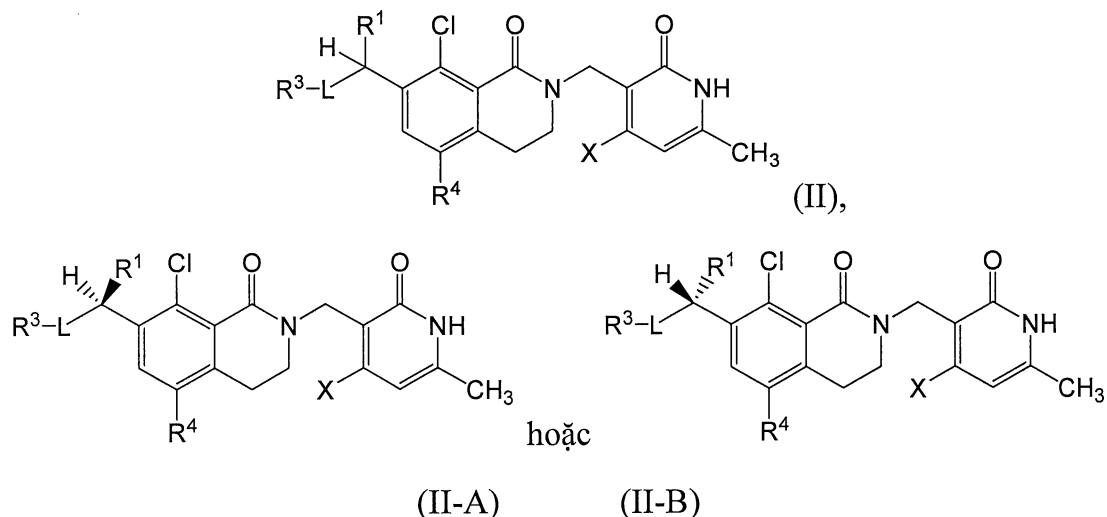


hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1 , R^2 , L, R^3 , R^4 , X và Z được xác định như đối với Công thức (I).

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



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1, L, R^3 và X được xác định như đối với Công thức (I); và

R^4 là H, Cl, Br, F hoặc CH_3 .

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

Bản mô tả bộc lộ phương pháp và sử dụng điều trị bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Trong một số trường hợp về các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, sự tăng sinh của tế bào bất thường là bệnh ung thư. Trong một số trường hợp, các phương pháp được mô tả tạo ra một hoặc nhiều tác dụng sau: (1) ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh ung thư; (2) ức chế sự xâm nhập tế bào bệnh ung thư; (3) cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào của tế bào bệnh ung thư; (4) ức chế sự di căn tế bào bệnh ung thư; hoặc (5) ức chế sự tạo mạch.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn qua trung gian EZH2 ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu điều trị rối loạn nói trên. Các hợp chất và muối theo sáng chế có thể ức chế dạng kiểu đại và một số dạng đột biến của histon methyltransferaza của người EZH2.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường ở đối tượng.

Bản mô tả cũng bộc lộ sử dụng hợp chất có công thức được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, để bào chế thuốc để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường.

Theo các phương án thường xuyên, sự tăng sinh của tế bào bất thường là bệnh ung thư và đối tượng là người.

Trong một số trường hợp, phương pháp được mô tả trong bản mô tả này còn bao gồm cho đối tượng sử dụng lượng chất điều trị trị ung thư hoặc chất giảm đau, các lượng có thể cùng hữu hiệu điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường nói trên. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất trị u, chất chống tạo mạch, chất ức chế dẫn truyền tín hiệu và chất chống

tăng sinh, các lượng có thể cùng hữu hiệu điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường nói trên. Theo một số phương án này, chất trị u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, bức xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất cải biến đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, kháng hormon, và chất kháng androgen.

Trong một số trường hợp, việc sử dụng được mô tả trong bản mô tả này bao gồm việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả trong bản mô tả này hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất trị u, chất chống tạo mạch, chất ức chế dẫn truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Theo một số phương án, thuốc được mô tả trong bản mô tả này có thể được làm thích ứng để dùng kết hợp với một hoặc nhiều chất được chọn từ nhóm bao gồm chất trị u, chất chống tạo mạch, chất ức chế dẫn truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Mỗi phương án đối với hợp chất theo sáng chế được mô tả ở dưới có thể được kết hợp với một hoặc nhiều phương án khác đối với các hợp chất theo sáng chế được mô tả trong bản mô tả này không mâu thuẫn với các phương án mà nó được kết hợp. Ngoài ra, mỗi phương án ở dưới mô tả sáng chế đều phản ánh trong phạm vi của nó muối được dụng của các hợp chất theo sáng chế. Do đó, cụm từ “hoặc muối được dụng của nó” hàm chứa việc mô tả tất cả các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế có thể được hiểu một cách dễ dàng hơn nhờ phần mô tả chi tiết sau về các phương án được ưu tiên của sáng chế và phần ví dụ thực hiện sáng chế được bao gồm trong bản mô tả này. Cần phải hiểu rằng thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này là chỉ nhằm mô tả các phương án cụ thể và không dự tính là làm giới hạn. cũng cần phải hiểu rằng trừ khi có quy định khác, thuật ngữ được sử dụng trong bản mô tả này là theo nghĩa thông thường của nó như đã biết trong lĩnh vực có liên quan.

"Alkyl" chỉ gốc hydrocacbon béo hóa trị một, nó bao gồm các nhóm mạch thẳng và mạch nhánh có số nguyên tử cacbon cụ thể. Nhóm thế alkyl thường chứa từ 1 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₁-C₂₀ alkyl"), tốt hơn là từ 1 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₁-C₁₂ alkyl"), tốt hơn nữa là từ 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₁-C₈ alkyl"), hoặc từ 1

đến 6 nguyên tử cacbon (“C₁-C₆ alkyl”), hoặc từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon (“C₁-C₄ alkyl”). Ví dụ về nhóm alkyl bao gồm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, n-hexyl, n-heptyl, n-octyl và nhóm tương tự. Các nhóm alkyl có thể được thế hoặc không được thế. Cụ thể, trừ khi có quy định khác, các nhóm alkyl có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm halo, đạt tới tổng số nguyên tử hydro có mặt trên nhóm alkyl. Do đó, C₁-C₄ alkyl bao gồm các nhóm alkyl được halogen hóa, và cụ thể là các nhóm alkyl được flo hóa, có 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ, triflometyl hoặc difloetyl (tức là, CF₃ và -CH₂CHF₂).

Các nhóm alkyl được mô tả trong bản mô tả này tùy ý được thế là có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, chúng được chọn một cách độc lập trừ khi có quy định khác. Tổng số nhóm thế có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trên nhóm alkyl, tới mức mà việc thế này tạo nên ý nghĩa hóa học. Các nhóm alkyl tùy ý được thế thường chứa 1 đến 6 nhóm thế tùy ý, đôi khi là 1 đến 5 nhóm thế tùy ý, tốt hơn là 1 đến 4 nhóm thế tùy ý, hoặc tốt hơn nữa là 1 đến 3 nhóm thế tùy ý.

Nhóm thế thích hợp với alkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 cạnh, halo, =O (oxo), =S (thiono), =N-CN, =N-OR^x, =NR^x, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x và -OC(O)NR^xR^y; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl, hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi vòng này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S; mỗi R^x và R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' và -OC(O)NR'₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl, hoặc C₅-C₁₂ heteroaryl; và trong đó mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế như được xác định chi tiết hơn trong bản mô tả này.

Nhóm thế thông thường trên alkyl bao gồm halo, -OH, C₁-C₄alkoxy, -O-C₆-C₁₂aryl, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 cạnh và heteroxyclyl có 3-12 cạnh; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể được kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi vòng này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S; trong đó mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 cạnh và heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), và -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Theo một số phương án, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là bằng 1 đến 3 nhóm thế, các nhóm thế này độc lập là được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C₁-C₄ alkoxy, -O-C₆-C₁₂ aryl, -CN, =O, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 cạnh và heteroxyclyl có 3-12 cạnh; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể được kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi vòng này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S; và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 cạnh và heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl) và -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Theo các phương án khác, alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là bằng 1 đến 3 nhóm thế, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, C₁-C₄ alkoxy, -CN, -NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 cạnh; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể được kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi vòng này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S; và trong đó mỗi xycloalkyl, heteroxyclyl, aryl hoặc heteroaryl nói trên tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄

alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl) và -N(C₁-C₄ alkyl)₂.

Trong một số trường hợp, các nhóm alkyl được thể có thể được gọi tên cụ thể theo nhóm thế. Ví dụ, “haloalkyl” chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế halo, và thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halo (tức là, “C₁-C₆ haloalkyl”) hoặc đôi khi 1-4 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halo (tức là, “C₁-C₄haloalkyl”). Do đó, nhóm C₁-C₄ haloalkyl bao gồm triflometyl (-CF₃) và diflometyl (-CF₂H). Cụ thể hơn, các nhóm alkyl được flo hóa có thể được chỉ cụ thể là nhóm floalkyl, ví dụ, nhóm C₁-C₆ hoặc C₁-C₄ floalkyl.

Tương tự, “hydroxyalkyl” chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế hydroxy, và thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 hydroxy (tức là, “C₁-C₆ hydroxyalkyl”). Do đó, C₁-C₆ hydroxyalkyl bao gồm hydroxymetyl (-CH₂OH) và 2-hydroxyetyl (-CH₂CH₂OH).

“Alkoxyalkyl” chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm thế alkoxy. Các nhóm alkoxyalkyl thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế C₁-C₄ alkoxy. Các nhóm này đôi khi được mô tả trong bản mô tả này là C₁-C₄ alkoxy-C₁-C₆ alkyl.

“Aminoalkyl” chỉ nhóm alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm amino được thế hoặc không được thế, như các nhóm được xác định chi tiết hơn trong bản mô tả này. Các nhóm aminoalkyl thường chứa 1-6 nguyên tử cacbon trong phần alkyl và được thế bằng 1, 2 hoặc 3 nhóm thế amino. Do đó, nhóm C₁-C₆ aminoalkyl bao gồm, ví dụ, aminometyl (-CH₂NH₂), *N,N*-dimetyl-amino-etyl (-CH₂CH₂N(CH₃)₂), 3-(*N*-xyclopropylamino)propyl (-CH₂CH₂CH₂NH-^oPr) và *N*-pyrolidinyletyl (-CH₂CH₂-N-pyrolidinyl).

“Alkenyl” chỉ nhóm alkyl, được xác định như trong bản mô tả này, gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết đôi cacbon-cacbon. Thông thường, nhóm alkenyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon (“C₂-C₂₀ alkenyl”), tốt hơn là 2 đến 12 nguyên tử cacbon (“C₂-C₁₂ alkenyl”), tốt hơn nữa là 2 đến 8 nguyên tử cacbon (“C₂-C₈ alkenyl”), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon (“C₂-C₆ alkenyl”), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon (“C₂-C₄ alkenyl”). Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-, 2- hoặc 3-butenyl, và nhóm tương tự. Các nhóm

alkenyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với alkyl.

"Alkynyl" chỉ nhóm alkyl, được xác định như trong bản mô tả này, gồm ít nhất hai nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba cacbon-cacbon. Các nhóm alkynyl có 2 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₂-C₂₀ alkynyl"), tốt hơn là 2 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₂-C₁₂ alkynyl"), tốt hơn nữa là 2 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₂-C₈ alkynyl"), hoặc 2 đến 6 nguyên tử cacbon ("C₂-C₆ alkynyl"), hoặc 2 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₂-C₄ alkynyl"). Các ví dụ đại diện bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-, 2-, hoặc 3-butynyl, và nhóm tương tự. Các nhóm alkynyl có thể không được thế hoặc được thế bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với alkyl.

"Alkylen" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocarbyl hóa trị hai có số nguyên tử cacbon cụ thể mà có thể cùng liên kết với hai nhóm khác. Đôi khi nó chỉ nhóm $-(CH_2)_n-$ trong đó n là 1-8, và tốt hơn là n là 1-4. Khi được chỉ rõ, alkylen cũng có thể được thế bằng các nhóm khác và có thể bao gồm một hoặc nhiều mức độ không no (tức là, nhóm alkenylen hoặc alkylen) hoặc vòng. Hóa trị hở của alkylen không cần phải ở các đầu đối diện của chuỗi. Do đó, các nhóm alkylen mạch nhánh như $-CH(Me)-$ và $-C(Me)_2-$ cũng được bao gồm trong phạm vi của thuật ngữ 'alkylen', như là các nhóm mạch vòng như xyclopropan-1,1-diyl và các nhóm không no như etylen ($-CH=CH-$) hoặc propylen ($-CH_2-CH=CH-$). Khi nhóm alkylen được mô tả là tùy ý được thế, các nhóm thế bao gồm các nhóm thế thông thường có mặt trên các nhóm alkyl như được mô tả trong bản mô tả này.

"Heteroalkylen" chỉ nhóm alkylen như được mô tả ở trên, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không liên kế của mạch alkylen được thay bằng $-N(R)-$, $-O-$ hoặc $-S(O)_q-$, trong đó R là H hoặc C₁-C₄ alkyl và q là 0-2. Ví dụ, nhóm $-O-(CH_2)_{1-4}-$ là nhóm 'C₂-C₅'-heteroalkylen, trong đó một trong số các nguyên tử cacbon của alkylen tương ứng được thay bằng O.

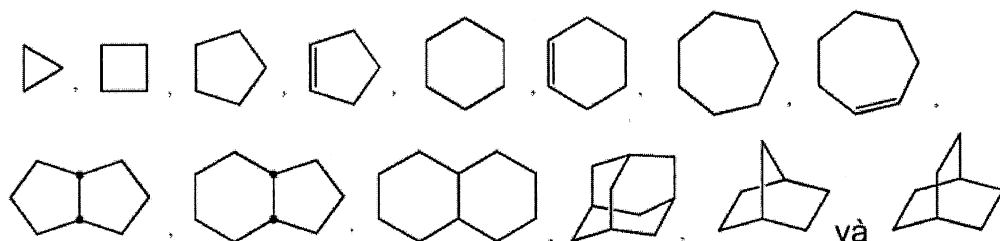
"Alkoxy" chỉ nhóm $-O-$ alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể. Các nhóm alkoxy thông thường chứa 1 đến 8 nguyên tử cacbon ("C₁-C₈ alkoxy"), hoặc 1 đến 6 nguyên tử cacbon ("C₁-C₆ alkoxy"), hoặc 1 đến 4 nguyên tử cacbon ("C₁-C₄ alkoxy"). Ví dụ, C₁-C₄ alkoxy bao gồm $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-OC(CH_3)_3$, và nhóm tương tự. Các nhóm như vậy cũng có thể được gọi

trong bản mô tả này là metoxy, etoxy, isopropoxy, *tert*-butoxy, v.v.. Các nhóm alkoxy có thể không được thể hoặc được thể trên phần alkyl bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với alkyl. Cụ thể, các nhóm alkoxy có thể được thể bằng một hoặc nhiều nhóm halo, đạt tới tổng số nguyên tử hydro có mặt trên phần alkyl. Do đó, C₁-C₄ alkoxy bao gồm các nhóm alkoxy được halogen hóa, ví dụ, triflometoxy và 2,2-difloetoxi (tức là, -OCF₃ và -OCH₂CHF₂). Trong một số trường hợp, các nhóm này có thể được gọi là nhóm “haloalkoxy” (hoặc, khi được flo hóa, cụ thể là “floalkoxy”) có số nguyên tử cacbon cụ thể và được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể halo, và thường có 1-6 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halo (tức là, “C₁-C₆ haloalkoxy”) hoặc đôi khi có 1-4 nguyên tử cacbon và 1, 2 hoặc 3 nguyên tử halo (tức là, “C₁-C₄haloalkoxy”). Do đó, nhóm C₁-C₄haloalkoxy bao gồm triflometoxy (-OCF₃) và diflometoxy (-OCF₂H). Cụ thể, các nhóm alkyl được flo hóa có thể được chỉ rõ là các nhóm floalkoxy, ví dụ, các nhóm C₁-C₆ hoặc C₁-C₄ floalkoxy.

Tương tự, “thioalkoxy” chỉ nhóm -S-alkyl hóa trị một, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể, và có thể tùy ý được thể trên phần alkyl bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với alkyl. Ví dụ, C₁-C₄thioalkoxy bao gồm -SCH₃ và -SCH₂CH₃.

“Xycloalkyl” chỉ hệ vòng cacbon không thơm, no hoặc không no một phần có số nguyên tử cacbon cụ thể, có thể là hệ vòng một vòng, hai vòng hoặc nhiều vòng liên kết cầu hoặc ngưng tụ mà được nối với phân tử bazơ thông qua nguyên tử cacbon của vòng xycloalkyl. Thông thường, các nhóm xycloalkyl theo sáng chế có 3 đến 12 nguyên tử cacbon (“C₃-C₁₂ xycloalkyl”), tốt hơn là 3 đến 8 nguyên tử cacbon (“C₃-C₈ xycloalkyl”). Các ví dụ đại diện bao gồm, ví dụ, xyclopropan, xyclobutan, xyclopentan, xyclopenten, xyclohexan, xyclohexen, xyclohexadien, xycloheptan, xycloheptatrien, adamantan, và nhóm tương tự. Các nhóm xycloalkyl có thể không được thể hoặc được thể bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với alkyl.

Các ví dụ minh họa về vòng xycloalkyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



"Xycloalkylalkyl" có thể được dùng để mô tả vòng xycloalkyl, thường là C₃-C₈ xycloalkyl, được liên kết với phân tử bazơ thông qua yếu tố liên kết alkylen, thường là C₁-C₄alkylen. Các nhóm xycloalkylalkyl được mô tả bằng tổng số nguyên tử cacbon trong vòng cacbon và yếu tố liên kết, và thường chứa 4-12 nguyên tử cacbon ("C₄-C₁₂ xycloalkylalkyl"). Do đó, nhóm xyclopropylmetyl là nhóm C₄-xycloalkylalkyl và xyclohexyletyl là C₈-xycloalkylalkyl. Các nhóm xycloalkylalkyl có thể không được thể hoặc được thể trên các phân xycloalkyl và/hoặc alkylen bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với nhóm alkyl.

Các thuật ngữ "heteroxyclyl", "dị vòng" hoặc "dị vòng béo" có thể được sử dụng luân phiên trong bản mô tả này để chỉ hệ vòng không thơm, no hoặc không no một phần có số nguyên tử tạo vòng cụ thể, bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm nguyên tử tạo vòng, trong đó dị vòng này được nối với phân tử bazơ thông qua nguyên tử tạo vòng, nguyên tử tạo vòng này có thể là C hoặc N. Các dị vòng này có thể được ngưng tụ với một hoặc nhiều dị vòng hoặc vòng cacbon khác, các vòng được ngưng tụ có thể là no, không no một phần hoặc thơm. Tốt hơn là, dị vòng có 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm nguyên tử tạo vòng, và tốt hơn nữa là 1 đến 2 nguyên tử tạo vòng khác loại, với điều kiện các dị vòng này không có hai nguyên tử oxy liên kề. Các nhóm heteroxyclyl có thể không được thể hoặc được thể bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với alkyl, aryl hoặc heteroaryl. Ngoài ra, các nguyên tử N tạo vòng có thể tùy ý được thể bằng thích hợp với amin, ví dụ, các nhóm thể alkyl, axyl, carbamoyl, sulfonyl, v.v., và các nguyên tử S tạo vòng có thể tùy ý được thể bằng một hoặc hai nhóm oxo (tức là, S(O)_q, trong đó q là 0, 1 hoặc 2).

Các dị vòng được ưu tiên bao gồm các nhóm heteroxyclyl có 3-12 cạnh theo định nghĩa trong bản mô tả này.

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



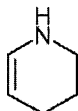
3,4-dihydro-2H-pyran
(3,4-dihydro-2H-pyranyl)



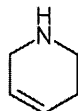
5,6-dihydro-2H-pyran
(5,6-dihydro-2H-pyranyl)



2H-pyran
(2H-pyranyl)

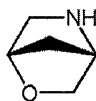


1,2,3,4-tetrahydropyridin
(1,2,3,4-tetrahydropyridinyl)

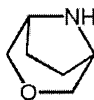


1,2,5,6-tetrahydropyridin
(1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)

Các ví dụ minh họa về các nhóm dị vòng liên kết cầu và ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



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



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

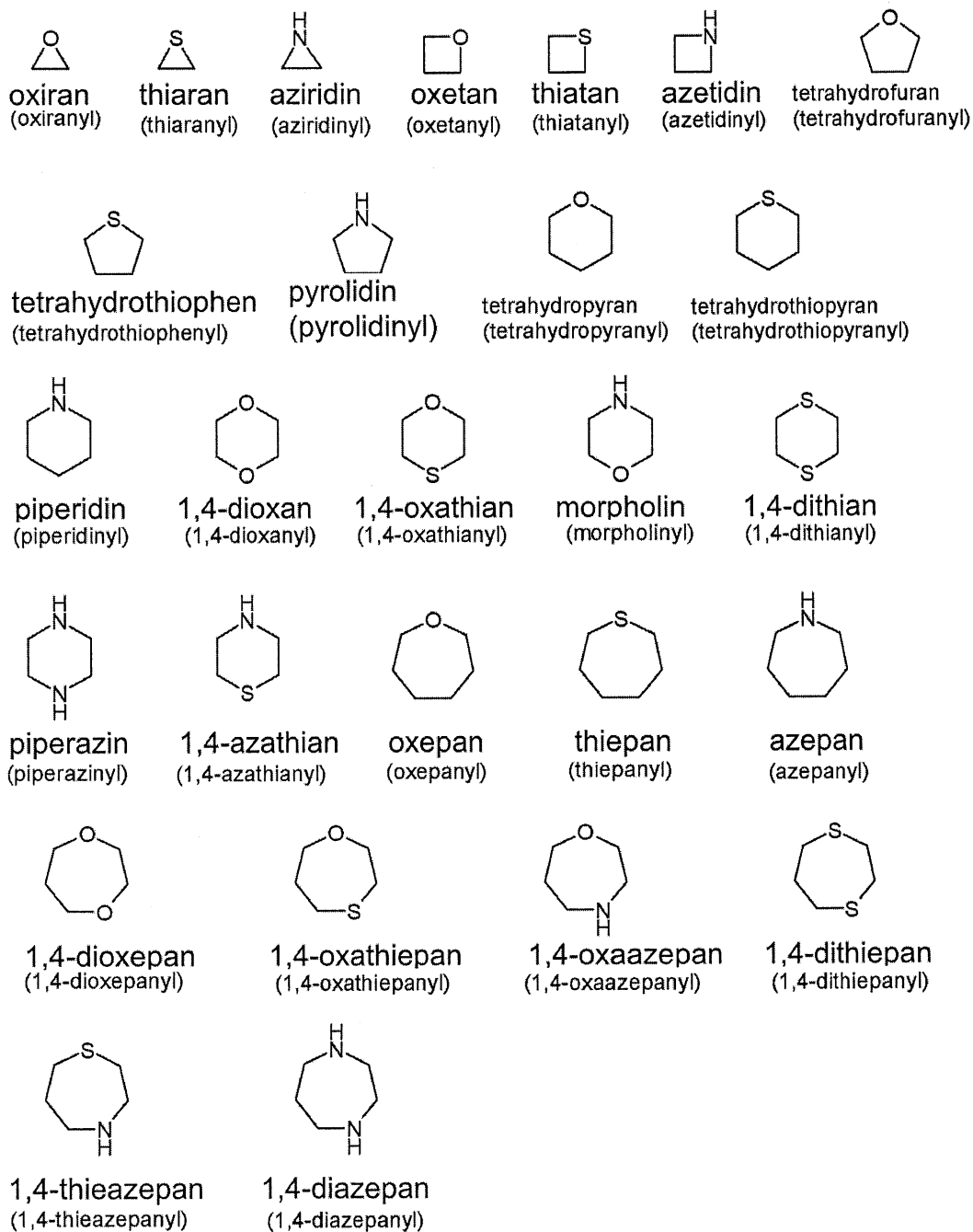


3-azabixcyclo-
[3.1.0]heptan



2-azabixcyclo-
[3.1.0]heptan

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



Theo các phương án thường xuyên, nhóm dị vòng có 3-12 nguyên tử tạo vòng, bao gồm cả nguyên tử khác loại cacbon lẫn phi cacbon, và tốt hơn là 4-6 nguyên tử tạo vòng. Theo một số phương án, nhóm thế bao gồm các dị vòng có 3-12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm azetidinyl, pyrrolidinyl, piperidinyl, piperaziny, morpholiny và thiomorpholiny, mỗi nhóm này có thể tùy ý được thế tới mức mà việc thế như vậy tạo ra ý nghĩa hóa học. Theo các phương án khác, nhóm thế bao gồm các dị vòng có 3-12 được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropypanyl, mỗi

nhóm này có thể tùy ý được thế tới mức mà việc thế như vậy tạo ra ý nghĩa hóa học. theo các phương án cụ thể, isoxetanyl dị vòng có 3-12 cạnh nói trên tùy ý được thế tới mức mà việc thế như vậy tạo ra ý nghĩa hóa học.

Nói chung, cần phải hiểu rằng không nhiều hơn hai nguyên tử N, O hoặc S được nối tuần tự ngoại trừ nơi nhóm oxo được gắn với N hoặc S tạo ra nhóm nitro hoặc sulfonyl, hoặc trong trường hợp của một số dị vòng thơm, như triazin, triazol, tetrazol, oxadiazol, thiadiazol, hoặc vòng tương tự.

Thuật ngữ "heteroxyclylalkyl" có thể được dùng để mô tả nhóm dị vòng có kích thước cụ thể được nối với phân tử bazơ thông qua yếu tố liên kết alkylen có chiều dài cụ thể. Thông thường, các nhóm này chứa dị vòng có 3-12 cạnh tùy ý được thế được gắn với phân tử bazơ thông qua yếu tố liên kết C₁-C₄ alkylen. Khi được chỉ rõ, các nhóm này có thể tùy ý được thế trên phần alkylen bằng các nhóm như được mô tả trong bản mô tả này khi thích hợp với nhóm alkyl và phần dị vòng bằng các nhóm được mô tả khi thích hợp với dị vòng.

"Aryl" hoặc "thơm" chỉ các hệ vòng một vòng, biaryl hoặc hai vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ tùy ý được thế, có các đặc tính thơm đã biết rõ, trong đó ít nhất một vòng chứa hệ electron pi được ghép đôi hoàn toàn. Thông thường, nhóm aryl có 6 đến 20 nguyên tử cacbon ("C₆-C₂₀ aryl") làm nguyên tử tạo vòng, tốt hơn là 6 đến 14 nguyên tử cacbon ("C₆-C₁₄aryl") hoặc tốt hơn nữa là, 6 đến 12 nguyên tử cacbon ("C₆-C₁₂ aryl"). Nhóm aryl ngưng tụ bao gồm vòng anaryl (ví dụ, vòng phenyl) ngưng tụ với vòng aryl khác, hoặc ngưng tụ với vòng cacbon hoặc dị vòng no hoặc không no một phần. điểm gắn với phân tử bazơ trên các hệ vòng aryl ngưng tụ này có thể là nguyên tử C của phần thơm hoặc nguyên tử C hoặc N của phần không thơm của hệ vòng. Các ví dụ, mà không giới hạn, về nhóm aryl bao gồm phenyl, biphenyl, naphthyl, anthracenyl, phenantrenyl, indanyl, indenyl, và tetrahydronaphthyl. Nhóm aryl có thể không được thế hoặc được thế như được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này.

Tương tự, "heteroaryl" hoặc "dị vòng thơm" chỉ các hệ vòng một vòng, heterobiaryl hoặc hai vòng hoặc nhiều vòng ngưng tụ có các đặc tính thơm đã biết rõ có số nguyên tử tạo vòng cụ thể và bao gồm ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm nguyên tử tạo vòng trong vòng thơm. Việc đưa nguyên tử khác loại vào tạo ra tính chất thơm trong vòng có 5 cạnh cũng như vòng có 6 cạnh. Thông thường, nhóm heteroaryl có 5 đến 20 nguyên tử tạo vòng ("heteroaryl

có 5-20 cạnh”), tốt hơn là 5 đến 14 nguyên tử tạo vòng (“heteroaryl có 5-14 cạnh”), và tốt hơn nữa là 5 đến 12 nguyên tử tạo vòng (“heteroaryl có 5-12 cạnh”). Các vòng heteroaryl được gắn với phân tử bazơ thông qua nguyên tử tạo vòng của dị vòng thơm, sao cho tính chất thơm được duy trì. Do đó, vòng heteroaryl có 6 cạnh có thể được gắn với phân tử bazơ thông qua nguyên tử C của vòng, trong khi vòng heteroaryl có 5 cạnh có thể được gắn với phân tử bazơ thông qua nguyên tử C hoặc N của vòng. Các ví dụ về nhóm heteroaryl không được thể thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, pyrol, furan, thiophen, pyrazol, imidazol, isoxazol, oxazol, isothiazol, thiazol, triazol, oxadiazol, thiadiazol, tetrazol, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, benzofuran, benzothiophen, indol, benzimidazol, indazol, quinolin, isoquinolin, purin, triazin, naphtryidin và carbazol. Theo các phương án thường được ưu tiên, các nhóm heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm các vòng pyrolyl, furanyl, thiophenyl, pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl, triazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl và pyridazinyl. Nhóm heteroaryl có thể không được thể hoặc được thể như được mô tả chi tiết hơn trong bản mô tả này.

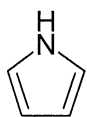
Các nhóm aryl, heteroaryl và heteroxyclyl được mô tả trong bản mô tả này có thể tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều nhóm thể, các nhóm thể này là độc lập được chọn trừ khi có quy định khác. Tổng số nhóm thể có thể bằng tổng số nguyên tử hydro trên các nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl, tới mức mà việc thể như vậy tạo ra ý nghĩa hóa học và tính chất thơm được duy trì trong trường hợp của các vòng aryl và heteroaryl. Các nhóm aryl, heteroaryl hoặc heteroxyclyl tùy ý được thể thông thường có 1 đến 5 nhóm thể tùy ý, đôi khi có 1 đến 4 nhóm thể tùy ý, tốt hơn là 1 đến 3 nhóm thể tùy ý, hoặc tốt hơn nữa là 1-2 nhóm thể tùy ý.

Các nhóm thể tùy ý thích hợp với các vòng aryl, heteroaryl và heteroxyclyl bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở: C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl và heteroaryl có 5-12 cạnh; và halo, =O, -CN, -C(O)R^x, -CO₂R^x, -C(O)NR^xR^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^x, -NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OR^x, -OC(O)R^x và -OC(O)NR^xR^y; trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, hoặc R^x và R^y có thể được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra heteroxyclyl có 3-12

cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S; mỗi R^x và R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, =O, =S, =N-CN, =N-OR', =NR', -CN, -C(O)R', -CO₂R', -C(O)NR'₂, -SR', -SOR', -SO₂R', -SO₂NR'₂, -NO₂, -NR'₂, -NR'C(O)R', -NR'C(O)NR'₂, -NR'C(O)OR', -NR'SO₂R', -NR'SO₂NR'₂, -OR', -OC(O)R' và -OC(O)NR'₂, trong đó mỗi R' độc lập là H, C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ axyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh; và mỗi C₁-C₈ alkyl, C₂-C₈ alkenyl, C₂-C₈ alkynyl, C₃-C₈xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂aryl và heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế như được xác định chi tiết hơn trong bản mô tả này.

Theo các phương án thông thường, nhóm thế tùy ý trên các vòng aryl, heteroaryl và heteroxyclyl bao gồm một hoặc nhiều nhóm thế, và tốt hơn là 1 đến 3 nhóm thế, độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, C₁-C₈ alkyl, -OH, C₁-C₈ alkoxy, CN, =O, -C(O)R^x, -COOR^x, -OC(O)R^x, -C(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -SR^x, -SOR^x, -SO₂R^x, -SO₂NR^xR^y, -NO₂, -NR^xR^y, -NR^xC(O)R^y, -NR^xC(O)NR^xR^y, -NR^xC(O)OR^y - NR^xSO₂R^y, -NR^xSO₂NR^xR^y, -OC(O)R^x, -OC(O)NR^xR^y, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 cạnh, -O-(C₃-C₈ xycloalkyl), -O-(heteroxyclyl có 3-12 cạnh), -O-(C₆-C₁₂ aryl) và -O-(heteroaryl có 5-12 cạnh); trong đó mỗi R^x và R^y độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, hoặc R^x và R^y có thể được kết hợp cùng với N mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi vòng này tùy ý chứa 1, 2 hoặc 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm O, N và S; và trong đó mỗi C₁-C₈ alkyl, C₁-C₈ alkoxy, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh, C₆-C₁₂ aryl, heteroaryl có 5-12 cạnh, -O-(C₃-C₈ xycloalkyl), -O-(heteroxyclyl có 3-12 cạnh), -O-(C₆-C₁₂ aryl) và -O-(heteroaryl có 5-12 cạnh) nói trên mà được mô tả dưới dạng nhóm thế tùy ý hoặc là một phần của R^x hoặc R^y tùy ý được thế bằng 1 đến 3 nhóm thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm halo, -OH, =O, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C₁-C₆ haloalkyl, C₁-C₆ hydroxyalkyl, C₁-C₄alkoxy-C₁-C₆alkyl, -CN, -NH₂, -NH(C₁-C₄ alkyl), -N(C₁-C₄ alkyl)₂ và N-pyrolidinyl.

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



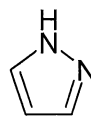
pyrrol
(pyrrolyl)



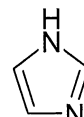
furan
(furanyl)



thiophen
(thiophenyl)



pyrazol
(pyrazoly)



imidazol
(imidazoly)



isoxazol
(isoxazoly)



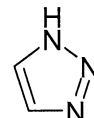
oxazol
(oxazoly)



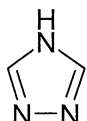
isothiazol
(isothiazoly)



thiazolyl
(thiazoly)



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



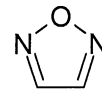
1,3,4-triazol
(1,3,4-triazoly)



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



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



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



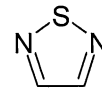
1-oxa-3,4-diazol
(1-oxa-3,4-diazoly)



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



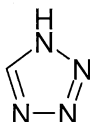
1-thia-2,4-diazol
(1-thia-2,4-diazoly)



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



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



tetrazol
(tetrazoly)



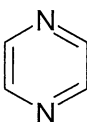
pyridin
(pyridinyl)



pyridazin
(pyridaziny)

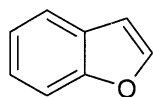


pyrimidin
(pyrimidinyl)

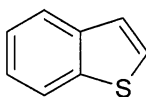


pyrazin
(pyraziny)

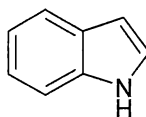
Các ví dụ minh họa về nhóm heteroaryl vòng ngưng tụ bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở:



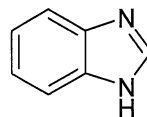
benzofuran
(benzofuranyl)



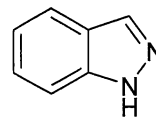
benzothiophen
(benzothiophenyl)



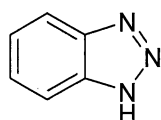
indol
(indolyl)



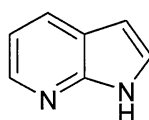
benzimidazol
(benzimidazolyl)



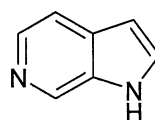
indazol
(indazolyl)



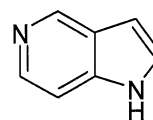
benzotriazol
(benzotriazolyl)



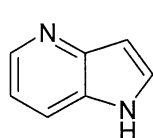
pyrrolo[2,3-b]pyridin
(pyrrolo[2,3-b]pyridinyl)



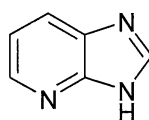
pyrrolo[2,3-c]pyridin
(pyrrolo[2,3-c]pyridinyl)



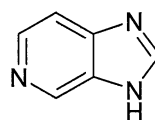
pyrrolo[3,2-c]pyridin
(pyrrolo[3,2-c]pyridinyl)



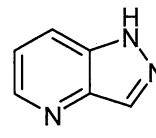
pyrrolo[3,2-b]pyridin
(pyrrolo[3,2-b]pyridinyl)



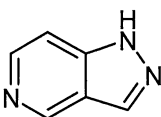
imidazo[4,5-b]pyridin
(imidazo[4,5-b]pyridinyl)



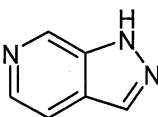
imidazo[4,5-c]pyridin
(imidazo[4,5-c]pyridinyl)



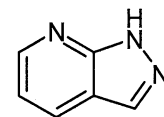
pyrazolo[4,3-d]pyridin
(pyrazolo[4,3-d]pyridinyl)



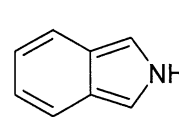
pyrazolo[4,3-c]pyridin
(pyrazolo[4,3-c]pyridinyl)



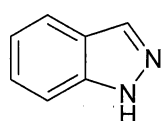
pyrazolo[3,4-c]pyridin
(pyrazolo[3,4-c]pyridinyl)



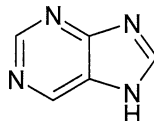
pyrazolo[3,4-b]pyridin
(pyrazolo[3,4-b]pyridinyl)



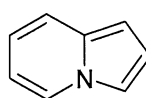
isoindol
(isoindolyl)



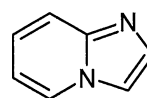
indazol
(indazolyl)



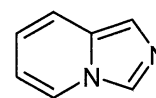
purin
(purinyl)



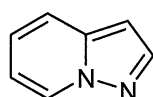
indolizin
(indolinyl)



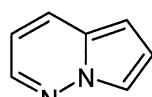
imidazo[1,2-a]pyridin
(imidazo[1,2-a]pyridinyl)



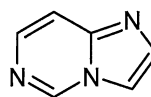
imidazo[1,5-a]pyridin
(imidazo[1,5-a]pyridinyl)



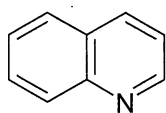
pyrazolo[1,5-a]pyridin
(pyrazolo[1,5-a]pyridinyl)



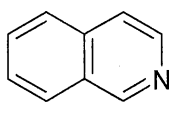
pyrrolo[1,2-b]pyridazin
(pyrrolo[1-2,b]pyridazinyl)



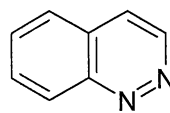
imidazo[1,2-c]pyrimidin
(imidazo[1,2-c]pyrimidinyl)



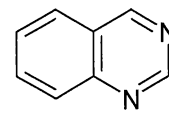
quinolin:
(quinolinyl)



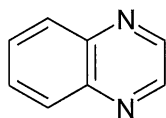
isoquinolin:
(isoquinolinyl)



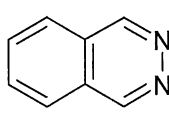
cinnolin:
(cinnolinyl)



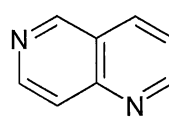
quinazolin:
(azaquinazoline)



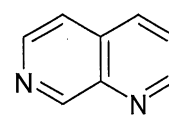
quinoxalin:
(quinoxalinyl)



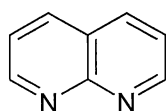
phthalazin:
(phthalazinyl)



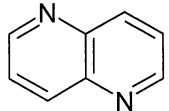
1,6-naphthyridin:
(1,6-naphthyridinyl)



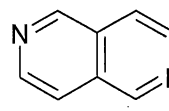
1,7-naphthyridin:
(1,7-naphthyridinyl)



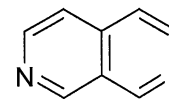
1,8-naphthyridin:
(1,8-naphthyridinyl)



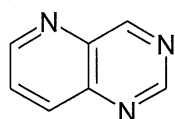
1,5-naphthyridin:
(1,5-naphthyridinyl)



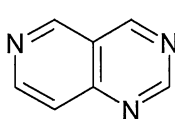
2,6-naphthyridin:
(2,6-naphthyridinyl)



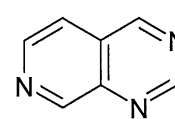
2,7-naphthyridin:
(2,7-naphthyridinyl)



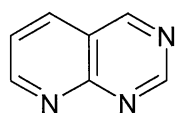
pyrido[3,2-d]pyrimidin:
(pyrido[3,2-d]pyrimidinyl)



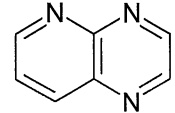
pyrido[4,3-d]pyrimidin:
(pyrido[4,3-d]pyrimidinyl)



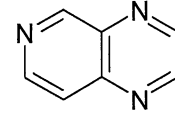
pyrido[3,4-d]pyrimidin:
(pyrido[3,4-d]pyrimidinyl)



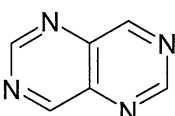
pyrido[2,3-d]pyrimidin:
(pyrido[2,3-d]pyrimidinyl)



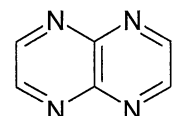
pyrido[2,3-b]pyrazin:
(pyrido[2,3-b]pyrazinyl)



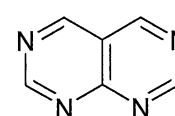
pyrido[3,4-b]pyrazin:
(pyrido[3,4-b]pyrazinyl)



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



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



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

Nhóm "arylalkyl" chỉ nhóm aryl như được mô tả trong bản mô tả này được liên kết với phân tử bazơ thông qua alkylen hoặc yếu tố liên kết tương tự. Các nhóm arylalkyl được mô tả bằng tổng số nguyên tử cacbon trong vòng và yếu tố liên kết. Do đó, nhóm benzyl là nhóm C₇-arylalkyl và phenyletyl là C₈-arylalkyl. Thông thường, nhóm arylalkyl có 7-16 nguyên tử cacbon ("C₇-C₁₆ arylalkyl"), trong đó phần aryl portion có 6-12 nguyên tử cacbon và phần alkylen có 1-4 nguyên tử cacbon. Các nhóm này cũng có thể được đại diện bằng -C₁-C₄ alkylen-C₆-C₁₂ aryl.

"Heteroarylalkyl" chỉ nhóm heteroaryl như được mô tả ở trên được gắn với phân tử bazơ thông qua yếu tố liên kết alkylen, và khác với "arylalkyl" ở chỗ ít nhất

một nguyên tử tạo vòng của nhóm thơm là nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Các nhóm heteroarylalkyl đôi khi được mô tả trong bản mô tả này theo tổng số nguyên tử không phải hydro (tức là, các nguyên tử C, N, S và O) trong vòng và yếu tố liên kết được kết hợp, ngoại trừ nhóm thế. Do đó, ví dụ, pyridinylmethyl có thể được gọi là “C₇”-heteroarylalkyl. Thông thường, các nhóm heteroarylalkyl không được thế có 6-20 nguyên tử không phải hydro (bao gồm các nguyên tử C, N, S và O), trong đó phần heteroaryl thông thường có 5-12 nguyên tử và phần alkylen thông thường có 1-4 nguyên tử cacbon. Các nhóm này cũng có thể được đại diện bằng -C₁-C₄ alkylen-heteroaryl có 5-12 cạnh.

Tương tự, “arylalkoxy” và “heteroarylalkoxy” chỉ các nhóm aryl và heteroaryl, được gắn với phân tử bazơ thông qua yếu tố liên kết heteroalkylen (tức là, -O-alkylen-), trong đó các nhóm này được mô tả theo tổng số nguyên tử không phải hydro (tức là, các nguyên tử C, N, S và O) trong vòng và yếu tố liên kết được kết hợp. Do đó, các nhóm -O-CH₂-phenyl và -O-CH₂-pyridinyl có thể lần lượt được gọi là các nhóm C₈-arylalkoxy và C₈-heteroarylalkoxy.

Khi nhóm arylalkyl, arylalkoxy, heteroarylalkyl hoặc heteroarylalkoxy được mô tả là tùy ý được thế, các nhóm thế có thể là trên phần yếu tố liên kết hóa trị hai hoặc trên phần aryl hoặc heteroaryl của nhóm. Nói chung, các nhóm thế tùy ý có mặt trên phần alkylen hoặc heteroalkylen là giống như các nhóm thế được mô tả ở trên đối với các nhóm alkyl hoặc alkoxy, trong khi các nhóm thế tùy ý có mặt trên phần aryl hoặc heteroaryl là giống như các nhóm thế được mô tả ở trên đối với các nhóm aryl hoặc heteroaryl.

“Hydroxy” chỉ nhóm -OH.

“Axyloxy” chỉ nhóm hóa trị một -OC(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể (thông thường là C₁-C₈, tốt hơn là C₁-C₆ hoặc C₁-C₄) và có thể tùy ý được thế bằng các nhóm thích hợp với alkyl. Do đó, C₁-C₄ axyloxy bao gồm nhóm thế -OC(O)C₁-C₄ alkyl, ví dụ, -OC(O)CH₃.

“Axylamino” chỉ nhóm hóa trị một, -NHC(O)alkyl hoặc -NRC(O)alkyl, trong đó phần alkyl có số nguyên tử cacbon cụ thể (thông thường là C₁-C₈, tốt hơn là C₁-C₆ hoặc C₁-C₄) và có thể tùy ý được thế bằng các nhóm thích hợp với alkyl. Do đó, C₁-C₄ axylamino bao gồm nhóm thế -NHC(O)C₁-C₄ alkyl, ví dụ, -NHC(O)CH₃.

“Aryloxy” hoặc “heteroaryloxy” chỉ $-O\text{-aryl}$ hoặc $-O\text{-heteroaryl}$ tùy ý được thể, trong mỗi trường hợp aryl và heteroaryl là như được xác định chi tiết hơn trong bản mô tả này.

“Arylamino” hoặc “heteroarylamino” chỉ $-NH\text{-aryl}$, $-NR\text{-aryl}$, $-NH\text{-heteroaryl}$ hoặc $-NR\text{-heteroaryl}$ tùy ý được thể, trong mỗi trường hợp aryl và heteroaryl là như được xác định chi tiết hơn trong bản mô tả này và R đại diện cho nhóm thế thích hợp với amin, ví dụ, nhóm alkyl, axyl, carbamoyl hoặc sulfonyl, hoặc nhóm tương tự.

“Xyano” chỉ nhóm $-C\equiv N$.

“Amino không được thể” chỉ nhóm $-NH_2$. Khi amino được mô tả là được thể hoặc tùy ý được thể, thuật ngữ này bao gồm các nhóm có dạng $-NR^xR^y$, trong đó mỗi hoặc R^x và R^y độc lập là H, alkyl, alkenyl, alkynyl, xycloalkyl, heteroxyclyl, axyl, thioaxyl, aryl, heteroaryl, xycloalkylalkyl, arylalkyl hoặc heteroarylalkyl, trong mỗi trường hợp có số nguyên tử cụ thể và tùy ý được thể như được mô tả trong bản mô tả này. Ví dụ, “alkylamino” chỉ nhóm $-NR^xR^y$, trong đó một trong số R^x và R^y là nhóm alkyl và nhóm còn lại là H, và “dialkylamino” chỉ $-NR^xR^y$ trong đó cả R^x và R^y đều là các nhóm alkyl, các nhóm alkyl này có số nguyên tử cacbon cụ thể (ví dụ, $-NH\text{-C}_1\text{-C}_4$ alkyl hoặc $-N(\text{C}_1\text{-C}_4 \text{ alkyl})_2$). Thông thường, các nhóm thế alkyl trên amin có 1 đến 8 nguyên tử cacbon, tốt hơn là 1 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc tốt hơn nữa là 1 đến 4 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ này cũng bao gồm các dạng trong đó R^x và R^y được kết hợp cùng với nguyên tử N mà chúng gắn vào tạo ra vòng heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi vòng này có thể tùy ý được thể như được mô tả trong bản mô tả này đối với các vòng heteroxyclyl hoặc heteroaryl, và mỗi vòng có thể có 1 đến 3 nguyên tử khác loại bổ sung được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S làm nguyên tử tạo vòng, với điều kiện các vòng này không chứa hai nguyên tử oxy liền kề.

“Halogen” hoặc “halo” chỉ flo, clo, bromo và iodo (F, Cl, Br, I). Tốt hơn là, halo chỉ flo hoặc clo (F hoặc Cl).

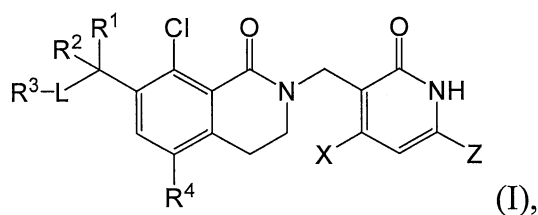
“Dạng khác loại” đôi khi được dùng trong bản mô tả này để chỉ dẫn xuất của một nhóm như, ví dụ, alkyl, aryl, hoặc axyl, trong đó ít nhất một nguyên tử cacbon của nhóm vòng cacbon được chỉ định đã được thay bằng nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm N, O và S. Do đó, dạng khác loại của alkyl, alkenyl, alkynyl, axyl, aryl và arylalkyl lần lượt là heteroalkyl, heteroalkenyl, heteroalkynyl, heteroaxyl,

heteroaryl và heteroarylalkyl. Nói chung, cần phải hiểu rằng không nhiều hơn hai nguyên tử N, O hoặc S được nối tuần tự ngoại trừ nơi nhóm oxo được gắn với N hoặc S tạo ra nhóm nitro hoặc sulfonyl.

"Tùy ý" hoặc "một cách tùy ý" có nghĩa là sự kiện hoặc tình huống được mô tả kế tiếp có thể xảy ra, mà không nhất thiết phải xảy ra, và mô tả này bao gồm các trường hợp trong đó sự kiện hoặc tình huống xảy ra và các trường hợp trong đó nó xảy ra.

Các thuật ngữ “tùy ý được thể” và “được thể hoặc không được thể” có thể được sử dụng luân phiên để chỉ ra rằng nhóm cụ thể được mô tả có thể không có các nhóm thể không phải hydro (tức là, không được thể), hoặc nhóm này có một hoặc nhiều nhóm thể không phải hydro (tức là, được thể). Trừ khi có quy định khác, tổng số nhóm thể mà có thể có mặt là bằng số nguyên tử H có mặt trên dạng không được thể của nhóm được mô tả, tới mức mà nhóm thể này tạo ra ý nghĩa hóa học. Khi nhóm thể tùy ý được gắn thông qua liên kết đôi, như nhóm thể oxo (=O), nhóm này chiếm hai hóa trị có thể có, nên tổng số nhóm thể còn lại có thể được bao gồm sẽ giảm đi hai. Trong trường hợp nhóm thể tùy ý độc lập được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm thay thế, các nhóm được chọn này có thể là giống hoặc khác nhau.

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



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1 được chọn từ nhóm bao gồm F, C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, $C(O)R^5$, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy nói trên tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^6 , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^2 là H, F hoặc C_1 - C_4 alkyl;

L là liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 alkoxy, OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, OR^{12} , C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H, halo hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^5 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, hoặc $C(O)R^{13}$;

R^8 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^9 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^{10} và R^{11} độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

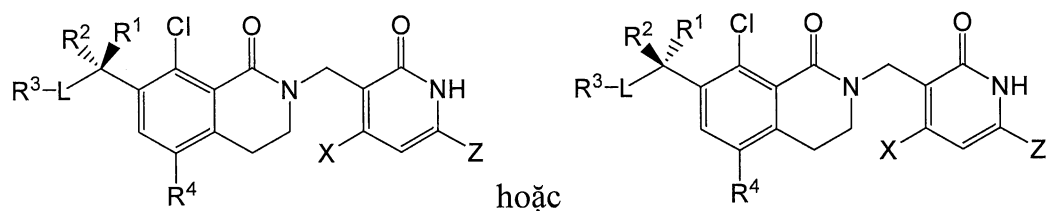
R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I) có hóa học lập thể tuyệt đối ở nguyên tử cacbon mang các nhóm thế R^1 và R^2 như được thể hiện trong công thức (I-A) hoặc (I-B):



(I-A) (I-B)

hoặc muối được dùng của nó,

trong đó :

R^1 , R^2 , L , R^3 , R^4 , X và Z được xác định như đối với hợp chất có công thức (I).

Mỗi khía cạnh và phương án được mô tả trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (I-A) hoặc (I-B).

Theo các phương án thường xuyên đối với hợp chất có công thức (I), R^2 là H.

Theo các phương án thường xuyên đối với hợp chất có công thức (I), R^4 là H, Cl, Br, F hoặc CH_3 . Theo một số phương án này, R^4 là H hoặc Cl. Theo một số phương án, R^4 là H. Theo các phương án khác, R^4 là Cl. Theo các phương án khác, R^4 là Cl hoặc Br.

Trong hợp chất có công thức (I), X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy. Theo một số phương án, Z là C_1 - C_4 alkyl, ví dụ, CH_3 hoặc C_2H_5 (tức là, metyl hoặc etyl). Theo một số phương án, X là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy. Theo các phương án cụ thể, X là CH_3 , OCH_3 hoặc $OCHF_2$ (tức là, metyl, metoxy hoặc diflometoxy). Theo các phương án khác, X là CH_3 , OCH_3 hoặc $OCHF_2$, và Z là CH_3 .

Theo một số phương án đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là F.

Theo các phương án khác đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là C_1 - C_4 alkyl hoặc C_1 - C_4 alkoxy, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 . Theo một số phương án này, alkyl hoặc alkoxy nói trên được thế bằng ít nhất một OH hoặc CN. Theo các phương án cụ thể, R^1 là CH_3 , C_2H_5 , CH_2OH , CH_2CH_2OH , $CH(OH)CH_3$ hoặc CH_2CN (tức là, metyl, etyl, hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 1-hydroxyetyl hoặc xyanometyl). Theo các phương án cụ thể khác, R^1 là OCH_3 (tức là, metoxy).

Theo các phương án khác đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là $C(O)R^5$, trong đó R^5 là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Theo một số phương án này, R^5 là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng OH. Theo các phương án cụ thể, R^5 là CH_3 , CH_2OH , CH_2CH_2OH hoặc $CH(CH_3)OH$ sao cho R^1 là $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, $C(O)CH_2CH_2OH$ hoặc $C(O)CH(CH_3)OH$ (tức là, axetyl, α -hydroxyaxetyl, 3-hydroxypropionyl hoặc 2-hydroxypropionyl).

Theo các phương án khác đối với hợp chất có công thức (I), R^1 là C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_3 -

C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷.

Theo một số phương án này, R¹ là C₃-C₈ xycloalkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, R¹ là xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl hoặc xyclohexyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷.

Theo các phương án khác, R¹ là heteroxycyl có 3-12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, heteroxycyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl và morpholinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo các phương án như vậy khác, heteroxycyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo các phương án cụ thể, heteroxycyl có 3-12 cạnh nói trên là oxetanyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, oxetanyl nói trên là không được thế.

Theo các phương án như vậy khác, R¹ là heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, R¹ là heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh. Theo các phương án cụ thể, heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm các nhóm pyrazolyl, imidazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, thiazolyl và triazolyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷.

Theo một số phương án, khi R¹ là C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi R⁷ độc lập là CH₃, OH, F, CN, OCH₃, =O, hoặc C(O)R¹³, khi R¹³ là CH₃ hoặc C₂H₅ mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng OH (ví dụ, R¹³ là CH₃, CH₂OH, CH₂CH₂OH hoặc CH(CH₃)OH).

Trong các hợp chất có công thức (I), L là liên kết hoặc C₁-C₄ alkylen. Theo một số phương án đối với hợp chất có công thức (I), L là liên kết. Theo các phương án khác đối với hợp chất có công thức (I), L là C₁-C₄ alkylen. Theo các phương án cụ thể, L là metylen hoặc etylen.

Trong các hợp chất có công thức (I), R³ được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl hoặc

C₁-C₄ alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶, và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷.

Theo một số phương án, R³ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc heteroxyclyl có 3-12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế như được mô tả ở trên. Theo một số phương án, R³ là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ alkoxy, cụ thể là CH₃ hoặc OCH₃ (tức là, metyl hoặc metoxy).

Theo các phương án khác, R³ là heteroxyclyl có 3-12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án như vậy, heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl và morpholinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo các phương án như vậy khác, heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo các phương án cụ thể, heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên là oxetanyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, oxetanyl nói trên là không được thế.

Theo các phương án khác, L là liên kết và R³ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc heteroxyclyl có 3-12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế như được mô tả ở trên. Theo các phương án cụ thể, L là liên kết và R³ là C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ alkoxy, cụ thể là CH₃ hoặc OCH₃ (tức là, metyl hoặc metoxy).

Theo các phương án khác, L là liên kết và R³ là heteroxyclyl có 3-12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, L là liên kết và heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm tetrahydrofuranyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiophenyl, tetrahydrothiopyranyl, pyrrolidinyl, piperidinyl và morpholinyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo các phương án như vậy khác, L là liên kết và heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo các phương án cụ thể, L là liên kết và heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên là oxetanyl, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷. Theo một số phương án này, oxetanyl nói trên là không được thế.

Theo các phương án như vậy khác, L là C₁-C₄ alkylen và R³ là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc heteroxycyl có 3-12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế như được mô tả ở trên.

Theo các phương án khác, R³ là OH, CN, C(O)R⁸ hoặc COOR⁹, trong đó R⁸ là C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴, và R⁹ là H hoặc C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴.

Theo một số phương án này, L là liên kết và R³ là OH, CN, C(O)R⁸ hoặc COOR⁹, trong đó R⁸ và R⁹ được mô tả như ở trên.

Theo các phương án khác, L là C₁-C₄ alkylen và R³ là OH, CN, C(O)R⁸ hoặc COOR⁹, trong đó R⁸ và R⁹ được mô tả như ở trên. Theo các phương án cụ thể, L là C₁-C₄ alkylen, ví dụ, metylen hoặc etylen, và R³ là OH hoặc CN.

Theo các phương án khác, R³ là OR¹², C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷, và trong đó R¹² là C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷.

Theo một số phương án này, L là liên kết và R³ là OR¹², C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, như được mô tả ở trên. Theo các phương án như vậy khác, L là C₁-C₄ alkylen và R³ là OR¹², C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxycyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, như được mô tả ở trên.

Trong các hợp chất có công thức (I), mỗi R⁶ độc lập là OH, F, CN hoặc C₁-C₄ alkoxy. Theo các phương án thường xuyên, ít nhất một R⁶ là OH hoặc F.

Trong các hợp chất có công thức (I), mỗi R⁷ độc lập là C₁-C₄ alkyl, OH, F, CN, C₁-C₄ alkoxy, =O, CHO, C(O)R¹³, SO₂R¹³ hoặc heteroxycyl có 3-6 cạnh. Theo một số phương án, ít nhất một R⁷ là C(O)R¹³, trong đó R¹³ là C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R¹⁵. Theo một số phương án, ít nhất một R⁷ là SO₂R¹³, trong đó R¹³ là C₁-C₄ alkyl và C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế tiếp bằng một hoặc nhiều R¹⁵. Theo các phương án cụ thể khác, ít nhất một R⁷ là OH, F hoặc C₁-C₄ alkyl, ví dụ, CH₃.

Theo các phương án cụ thể, R¹ và/hoặc R³ là heteroxycyl có 3-12 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều R⁷, trong đó ít nhất một R⁷ là CHO hoặc C(O)R¹³, và trong

đó R^{13} là CH_3 , CH_2OH hoặc CH_2CN , sao cho R^7 là CHO , $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$ hoặc $C(O)CH_2CN$ (tức là, lần lượt là formyl, axetyl, hydroxyaxetyl hoặc xyanoaxetyl).

Theo các phương án cụ thể, R^1 và/hoặc R^3 là heteroxyclyl có 3-12 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều R^7 , trong đó ít nhất một R^7 là SO_2R^{13} , và trong đó R^{13} là CH_3 , CH_2OH hoặc CH_2CN , sao cho R^7 là SO_2CH_3 , SO_2CH_2OH hoặc SO_2CH_2CN .

Theo các phương án cụ thể khác, R^1 và/hoặc R^3 là heteroxyclyl có 3-12 cạnh được thế bằng một hoặc nhiều R^7 , trong đó ít nhất một R^7 là OH .

Trong các hợp chất có công thức (I), R^8 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} .

Trong các hợp chất có công thức (I), R^9 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} . Theo một số phương án này, R^9 là H . Theo các phương án như vậy khác, R^9 là C_1 - C_4 alkyl, tùy ý được thế như được mô tả ở trên.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^{10} và R^{11} độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} .

Mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH , F , CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy.

Theo một phương án ưu tiên, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B), hoặc muối được dụng của nó, trong đó :

R^1 là heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^2 là H ;

L là C_1 - C_4 alkylen;

R^3 là OH hoặc CN ;

R^4 là H hoặc Cl ;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH , F , CN , C_1 - C_4 alkoxy, $=O$, hoặc $C(O)R^{13}$;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{15} độc lập là OH , F , CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B), hoặc muối được dụng của nó, trong đó:

R^1 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^2 là H;

L là liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, OH, CN, $C(O)R^8$, $COOR^9$, $NR^{10}R^{11}$, C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 , và mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H hoặc Cl;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, hoặc $C(O)R^{13}$;

R^8 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^9 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^{10} và R^{11} độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B), hoặc muối được dụng của nó, trong đó :

R^1 là C_1 - C_4 alkoxy, trong đó C_1 - C_4 alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^2 là H;

L là liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen;

R^3 được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_4 alkyl, OH, $C(O)R^8$ và heteroxyclyl có 3-12 cạnh, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 , và mỗi heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H hoặc Cl;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, hoặc $C(O)R^{13}$;

R^8 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B), hoặc muối được dụng của nó, trong đó :

R^1 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^2 là H;

L là liên kết hoặc C_1 - C_4 alkylen;

R^3 là OR^{12} ;

R^4 là H hoặc Cl;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, hoặc $C(O)R^{13}$;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B), hoặc muối được dùng của nó, trong đó :

R^1 là C₁-C₄ alkoxy;

R^2 là H;

L là liên kết;

R^3 là heteroxyclyl có 3-12 cạnh, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H hoặc Cl;

mỗi R^7 độc lập là C₁-C₄ alkyl, OH, F, CN, C₁-C₄ alkoxy, =O, hoặc C(O) R^{13} ;

mỗi R^{13} độc lập là C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C₁-C₄ alkoxy; và

X và Z độc lập là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy.

Theo phương án ưu tiên khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I), (I-A) hoặc (I-B), hoặc muối được dùng của nó, trong đó :

R^1 là heteroxyclyl có 3-12 cạnh, tốt hơn là được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^2 là H;

L là liên kết;

R^3 là C₁-C₄ alkoxy, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ,

R^4 là H hoặc Cl;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C₁-C₄ alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C₁-C₄ alkyl, OH, F, CN, C₁-C₄ alkoxy, =O, hoặc C(O) R^{13} ;

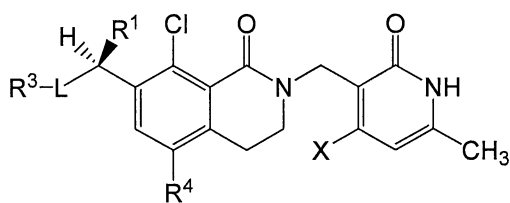
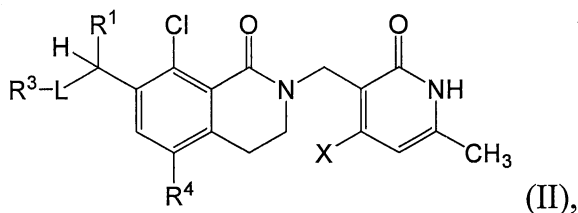
mỗi R^{13} độc lập là C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C₁-C₄ alkoxy; và

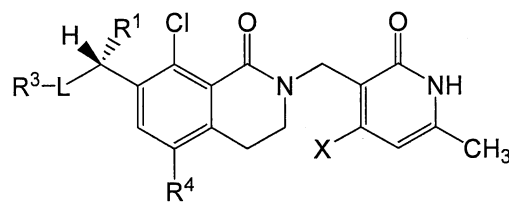
X và Z độc lập là C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ floalkyl, C₁-C₄ alkoxy hoặc C₁-C₄ floalkoxy.

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

(II-B):



hoặc



hoặc muối được dụng của nó,

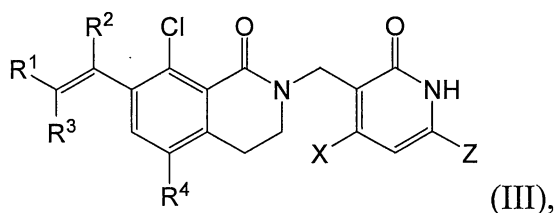
trong đó :

R^1 , L , R^3 và X được xác định như đối với Công thức (I); và

R^4 là H, Cl, Br, F hoặc CH_3 .

Các phương án được mô tả trong bản mô tả này đối với các hợp chất có công thức (I), (I-A) và (I-B) cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (II), (II-A) và (II-B) tới mức chúng không mâu thuẫn.

Bản mô tả cũng bộc lộ hợp chất có công thức (III):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1 và R^3 kết hợp với nhau để tạo ra heterocyclyl có 3-12 cạnh tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^2 là H, F hoặc C_1 - C_4 alkyl;

R^4 là H, halo hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thể bằng một hoặc nhiều R^6 ;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, CHO, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} hoặc heterocyclyl có 3-6 cạnh;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Trong một số hợp chất có công thức (III), R^2 là F hoặc CH_3 .

Trong các hợp chất có công thức (III), R^1 và R^3 kết hợp với nhau để tạo ra heteroxyclyl có 3-12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 . Theo một số phương án này, heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny và homopiperidiny, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 . Theo các phương án như vậy khác, heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm oxetany, tetrahydrofurany và tetrahydropyrany, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 .

Trong các hợp chất có công thức (III), mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, CHO, $C(O)R^{13}$, SO_2R^{13} hoặc heteroxyclyl có 3-6 cạnh. Theo một số phương án, R^7 là CHO, $C(O)R^{13}$ hoặc SO_2R^{13} , trong đó mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} . Theo một số phương án này, R^{13} là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} và mỗi R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy. Theo các phương án cụ thể, R^{13} là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng OH. Theo các phương án cụ thể, R^{13} là CH_3 or CH_2OH , sao cho R^7 là $C(O)CH_3$, $C(O)CH_2OH$, SO_2CH_3 or SO_2CH_2OH (tức là, axetyl, α -hydroxyaxetyl, metylsulfonyl hoặc α -hydroxymetylsulfonyl).

Trong một số hợp chất, R^4 là H, CH_3 hoặc Cl.

Trong một số hợp chất, Z là CH_3 .

Trong một số hợp chất, X là CH_3 or OCH_3 .

Bản mô tả cũng bộc lộ hợp chất có công thức (III), hoặc muối được dụng của nó, trong đó :

R^2 là F hoặc CH_3 ;

R^1 và R^3 kết hợp với nhau để tạo ra heteroxyclyl có 3-12 cạnh, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H, CH_3 hoặc Cl;

Z là CH_3 ; và

X là CH₃ or OCH₃.

Bản mô tả cũng bộc lộ hợp chất có công thức (III), hoặc muối được dụng của nó, trong đó :

R² là F hoặc CH₃;

R¹ và R³ kết hợp với nhau để tạo ra heterocyclyl có 3-12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm azetidiny, pyrrolidiny, piperidiny và homopiperidiny, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷;

R⁴ là H, CH₃ hoặc Cl;

R⁷ là C(O)R¹³ hoặc SO₂R¹³;

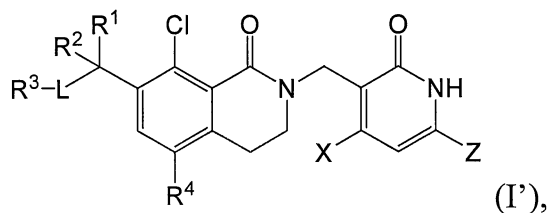
mỗi R¹³ độc lập là C₁-C₄ alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁵;

mỗi R¹⁵ độc lập là OH, F, CN hoặc C₁-C₄ alkoxy;

Z là CH₃; và

X là CH₃ or OCH₃.

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



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm F, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C(O)R⁵, C₃-C₈ xycloalkyl, heterocyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶, và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heterocyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷;

R² là H, F hoặc C₁-C₄ alkyl;

L là liên kết hoặc C₁-C₄ alkylen;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², C₃-C₈ xycloalkyl, heterocyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶, và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heterocyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷;

R^4 là H, halo hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^5 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

mỗi R^6 độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O hoặc $C(O)R^{13}$;

R^8 là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^9 là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

R^{10} và R^{11} độc lập là H hoặc C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{14} ;

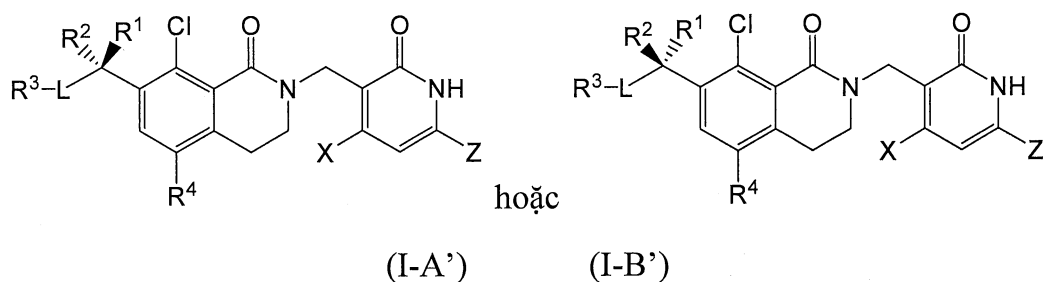
R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

mỗi R^{13} độc lập là H or C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

Theo một số phương án, hợp chất có công thức (I') có hóa học lập thể tuyệt đối ở nguyên tử cacbon mang R^1 và R^2 substituents như được thể hiện trong công thức (I-A') hoặc (I-B'):



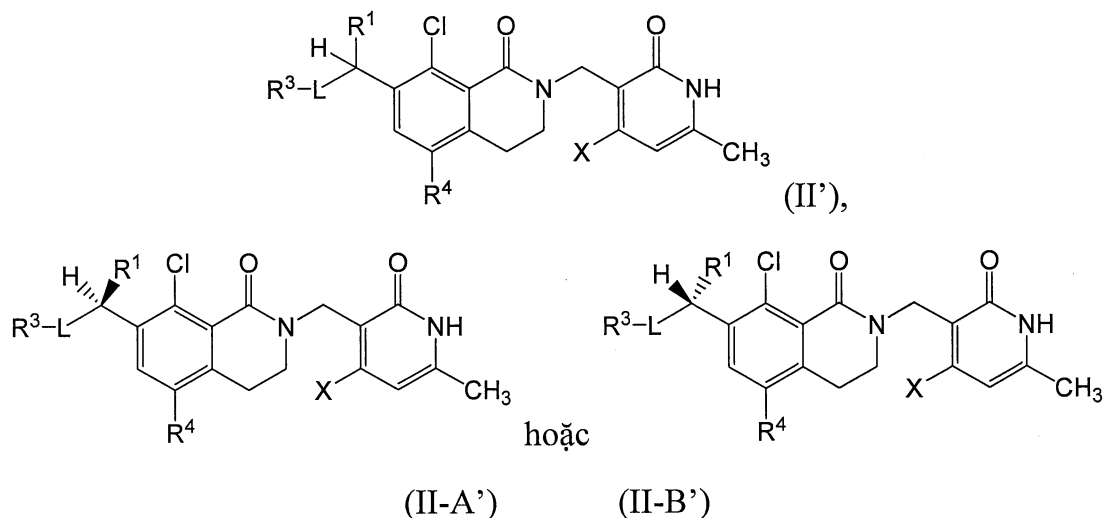
hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1 , R^2 , L, R^3 , R^4 , X và Z được xác định như đối với Công thức (I).

Các phương án được mô tả trong bản mô tả này đối với các hợp chất có công thức (I), (I-A) và (I-B) cũng áp dụng được cho các hợp chất có công thức (I'), (I-A') và (I-B') tới mức chúng không mâu thuẫn.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (II'), (II-A') hoặc (II-B'):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R^1 , L, R^3 và X được xác định như đối với Công thức (I'); và

R^4 là H, Cl, Br, F hoặc CH_3 .

Các phương án được mô tả trong bản mô tả này đối với hợp chất có công thức (I), (I-A) và (I-B) cũng có thể áp dụng cho hợp chất có công thức (II'), (II-A') và (II-B') tới mức chúng không mâu thuẫn.

"Dược phẩm" chỉ hỗn hợp của một hoặc nhiều hợp chất được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng, solvat, hydrat hoặc tiền dược chất của nó làm thành phần hoạt tính, và ít nhất một chất mang được dụng hoặc tá dược.

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

Theo một số phương án, dược phẩm này có thể còn chứa ít nhất một chất điều trị trị ung thư bổ sung hoặc chất giảm đau. Theo một số phương án này, ít nhất một dược chất bổ sung là chất trị ung thư như được mô tả ở dưới. Theo một số phương án này, việc kết hợp này tạo ra tác dụng trị ung thư cộng tính, lớn hơn cộng tính hoặc hiệp

đồng. Theo một số phương án này, một hoặc nhiều chất điều trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất trị u, chất chống tạo mạch, chất ức chế dẫn truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó.

Trong một số trường hợp, các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này còn bao gồm cho đối tượng sử dụng lượng chất điều trị ung thư hoặc chất giảm đau, các lượng có thể cùng hữu hiệu điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường nói trên. Theo một số phương án, một hoặc nhiều chất điều trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất trị u, chất chống tạo mạch, chất ức chế dẫn truyền tín hiệu và chất chống tăng sinh, các lượng có thể cùng hữu hiệu điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường nói trên. Theo một số phương án này, chất trị u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, bức xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất cải biến đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, kháng hormon và chất kháng androgen.

Trong một số trường hợp về các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, sự tăng sinh của tế bào bất thường là bệnh ung thư. Trong một số trường hợp, phương pháp được mô tả tạo ra một hoặc nhiều tác dụng sau: (1) ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh ung thư; (2) ức chế sự xâm lấn của tế bào bệnh ung thư; (3) cảm ứng sự chết của tế bào bệnh ung thư; (4) ức chế sự di căn tế bào bệnh ung thư; hoặc (5) ức chế sự tạo mạch.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị rối loạn có trung gian EZH2 ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu điều trị rối loạn nói trên.

Trừ khi có quy định khác, tất cả các đề cập trong bản mô tả này đến các hợp chất theo sáng chế bao gồm các đề cập đến muối, solvat, hydrat và phức chất của chúng, và đến solvat, hydrat và phức chất của các muối này, bao gồm các dạng đa hình, chất đồng phân lập thể, và các dạng được đánh dấu đồng vị phóng xạ của chúng.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng muối được dụng như, ví dụ, muối cộng axit và muối cộng bazơ của hợp chất có một trong số các công thức được

đề xuất trong bản mô tả này. Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “muối được dụng” chỉ muối vẫn giữ được tác dụng và đặc tính sinh học của hợp chất gốc. Cụm từ “muối được dụng”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, bao gồm muối của nhóm axit hoặc bazơ có thể có mặt trong hợp chất có công thức được bộc lộ trong bản mô tả này.

Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế mà có tính bazơ có thể tạo ra nhiều loại muối với các axit vô cơ và hữu cơ khác nhau. Mặc dù các muối này phải là được dụng để dùng cho động vật, thực tế thường mong muốn tách trước hết hợp chất theo sáng chế từ hỗn hợp phản ứng dưới dạng muối không được dụng và tiếp theo chuyển hóa đơn giản muối này trở lại thành hợp chất bazơ tự do bằng cách xử lý bằng chất phản ứng kiềm và sau đó chuyển hóa bazơ tự do này thành muối cộng axit được dụng. Muối cộng axit của hợp chất bazơ theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách xử lý hợp chất bazơ này bằng lượng hầu như tương đương axit vô cơ hoặc hữu cơ đã chọn trong môi trường dung môi nước hoặc trong dung môi hữu cơ thích hợp, như metanol hoặc etanol. Sau khi cho bay hơi dung môi, thu được muối rắn mong muốn. Muối rắn mong muốn này cũng có thể được kết tủa từ dung dịch chứa bazơ tự do trong dung môi hữu cơ bằng cách bổ sung axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp vào dung dịch này.

Các axit có thể được sử dụng để điều chế các muối cộng axit được dụng của các hợp chất bazơ sao cho tạo ra các muối cộng axit không độc, tức là, các muối chứa các anion được dụng, như các muối hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, nitrat, sulfat, bisulfat, phosphat, phosphat axit, isonicotinat, axetat, lactat, salixylat, xitrat, xitrat axit, tartrat, pantotenat, bitartrat, ascorbat, suxinat, maleat, gentisinat, fumarat, gluconat, glucuronat, sacarat, format, benzoat, glutamat, metansulfonat, etansulfonat, benzensulfonat, p toluensulfonat và pamoat [tức là, 1,1'-metylen-bis-(2-hydroxy-3-naphtoat)].

Các ví dụ về muối bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, các muối axetat, acrylat, benzensulfonat, benzoat (như clobenzoat, metylbenzoat, dinitrobenzoat, hydroxybenzoat và metoxybenzoat), bicacbonat, bisulfat, bisulfit, bitartrat, borat, bromua, butyn-1,4-dioat, canxi edetat, camsylat, cacbonat, clorua, caproat, caprylat, clavulanat, xitrat, decanoat, dihydroclorua, dihydrophosphat, edetat, edislyat, estolat, esylat, etylsuxinat, format, fumarat, gluxeptat, gluconat, glutamat, glycolat, glycolylarsanilat, heptanoat, hexyn-1,6-dioat, hexylresorxinat, hydrabamin,

hydrobromua, hydroclorua, γ -hydroxybutyrat, iodia, isobutytrat, isothionat, lactat, lactobionat, laurat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metaphosphat, metan-sulfonat, metylsulfat, monohydrophosphat, mucat, napsylat, naphtalen-1-sulfonat, naphtalen-2-sulfonat, nitrat, oleat, oxalat, pamoat (embonat), palmitat, pantotenat, phenylaxetat, phenylbutyrat, phenylpropionat, phtalat, phospat/diphosphat, polygalacturonat, propansulfonat, propionat, propiolat, pyrophosphat, pyrosulfat, salixylat, stearat, subaxetat, suberat, suxinat, sulfat, sulfonat, sulfit, tannat, tartrat, teoclat, tosylat, triethiodot và valerat.

Các ví dụ minh họa về các muối thích hợp bao gồm các muối hữu cơ có dẫn xuất axit amin, như glyxin và arginin, amoniac, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, và các amin vòng, như piperidin, morpholin và piperazin, và các muối vô cơ có dẫn xuất natri, canxi, kali, magie, mangan, sắt, đồng, kẽm, nhôm và lithi.

Các hợp chất theo sáng chế mà chứa nhóm bazơ, như nhóm amino, có thể tạo ra muối được dùng với các axit amin khác nhau, ngoài các axit nêu trên.

Các hợp chất theo sáng chế mà có tính axit có thể tạo ra các muối bazơ với các cation được dùng. Các ví dụ về muối này bao gồm muối kim loại kiềm hoặc kiềm thổ và cụ thể là các muối natri và kali. Các muối này có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường. Các bazơ hóa học mà có thể được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế các muối bazơ được dùng bao gồm các bazơ tạo ra các muối bazơ không độc với các hợp chất axit trong bản mô tả này. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp thích hợp bất kỳ, ví dụ, xử lý axit tự do bằng bazơ vô cơ hoặc hữu cơ, như amin (bậc một, bậc hai hoặc bậc ba), kim loại kiềm hydroxit hoặc kim loại kiềm thổ hydroxit, hoặc bazơ tương tự. Các muối này cũng có thể được điều chế bằng cách xử lý các hợp chất axit tương ứng bằng dung dịch nước chứa các cation được dùng tương ứng, và tiếp theo cho bay hơi dung dịch thu được đến khô, tốt hơn là trong điều kiện áp suất giảm. Theo cách khác, chúng cũng có thể được điều chế bằng cách trộn dung dịch alkanol thấp của hợp chất axit với kim loại kiềm alkoxit, và tiếp theo cho bay hơi dung dịch thu được đến khô theo cách tương tự như trước đó. Trong mỗi trường hợp, hợp thức của các chất phản ứng có thể được sử dụng để đảm bảo phản ứng xảy ra hoàn toàn và hiệu suất cực đại của sản phẩm cuối mong muốn.

Các bazơ hóa học mà có thể được sử dụng làm chất phản ứng để điều chế các muối bazơ được dùng của các hợp chất theo sáng chế có tính axit là các bazơ tạo ra các

muối bazơ không độc với các hợp chất này. Các muối bazơ không độc này bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, là các muối bazơ có dẫn xuất từ các cation được dùng như cation kim loại kiềm (ví dụ, kali và natri) và cation kim loại kiềm thổ (ví dụ, canxi và magie), amoni hoặc muối cộng amin tan trong nước như N-metylglucamin- (meglumine), và alkanolamoni thấp và các muối bazơ khác của các amin hữu cơ được dùng.

Muối một nửa của các axit và bazơ cũng có thể được tạo ra, ví dụ, các muối hemisulphat và hemicanxi.

Để biết thêm về các muối thích hợp, xem tài liệu Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use của Stahl và Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Các phương pháp điều chế muối được dùng được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Muối theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. Muối được dùng theo sáng chế có thể dễ dàng được điều chế bằng cách trộn dung dịch chứa hợp chất với axit hoặc bazơ mong muốn, nếu thích hợp. Muối này có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom bằng cách lọc hoặc có thể được thu bằng cách cho bay hơi dung môi. Mức độ ion hóa trong muối này có thể thay đổi từ được ion hóa hoàn toàn đến hầu như không được ion hóa.

Chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng các hợp chất theo sáng chế ở dạng bazơ tự do có nhóm chức bazơ có thể được chuyển hóa thành muối cộng axit bằng cách xử lý bằng lượng dư axit thích hợp. Muối cộng axit của các hợp chất theo sáng chế có thể được chuyển hóa thành bazơ tự do tương ứng bằng cách xử lý bằng lượng dư bazơ thích hợp, như kali cacbonat hoặc natri hydroxit, thông thường với sự có mặt của dung môi nước, và ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Dạng bazơ tự do này có thể được tách bằng phương pháp thông thường, như chiết bằng dung môi hữu cơ. Ngoài ra, muối cộng axit của các hợp chất theo sáng chế có thể được trao đổi bằng cách tận dụng độ hòa tan khác nhau của các muối, độ bay hơi hoặc độ axit của axit, hoặc bằng cách xử lý bằng nhựa trao đổi ion được nạp một cách thích hợp. Ví dụ, việc trao đổi có thể bị ảnh hưởng bởi phản ứng của muối của các hợp chất theo sáng chế với lượng dư không đáng kể của axit có độ pK thấp hơn so với thành phần axit của muối nguyên liệu. Phản ứng chuyển hóa này thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến điểm sôi của dung môi được dùng làm môi trường cho quy

trình này. Các trao đổi tương tự có thể được thực hiện với muối cộng bazơ, thường thông qua chất trung gian của dạng bazơ tự do.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng cả không solvat lẫn solvat. Khi dung môi hoặc nước được liên kết bền, phức chất sẽ có hợp thức được xác định rõ không phụ thuộc vào độ ẩm. Tuy nhiên, khi dung môi hoặc nước được liên kết yếu, như trong solvat tạo kênh và hợp chất nghiệm ẩm, hàm lượng nước/dung môi sẽ phụ thuộc vào độ ẩm và điều kiện làm khô. Trong các trường hợp này, tính phi hợp thức sẽ là tiêu chuẩn. Thuật ngữ 'solvat' được dùng trong bản mô tả này để mô tả phức chất phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng, ví dụ, etanol. Thuật ngữ 'hydrat' được sử dụng khi dung môi là nước. Các solvat được dụng theo sáng chế bao gồm hydrat và solvat trong đó dung môi để kết tinh có thể được thể bằng đồng vị phóng xạ, ví dụ, D₂O, d₆-axeton và d₆-DMSO.

Cũng được mô tả ở đây là các phức chất như clatrat, phức chất vùi chủ-khách trong đó, trái với các solvat nêu trên, được chất và chất chủ có mặt với lượng hợp thức hoặc phi hợp thức. Cũng được bao gồm là các phức chất của được chất chứa hai hoặc nhiều thành phần hữu cơ và/hoặc vô cơ có thể có mặt với lượng hợp thức hoặc phi hợp thức. Các phức chất này có thể được ion hóa, ion hóa một phần, hoặc không được ion hóa. Để biết thêm về các phức chất này, xem tài liệu J Pharm Sci, 64 (8), 1269-1288 của Haleblan (August 1975).

Bản mô tả cũng bộc lộ các tiền được chất của hợp chất có công thức được đề xuất trong bản mô tả này. Do đó, các dẫn xuất nhất định của các hợp chất theo sáng chế mà bản thân chúng có ít hoặc không có hoạt tính dược lý, khi cho đối tượng dùng, có thể được chuyển hóa thành các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, bằng cách thủy phân. Các dẫn xuất này được gọi là 'tiền được chất'. Thông tin chi tiết về việc sử dụng tiền được chất có thể được tìm thấy trong tài liệu 'Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T Higuchi and W Stella) và tài liệu 'Bioreversible Carriers in Drug Design', Pergamon Press, 1987 (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association). Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đối tượng" có thể là người hoặc động vật.

Các được chất có thể, ví dụ, được tạo ra bằng cách thay các nhóm chức thích hợp có mặt trong hợp chất theo sáng chế bằng các nhóm nhất định được chuyên gia

trong lĩnh vực này biết rõ là ‘tiền nhóm’ như được mô tả, ví dụ, trong "Design of Prodrugs" bởi H Bundgaard (Elsevier, 1985).

Một số ví dụ không giới hạn về các tiền dược chất tiềm năng bao gồm:

(i) trong đó hợp chất chứa nhóm chức axit carboxylic (-COOH), este của nó, ví dụ, thay hydro bằng (C₁-C₈)alkyl;

(ii) trong đó hợp chất chứa nhóm chức rượu (-OH), ete của nó, ví dụ, thay hydro bằng (C₁-C₆)alkanoyloxymetyl; và

(iii) trong đó hợp chất chứa nhóm chức amino bậc một hoặc bậc hai (-NH₂ hoặc -NHR trong đó R ≠ H), amit của nó, ví dụ, thay một hoặc cả hai hydro bằng nhóm không bền chuyển hóa thích hợp, như amit, carbamat, ure, phosphonat, sulfonat, v.v..

Các ví dụ khác về nhóm thế theo các ví dụ nêu trên và ví dụ về các tiền dược chất tiềm tàng khác có thể được tìm thấy trong các tài liệu nêu trên.

Cuối cùng, bản thân các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể đóng vai trò tiền dược chất tiềm tàng của các hợp chất khác theo sáng chế.

Cũng được bao gồm trong phạm vi của sáng chế là các chất chuyển hóa của các hợp chất có công thức được mô tả trong bản mô tả này, tức là, các hợp chất được tạo ra *in vivo* sau khi dùng dược chất.

Các hợp chất có công thức được đề xuất trong bản mô tả này có thể có nguyên tử cacbon không đối xứng. Các liên kết cacbon-cacbon của các hợp chất theo sáng chế có thể được mô tả trong bản mô tả này bằng cách sử dụng đường liền nét (—), hình nêm đặc (), hoặc hình nêm đứt nét (). Việc sử dụng đường liền nét để mô tả các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng chỉ ra rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có (ví dụ, các chất đồng phân đối ảnh cụ thể, hỗn hợp raxemic, v.v.) tại nguyên tử cacbon đó đều được bao gồm. Việc sử dụng hình nêm đặc hoặc hình nêm đứt nét để mô tả các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng chỉ ra rằng chỉ có chất đồng phân lập thể được thể hiện là được bao gồm. Các hợp chất theo sáng chế có thể chứa nhiều hơn một nguyên tử cacbon không đối xứng. Trong các hợp chất này, việc sử dụng đường liền nét để mô tả các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng chỉ ra rằng tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có đều được bao gồm. Ví dụ, trừ khi có quy định khác, dự tính rằng các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các chất đồng phân đối ảnh và các chất đồng phân không đối quang hoặc dưới dạng raxemat và hỗn hợp của chúng. Việc sử dụng đường liền nét để

mô tả các liên kết với một hoặc nhiều nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất theo sáng chế và việc sử dụng đường liền nét hoặc hình nêm đứt nét để mô tả các liên kết với nguyên tử cacbon không đối xứng trong hợp chất này chỉ ra rằng hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang là có mặt.

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

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

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

Các hợp chất theo sáng chế có thể có hiện tượng tautome và hiện tượng đồng phân cấu trúc. Ví dụ, các hợp chất có thể tồn tại dưới một số dạng tautome, bao gồm dạng enol và imin, và dạng keto và enamín và chất đồng phân dị hình và hỗn hợp của chúng. Tất cả các dạng tautome này đều được bao gồm trong phạm vi của các hợp chất theo sáng chế. Tautome tồn tại dưới dạng hỗn hợp của nhóm hỗ biến trong dung dịch. Ở dạng rắn, thường một tautome chiếm ưu thế. Mặc dù một tautome có thể được mô tả, sáng chế bao gồm tất cả các tautome của các hợp chất có công thức được đề xuất.

Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có thể tạo ra chất đồng phân quay hạn chế (ví dụ, biaryl được thế). Chất đồng phân quay hạn chế là các chất đồng phân lập thể cấu hình riêng xuất hiện khi việc quay quanh liên kết đơn trong phân tử bị ngăn cản, hoặc bị làm chậm đáng kể, do các tương tác không gian với các phần khác của phân tử

và các nhóm thế ở cả hai đầu của liên kết đơn là không đối xứng. Sự chuyển hóa nội bộ của chất đồng phân quay hạn chế là đủ chậm để cho phép tách ra trong các điều kiện định trước. Hàng rào năng lượng đối với sự racemic hóa nhiệt có thể được xác định bởi án ngữ không gian đối với sự quay tự do của một hoặc nhiều liên kết tạo trục không đối xứng.

Khi hợp chất theo sáng chế chứa nhóm alkenyl hoặc alkenylen, có thể có các chất đồng phân dị hình *cis/trans* (hoặc *Z/E*). Các chất đồng phân *Cis/trans* có thể được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ, ví dụ, sắc ký hoặc kết tinh phân đoạn.

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

Theo cách khác, racemat (hoặc tiền chất racemic) có thể được phản ứng với hợp chất quang hoạt thích hợp, ví dụ, rượu, hoặc, trong trường hợp hợp chất chứa nhóm axit hoặc bazơ, axit hoặc bazơ như axit tartaric hoặc 1-phenyletylamin. Hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang thu được có thể được tách ra bằng sắc ký và/hoặc kết tinh phân đoạn và một hoặc cả hai chất đồng phân không đối quang này được chuyển hóa thành (các) các chất đồng phân đối ảnh tinh khiết tương ứng bằng các phương pháp được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Các hợp chất không đối xứng theo sáng chế (và các tiền chất không đối xứng của chúng) có thể được thu dưới dạng giàu chất đồng phân đối ảnh bằng cách sử dụng sắc ký, thường là HPLC, trên nhựa không đối xứng với pha động gồm hydrocacbon, thường là heptan hoặc hexan, chứa từ 0 đến 50% isopropanol, thường từ 2 đến 20%, và từ 0 đến 5% alkylamin, thường từ 0,1% diethylamin. Nồng độ nước giải hấp này là đủ cho hỗn hợp được làm giàu.

Các khối kết đồng phân lập thể có thể được tách ra bằng các kỹ thuật thông thường được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ; xem, ví dụ, “Stereochemistry of Organic Compounds” của E L Eliel (Wiley, New York, 1994).

“Tinh khiết về mặt đồng phân đối ảnh” như được sử dụng trong bản mô tả này, mô tả hợp chất là có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh duy nhất và được mô tả

theo lượng dư chất đồng phân đối ảnh (enantiomeric excess: e.e.). Tốt hơn là, trong đó hợp chất này là có mặt dưới dạng chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân đối ảnh là có mặt với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 80%, tốt hơn nữa là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 90%, tốt hơn nữa là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 95%, tốt hơn nữa là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 98%, tốt nhất là, với lượng dư chất đồng phân đối ảnh lớn hơn hoặc bằng 99%. Tương tự, “tinh khiết về mặt đồng phân không đối quang” như được sử dụng trong bản mô tả này, mô tả hợp chất là có mặt dưới dạng chất đồng phân không đối quang và được mô tả theo lượng dư chất đồng phân không đối quang (diastereomeric excess: d.e.). Tốt hơn là, trong đó hợp chất này là có mặt dưới dạng chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân không đối quang là có mặt với lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 80%, tốt hơn nữa là, với lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 90%, tốt hơn nữa là, với lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 95%, tốt hơn nữa là, với lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 98%, tốt nhất là, với lượng dư chất đồng phân không đối quang lớn hơn hoặc bằng 99%.

Sáng chế cũng được bao gồm các hợp chất được đánh dấu đồng vị, giống với các hợp chất được viện dẫn ở một trong số các công thức được đề xuất, nhưng khác ở chỗ một hoặc nhiều nguyên tử được thay bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc số khối khác với khối lượng nguyên tử hoặc số khối thường được tìm thấy trong tự nhiên.

Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ hoặc bằng các quy trình tương tự như các quy trình được mô tả trong bản mô tả này, bằng cách sử dụng chất phản ứng được đánh dấu đồng vị thay cho chất phản ứng không được đánh dấu.

Các ví dụ về chất đồng vị mà có thể được hợp nhất vào các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitro, oxy, phospho, flo và clo, như, nhưng không giới hạn ở, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F và ^{36}Cl . Các hợp chất được đánh dấu đồng vị nhất định theo sáng chế, ví dụ, các hợp chất mà các chất đồng vị phóng xạ như ^3H và ^{14}C được hợp nhất vào, có thể là hữu ích trong các thử nghiệm phân phối được chất và/hoặc cơ chất tới mô. Các chất đồng vị triti hóa, tức

là ^3H , và cacbon-14, tức là ^{14}C , có thể được đặc biệt ưu tiên để dễ điều chế và phát hiện chúng. Ngoài ra, việc thế bằng các chất đồng vị nặng như đơteri, tức là, ^2H , có thể mang lại lợi ích điều trị tiềm tàng nhất định do độ ổn định chuyển hóa lớn hơn tiềm tàng, ví dụ, thời gian bán hủy *in vivo* gia tăng tiềm tàng hoặc yêu cầu liều lượng giảm tiềm tàng và, do đó, có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Nói chung, các hợp chất được đánh dấu đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong phần Sơ đồ và/hoặc trong phần Ví dụ và điều chế ở dưới, bằng cách thay thế chất phản ứng được đánh dấu đồng vị cho chất phản ứng không được đánh dấu đồng vị.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới dạng kết tinh hoặc vô định hình, hoặc hỗn hợp của chúng. Chúng có thể được thu, ví dụ, dưới dạng bánh rắn, bột, hoặc màng bằng các phương pháp như kết tủa, kết tinh, làm khô ở nhiệt độ thấp, sấy phun, làm khô bay hơi. Làm khô bằng vi sóng hoặc tần số radio có thể được sử dụng nhằm mục đích này.

Phương pháp và sử dụng điều trị

Bản mô tả bộc lộ phương pháp điều trị và việc sử dụng bao gồm sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều chất điều trị hoặc chất giảm đau khác.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu điều trị.

Bản mô tả bộc lộ phương pháp để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng một lượng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, kết hợp với lượng chất trị u, các lượng có thể cùng hữu hiệu điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường nói trên. Trong một số trường hợp, chất trị u được chọn từ nhóm bao gồm chất ức chế nguyên phân, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất kháng sinh xen, chất ức chế yếu tố sinh trưởng, bức xạ, chất ức chế chu trình tế bào, enzym, chất ức chế topoisomeraza, chất cải biến đáp ứng sinh học, kháng thể, chất gây độc tế bào, kháng hormon, và chất kháng androgen.

Các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả trong bản mô tả này, gọi là các hợp chất có công thức I, I', II, II', I-A, I-A', I-B, I-B', II-A, II-A', II-B, II-B' và III như được đề xuất và xác định

trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường ở đối tượng bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu ức chế sự tăng sinh của tế bào.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế sự xâm lấn của tế bào bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu ức chế sự xâm lấn của tế bào bệnh ung thư.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào ở tế bào bệnh ung thư ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào ở đối tượng, bao gồm cho đối tượng sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức được mô tả trong bản mô tả này, hoặc muối được dụng của nó, với lượng hữu hiệu điều trị.

Trong một số trường hợp về các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này, sự tăng sinh của tế bào bất thường là bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư nói trên được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư tế bào nền, bệnh ung thư nguyên bào tủy, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư mô liên kết cơ vân, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh ung thư da, bệnh ung thư đầu và cổ, u hắc tố da hoặc nội nhãn, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư biểu mô vòi Fallope, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, bệnh ung thư biểu mô cổ tử cung, bệnh ung thư biểu mô âm đạo, bệnh ung thư biểu mô âm hộ, bệnh Hodgkin, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư hệ nội tiết, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư tuyến thượng thận, bệnh ung thư mô liên kết mô mềm, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư tiền liệt tuyến, bệnh bạch cầu mạn tính hoặc cấp tính, u lympho tế bào lympho, bệnh ung thư bang quang, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, bệnh ung

thư biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận của bể thận, u tân sinh của hệ thần kinh (central nervous system: CNS), u lympho CNS nguyên phát, u đốt trục, u thần kinh đệm thân não, u tuyến yên, hoặc tổ hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư nêu trên.

Theo một số phương án, hợp chất theo sáng chế được chọn từ dạng đột biến của EZH2, sao cho sự trimethyl hóa H3K27, chất này liên quan đến một số bệnh ung thư, được ức chế. Các phương pháp và việc sử dụng được mô tả trong bản mô tả này có thể được sử dụng để điều trị các bệnh ung thư bao gồm u lympho thể nang và u lympho tế bào B lớn khuếch tán (diffuse large B-cell u lympho: DLBCL).

Các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích để điều trị các bệnh ung thư, như u như các carcinom và bệnh ung thư mô liên kết ở não, vú, cổ tử cung, kết-trực tràng, nội mạc tử cung, thực quản, dạ dày, đầu và cổ, tế bào gan, thanh quản, phổi, miệng, buồng trứng, tiền liệt tuyến, tinh hoàn và tuyến giáp.

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" như được sử dụng trong bản mô tả này chỉ lượng hợp chất cần dùng mà sẽ là giảm đến mức nhất định một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn cần điều trị. Khi nói đến việc điều trị bệnh ung thư, lượng hữu hiệu điều trị chỉ lượng có tác dụng (1) làm giảm kích thước u, (2) ức chế (nghĩa là, làm chậm đến mức nhất định, tốt hơn là làm dừng) sự di căn u, (3) ức chế đến mức nhất định (nghĩa là, làm chậm đến mức nhất định, tốt hơn là làm dừng) sự tăng sinh u hoặc sự xâm lấn u, và/hoặc (4) làm giảm đến mức nhất định (hoặc, tốt hơn là, loại bỏ) một hoặc nhiều dấu hiệu hoặc triệu chứng liên quan đến bệnh ung thư.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "đối tượng" chỉ đối tượng người hoặc động vật. Theo một số phương án được ưu tiên, đối tượng là người.

Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, có nghĩa là đảo ngược, làm giảm bớt, ức chế sự tiến triển của, hoặc ngăn ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý mà thuật ngữ này áp dụng, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý này. Thuật ngữ "điều trị", như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, chỉ hành động "điều trị" được xác định ở trên. Thuật ngữ "điều trị" cũng bao gồm việc điều trị đối tượng bằng chất phụ trợ hoặc chất phụ trợ mới.

Các thuật ngữ "sự tăng sinh của tế bào bất thường" và "rối loạn tăng sinh" được sử dụng luân phiên trong bản mô tả này.

“Sự tăng sinh của tế bào bất thường”, như được sử dụng trong bản mô tả này, trừ khi có quy định khác, chỉ sự tăng sinh của tế bào độc lập với các cơ chế điều hòa bình thường (ví dụ, mất ức chế tiếp xúc). Sự tăng sinh của tế bào bất thường có thể là lành tính (không bệnh ung thư), hoặc ác tính (bệnh ung thư). Sự tăng sinh này bao gồm sự tăng sinh bất thường của: (1) tế bào u (u) gia tăng biểu hiện EZH2; (2) tế bào lành tính và ác tính của các bệnh tăng sinh khác trong đó EZH2 được biểu hiện quá mức; (3) u tăng sinh do sự hoạt hóa EZH2 bất thường; và (4) tế bào lành tính và ác tính của các bệnh tăng sinh khác trong đó sự hoạt hóa EZH2 bất thường xảy ra.

Như được sử dụng trong bản mô tả này “bệnh ung thư” chỉ sự tăng sinh hoặc ác tính và/hoặc xâm lấn bất kỳ do sự tăng sinh của tế bào bất thường gây ra. Như được sử dụng trong bản mô tả này “bệnh ung thư” chỉ các u rắn được định danh theo loại tế bào tạo ra chúng, bệnh ung thư máu, tủy xương, hoặc hệ bạch huyết. Các ví dụ về u rắn bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư mô liên kết và bệnh ung thư biểu mô. Các ví dụ về bệnh ung thư máu bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh bạch cầu, u lympho và u tủy. Thuật ngữ “bệnh ung thư” bao bao gồm, nhưng không giới hạn ở, bệnh ung thư nguyên phát bắt đầu ở vị trí cụ thể trong cơ thể, bệnh ung thư di căn đã lan ra khỏi nơi nó bắt đầu đến các phần khác của cơ thể, sự tái phát từ bệnh ung thư nguyên phát ban đầu sau khi thoái triển, và bệnh ung thư nguyên phát thứ hai là bệnh ung thư mới ở người có tiền sử bệnh ung thư trước đó thuộc loại khác với loại sau. Các hợp chất theo sáng chế có thể ức chế EZH2, và do đó có thể là hữu ích làm chất chống tăng sinh (ví dụ, bệnh ung thư) hoặc chất trị u (ví dụ, tác dụng trị u rắn) ở động vật có vú, cụ thể là ở người. Cụ thể, các hợp chất theo sáng chế có thể là hữu ích để ngăn ngừa hoặc điều trị nhiều rối loạn tăng sinh ở người, như sự tăng sinh của tế bào bất thường ác tính hoặc lành tính.

Hợp chất này, được phẩm và phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể là hữu ích để điều trị các bệnh ung thư bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các bệnh ung thư của:

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

đường hô hấp, ví dụ, xoang mũi và tai giữa, các xoang phụ, thanh quản, khí quản, phế quản và phổi như bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer: SCLC), bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (non-small cell lung cancer: NSCLC), bệnh ung thư biểu mô phát sinh từ phế quản (bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào nhỏ không biệt hóa, bệnh ung thư biểu mô tế bào lớn không biệt hóa, bệnh ung thư biểu mô tuyến), bệnh ung thư biểu mô phế nang (tiểu phế quản), u tuyến phế quản, bệnh ung thư mô liên kết, u lympho, u mô thừa dạng sụn, u trung biểu mô;

hệ dạ dày-ruột, ví dụ, thực quản (bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư mô liên kết cơ trơn, u lympho), dạ dày (bệnh ung thư biểu mô, u lympho, bệnh ung thư mô liên kết cơ trơn), dạ dày, tụy (bệnh ung thư biểu mô tuyến ống, u insulin, u glucagon, u gastrin, u dạng bệnh ung thư biểu mô, u vip), ruột non (bệnh ung thư biểu mô tuyến, u lympho, u dạng bệnh ung thư biểu mô, bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, u cơ trơn, u mạch, u mỡ, u xơ thần kinh, u xơ), ruột già (bệnh ung thư biểu mô tuyến, u tuyến ống, u tuyến nhung mao, u mô thừa, u cơ trơn);

đường tiết niệu sinh dục, ví dụ, thận (bệnh ung thư biểu mô tuyến, u Wilm [u nguyên bào thận], u lympho, bệnh bạch cầu), bàng quang và/hoặc niệu quản (bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư biểu mô tuyến), tiền liệt tuyến (bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư mô liên kết), tinh hoàn (u tinh, u quái, bệnh ung thư biểu mô phôi, bệnh ung thư biểu mô quái, bệnh ung thư biểu mô ối, bệnh ung thư mô liên kết, bệnh ung thư biểu mô tế bào kẽ, u xơ, u tuyến xơ, u dạng u tuyến, u mỡ);

gan, ví dụ, u gan (bệnh ung thư biểu mô tế bào gan), bệnh ung thư biểu mô đường mật, u nguyên bào gan, bệnh ung thư mô liên kết mạch, u tuyến tế bào gan, u mạch, u nội tiết tuyến tụy (như u tủy thượng thận, u insulin, u peptit ruột non có tác dụng vận mạch, u tế bào đảo và u glucagon);

xương, ví dụ, bệnh ung thư mô liên kết phát sinh ở xương (bệnh ung thư mô liên kết xương), bệnh ung thư mô liên kết xơ, u mô tế bào xơ ác tính, bệnh ung thư mô liên kết sụn, bệnh ung thư mô liên kết Ewing, u lympho ác tính (bệnh ung thư mô liên kết tế bào lưới), đa u tủy, u tế bào khổng lồ ác tính, u nguyên sừng, u xương sụn (lồi xương sụn), u sụn lành tính, u nguyên bào sụn, u xơ sụn nhầy, u xương dạng xương và u tế bào khổng lồ;

hệ thần kinh, ví dụ, u tân sinh của hệ thần kinh trung ương (central nervous system: CNS), u lympho CNS nguyên phát, bệnh ung thư sọ (u xương, u mạch, u hạt, u vàng, u xương biến dạng), màng não (u màng não, bệnh ung thư mô liên kết màng não, bệnh tăng sinh thần kinh đệm), bệnh ung thư não (u tế bào hình sao, u nguyên bào tủy, u thần kinh đệm, u màng não thất, u tế bào mầm [u tuyến tùng], u nguyên bào thần kinh đệm đa dạng, u thần kinh đệm ít nhánh, u schwann, u nguyên bào võng mạc, u bẩm sinh), u xơ thần kinh tủy sống, u màng não, u thần kinh đệm, bệnh ung thư mô liên kết);

hệ sinh sản, ví dụ, phụ khoa, tử cung (bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung), cổ tử cung (bệnh ung thư biểu mô cổ tử cung, loạn sản cổ tử cung tiền u), buồng trứng (bệnh ung thư biểu mô buồng trứng [bệnh ung thư biểu mô tuyến nang thanh dịch, bệnh ung thư biểu mô tuyến nang niêm dịch, bệnh ung thư biểu mô chưa phân loại], u tế bào lớp hạt, u tế bào Sertoli-Leydig, u loạn phát tế bào mầm, u quái ác tính), âm hộ (bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư biểu mô trong biểu mô, bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư mô liên kết sợi, u hắc tố), âm đạo (bệnh ung thư biểu mô tế bào sáng, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư mô liên kết hình chùm (bệnh ung thư mô liên kết cơ vân phôi), vòi Fallope (bệnh ung thư biểu mô) và các vị trí khác liên quan đến các cơ quan sinh dục nữ; nhau, dương vật, tiền liệt tuyến, tinh hoàn, và các vị trí khác liên quan đến các cơ quan sinh dục nam;

hệ máu, ví dụ, máu (bệnh bạch cầu dạng tủy [cấp và mạn tính], bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp, bệnh bạch cầu tế bào lympho mạn tính, bệnh tăng sinh tủy, đa u tủy, hội chứng loạn sản tủy), bệnh Hodgkin, u lympho không Hodgkin [u lympho ác tính];

khoang miệng, ví dụ, môi, lưỡi, lợi, sàn miệng, khẩu cái, và các phần khác của miệng, tuyến mang tai, và các phần khác của tuyến nước bọt, amidan, hầu-miệng, hầu-mũi, ngách hình lê, hạ hầu, và các vị trí khác trong môi, khoang miệng và hầu;

da, ví dụ, u hắc tố ác tính, u hắc tố da, bệnh ung thư biểu mô tế bào nền, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư mô liên kết Kaposi, novii loạn sản nốt ruồi, u mỡ, u mạch, u xơ da, và sẹo lồi;

tuyến thượng thận: u nguyên bào thần kinh; và

các mô khác bao gồm mô liên kết và mô mềm, phúc mạc và sau phúc mạc, mắt, u hắc tố nội nhãn, và phần phụ, vú, đầu và/hoặc cổ, vùng hậu môn, tuyến giáp, tuyến

cận giáp, tuyến thượng thận và các tuyến nội tiết khác và các cấu trúc liên quan, u tân sinh ác tính thứ cấp và không đặc hiệu của hạch bạch huyết, u tân sinh ác tính thứ cấp của các hệ hô hấp và tiêu hóa và u tân sinh ác tính thứ cấp của các vị trí khác.

Cụ thể, các ví dụ về “bệnh ung thư” khi được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến sáng chế bao gồm bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi (NSCLC và SCLC), bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư thận hoặc niệu quản, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh ung thư biểu mô bề thận, u tân sinh hệ thần kinh trung ương (CNS), u lympho CNS nguyên phát, u lympho không Hodgkin, u đốt trực, hoặc tổ hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư nêu trên.

Cụ thể hơn, các ví dụ về “bệnh ung thư” khi được sử dụng trong bản mô tả này liên quan đến sáng chế bao gồm bệnh ung thư được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư phổi (NSCLC và SCLC), bệnh ung thư vú, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư vùng hậu môn, hoặc tổ hợp của một hoặc nhiều bệnh ung thư nêu trên.

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

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp ức chế sự tăng sinh của tế bào, bao gồm cho tế bào tiếp xúc với hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của nó với lượng hữu hiệu ức chế sự tăng sinh của tế bào.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào, bao gồm cho tế bào tiếp xúc với hợp chất được mô tả trong bản mô tả này với lượng hữu hiệu cảm ứng sự chết theo chương trình của tế bào.

"Tiếp xúc" chỉ việc mang hợp chất hoặc muối được dụng theo sáng chế và tế bào biểu hiện EZH2 lại với nhau theo cách sao cho hợp chất này có thể tác động đến hoạt tính của EZH2, trực tiếp hoặc gián tiếp. Việc tiếp xúc có thể được thực hiện *in vitro* (tức là, trong môi trường nhân tạo như, ví dụ, mà không giới hạn, trong ống nghiệm hoặc môi trường nuôi cấy) hoặc *in vivo* (tức là, trong sinh vật sống như, mà không giới hạn, chuột nhắt, chuột cống hoặc thỏ).

Theo một số phương án, tế bào là trong dòng tế bào, như dòng tế bào ung thư. Theo các phương án khác, tế bào là trong mô hoặc u, và mô hoặc u này có thể là ở đối tượng, bao gồm người.

Dạng liều và chế độ dùng liều

Việc dùng các hợp chất theo sáng chế có thể bị ảnh hưởng bởi phương pháp bất kỳ cho phép phân phối hợp chất này đến vị trí tác động. Các phương pháp này bao gồm dùng qua đường miệng, đường trong tá tràng, tiêm ngoài đường tiêu hóa (bao gồm trong tĩnh mạch, dưới da, trong bắp, trong tĩnh mạch hoặc truyền), khu trú và qua đường trực tràng.

Chế độ dùng liều có thể được điều chỉnh để tạo ra đáp ứng mong muốn tối ưu. Ví dụ, liều lớn duy nhất có thể được dùng, một vài liều chia nhỏ có thể được dùng theo thời gian hoặc liều có thể được tăng giảm tỷ lệ khi được chỉ định bởi tình huống điều trị cấp bách. Đặc biệt có lợi nếu bào chế được phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa dưới dạng liều đơn vị để dễ dùng và đồng nhất hóa liều. Dạng liều đơn vị, như được sử dụng trong bản mô tả này, chỉ các đơn vị riêng biệt về mặt vật lý thích hợp làm liều đơn vị cho đối tượng động vật có vú cần điều trị; mỗi đơn vị chứa lượng định trước hoạt chất được tính để tạo ra tác dụng điều trị mong muốn kết hợp với chất mang được dùng yêu cầu. Đặc điểm kỹ thuật đối với dạng liều đơn vị theo sáng chế có thể được quyết định bởi và trực tiếp phụ thuộc vào (a) đặc điểm độc nhất của chất hóa trị liệu và tác dụng điều trị hoặc phòng bệnh cụ thể cần đạt được, và (b) các giới hạn vốn có trong lĩnh vực pha chế hoạt chất này để điều trị chứng mãn cảm ở các cá thể.

Do đó, chuyên gia trong lĩnh vực này có thể biết được, trên cơ sở bộc lộ trong bản mô tả này, rằng liều và chế độ dùng liều sẽ được điều chỉnh theo các phương pháp được chuyên gia trong lĩnh vực điều trị biết rõ. Nghĩa là, liều dung nạp cực đại có thể dễ dàng được thiết lập, và lượng hữu hiệu tạo ra lợi ích điều trị phát hiện được cho bệnh nhân cũng có thể được xác định, như có thể yêu cầu tạm thời dùng mỗi chất để tạo ra lợi ích điều trị phát hiện được cho bệnh nhân. Do đó, mặc dù các chế độ liều và dùng liều nhất định được lấy ví dụ trong bản mô tả này, các ví dụ này không làm giới hạn chế độ liều và dùng liều mà có thể được thiết lập cho bệnh nhân để thực hiện sáng chế.

Cần lưu ý rằng các trị số liều có thể thay đổi theo loại và mức độ nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý cần làm giảm nhẹ, và có thể bao gồm liều duy nhất hoặc nhiều

liều. Cũng cần phải hiểu rằng đối với đối tượng cụ thể bất kỳ, chế độ dùng liều cụ thể cần được điều chỉnh theo thời gian theo nhu cầu của từng cá thể và việc điều chỉnh chuyên nghiệp của người dùng hoặc tư vấn dùng dược phẩm, và rằng giới hạn liều nêu trong bản mô tả này chỉ là ví dụ và không được dự tính làm giới hạn phạm vi hoặc việc thực hiện của dược phẩm được yêu cầu bảo hộ. Ví dụ, các liều có thể được điều chỉnh trên cơ sở các thông số dược động học và dược lực học, các thông số này có thể bao gồm các tác dụng lâm sàng như tác dụng gây độc và/hoặc trị số phòng thí nghiệm. Do đó, sáng chế bao hàm việc tăng liều trong bệnh nhân như được chuyên gia trong lĩnh vực này xác định. Việc xác định liều và chế độ thích hợp để dùng chất hóa trị liệu là được biết rõ trong lĩnh vực liên quan và cần được hiểu là được chuyên gia trong lĩnh vực này thực hiện được khi cung cấp các chỉ dẫn được bộc lộ trong bản mô tả này.

Lượng hợp chất theo sáng chế được dùng sẽ phụ thuộc vào đối tượng cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, tỷ lệ dùng, sự sắp xếp của hợp chất này và quyết định của bác sỹ kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 35 mg/kg/ngày, theo liều duy nhất hoặc chia nhỏ. Đối với người có thể trọng 70 kg, liều này nằm trong khoảng từ 0,05 đến 7 g/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2,5 g/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ, mặc dù trong các trường hợp khác các liều lớn hơn vẫn có thể được sử dụng mà không gây ra tác dụng phụ có hại bất kỳ, với điều kiện các liều lớn hơn này có thể được chia thành các liều nhỏ để dùng cả ngày.

Dược phẩm và đường dùng

Như được sử dụng trong bản mô tả này, "chất mang dược dụng" chỉ chất mang hoặc chất pha loãng không gây kích ứng đáng kể cho sinh vật và không làm mất đi hoạt tính sinh học và đặc tính của hoạt chất.

Chất mang dược dụng có thể bao gồm chất mang hoặc tá dược dược dụng thông thường bất kỳ. Việc chọn chất mang và/hoặc tá dược sẽ phụ thuộc nhiều vào các yếu tố như đường dùng cụ thể, tác dụng của tá dược đến độ hòa tan và độ ổn định, và tính chất của dạng liều.

Các chất mang dược dụng thích hợp bao gồm chất pha loãng trơ hoặc chất độn, nước và các dung môi hữu cơ (như hydrat và solvat). Dược phẩm, nếu cần, có thể chứa các thành phần bổ sung như chất điều vị, chất liên kết, tá dược và chất tương tự. Do

đó, để dùng qua đường miệng, viên nén chứa các tá dược, như axit xitric, có thể được sử dụng cùng với các chất gây rã như tinh bột, axit alginic và các silicat phức nhất định và với các chất liên kết như sucroza, gelatin và acacia. Các ví dụ, mà không giới hạn, về tá dược bao gồm canxi cacbonat, canxi phosphat, các đường và các loại tinh bột, dẫn xuất xenluloza, gelatin, dầu thực vật và polyetylen glycol. Ngoài ra, chất làm trơn như magie stearat, natri lauryl sulfat và bột talc thường là hữu ích cho mục đích tạo viên nén. Các dược phẩm rắn thuộc loại tương tự cũng có thể được sử dụng trong viên nang gelatin đã nạp mềm hoặc cứng. Do đó, ví dụ không giới hạn về các chất này bao gồm lactoza hoặc đường sữa và polyetylen glycol cao phân tử. Khi muốn huyền phù nước hoặc cồn ngọt để dùng qua đường miệng, hoạt chất trong bản mô tả này có thể được kết hợp với các chất ngọt hoặc chất điều vị, chất màu hoặc thuốc nhuộm và, nếu cần, chất nhũ hóa hoặc chất tạo huyền phù, cùng với các chất pha loãng như nước, etanol, propylen glycol, glyxerin, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Dược phẩm có thể, ví dụ, ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén, viên nang, viên tròn, dạng bột, chế phẩm giải phóng ổn định, dung dịch hoặc huyền phù, để tiêm ngoài đường tiêu hóa như dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương vô trùng, để dùng khu trú dưới dạng thuốc mỡ hoặc kem, hoặc để dùng qua đường trực tràng dưới dạng thuốc đạn.

Các dạng dùng ngoài đường tiêu hóa được lấy làm ví dụ bao gồm dung dịch hoặc huyền phù chứa hoạt chất trong dung dịch nước vô trùng, ví dụ, các dung dịch nước propylen glycol hoặc dextroza. Các dung dịch này có thể được đệm một cách thích hợp, nếu cần.

Dược phẩm có thể ở dạng liều đơn vị thích hợp để dùng duy nhất với lượng chính xác.

Dược phẩm thích hợp để phân phối hoạt chất và phương pháp bào chế chúng sẽ là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực này. Các dược phẩm này và phương pháp bào chế chúng có thể được tìm thấy, ví dụ, trong 'Remington's Pharmaceutical Sciences', 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995).

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường miệng. Việc dùng qua đường miệng có thể bao gồm nuốt, để hợp chất này đi vào đường dạ dày-ruột, hoặc việc dùng qua đường má hoặc dưới lưỡi có thể được áp dụng mà theo đó hợp chất này từ miệng trực tiếp đi vào dòng máu.

Các chế phẩm thích hợp để dùng qua đường miệng bao gồm các chế phẩm rắn như viên nén, viên nang chứa hạt, chất lỏng, hoặc bột, hoặc viên ngậm (bao gồm đã nạp chất lỏng), kẹo cao su, nhiều hạt hoặc hạt nano, gel, dung dịch rắn, liposom, màng (bao gồm chất nhầy-dính bám), trứng, khí dung và các chế phẩm lỏng.

Các chế phẩm lỏng bao gồm huyền phù, dung dịch, xi rô và cồn ngọt. các chế phẩm này có thể được sử dụng dưới dạng chất độn trong viên nang mềm hoặc cứng và thường bao gồm chất mang, ví dụ, nước, etanol, polyetylen glycol, propylen glycol, methylxenluloza, hoặc dầu thích hợp, và một hoặc nhiều chất nhũ hóa và/hoặc chất tạo huyền phù. Các chế phẩm lỏng cũng có thể được bào chế bằng cách hoàn nguyên chất rắn, ví dụ, từ gói.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được sử dụng ở dạng liều hòa tan nhanh, gây rã nhanh như các dạng liều được mô tả trong: Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 bởi Liang và Chen (2001).

Đối với dạng liều viên nén, hoạt chất có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 80% trọng lượng dạng liều, thông thường hơn nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 60% trọng lượng dạng liều. Ngoài hoạt chất, viên nén thường chứa chất gây rã. Các ví dụ về chất gây rã bao gồm natri tinh bột glycolat, natri carboxymetyl xenluloza, canxi carboxymetyl xenluloza, croscarmelloza natri, crospovidon, polyvinylpyrrolidon, methyl xenluloza, xenluloza vi tinh thể, hydroxypropyl thể alkyl thấp xenluloza, tinh bột, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ và natri alginat. Nói chung, chất gây rã có thể có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 1% trọng lượng đến 25% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 5% trọng lượng đến 20% trọng lượng dạng liều.

Chất liên kết thường được sử dụng để mang lại tính kết dính cho chế phẩm viên nén. Các chất liên kết thích hợp bao gồm xenluloza vi tinh thể, gelatin, đường, polyetylen glycol, gôm tự nhiên và tổng hợp, polyvinylpyrrolidon, tinh bột được gelatin hóa sơ bộ, hydroxypropyl xenluloza và hydroxypropyl methylxenluloza. Viên nén có thể còn chứa chất pha loãng, như lactoza (monohydrat, monohydrat sấy phun, dạng khan và dạng tương tự), manitol, xylitol, dextroza, sucroza, sorbitol, xenluloza vi tinh thể, tinh bột và dibazo canxi phosphat dihydrat.

Viên nén cũng có thể tùy ý chứa chất hoạt động bề mặt, như natri lauryl sulfat và polysorbate 80, và chất làm chảy như silicon dioxit và bột talc. Khi có mặt, chất

hoạt động bề mặt thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 5% trọng lượng viên nén, và chất làm chảy thường có mặt với lượng nằm trong khoảng từ 0,2% trọng lượng đến 1% trọng lượng viên nén.

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

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

Các viên nén được lấy làm ví dụ có thể chứa tới 80% trọng lượng hoạt chất, 10% trọng lượng đến 90% trọng lượng chất liên kết, 0% trọng lượng đến 85% trọng lượng chất pha loãng, 2% trọng lượng đến 10% trọng lượng chất gây vỡ, và 0,25% trọng lượng đến 10% trọng lượng chất làm trơn.

Hỗn hợp tạo viên nén có thể được nén trực tiếp hoặc bằng máy cán để tạo ra viên nén. Theo cách khác, hỗn hợp tạo viên nén hoặc các phần của hỗn hợp có thể được tạo hạt ướt, khô hoặc nóng chảy, kết đông nóng chảy, hoặc ép đùn trước khi tạo viên nén. Chế phẩm cuối có thể bao gồm một hoặc nhiều lớp và có thể được bao hoặc không được bao; hoặc được bao nang.

Việc bào chế viên nén được bàn luận chi tiết trong “Pharmaceutical Dosage Forms: Viên nén, Vol. 1”, bởi H. Lieberman và L. Lachman, Marcel Dekker, N.Y., N.Y., 1980 (ISBN 0-8247-6918-X).

Các chế phẩm rắn để dùng qua đường miệng có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc được cải biến. Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, ổn định, theo xung, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Các chế phẩm giải phóng được cải biến thích hợp được mô tả trong patent Mỹ số US 6,106,864. Chi tiết về các công nghệ giải phóng thích hợp khác như hệ phân tán năng lượng cao và hạt thẩm thấu và được bao có thể được tìm thấy trong: Verma và các đồng tác giả, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001). Việc sử dụng kẹo cao su để đạt tới sự giải phóng có kiểm soát được mô tả trong WO 00/35298.

Dùng ngoài đường tiêu hóa

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng trực tiếp vào dòng máu, vào cơ, hoặc vào nội tạng. Các phương pháp thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong màng bụng, trong vỏ, trong tâm thất, trong niệu đạo, trong xương ức, trong sọ, trong bắp và dưới da. Các dụng cụ thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm dụng cụ tiêm có kim (bao gồm vi kim), dụng cụ tiêm không kim và kỹ thuật truyền.

Các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa thường là dung dịch nước có thể chứa tá dược như muối, hydrat cacbon và chất đệm (tốt hơn là đến độ pH 3-9), song, đối với một số ứng dụng, chúng có thể được bào chế thích hợp hơn dưới dạng dung dịch vô trùng không phải nước hoặc dưới dạng sấy khô để dùng kết hợp với chất dẫn thuốc thích hợp như nước vô trùng không chứa pyrogen.

Việc bào chế chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa trong các điều kiện vô trùng, ví dụ, bằng cách làm đông khô nhanh, có thể dễ dàng được thực hiện bằng cách sử dụng các kỹ thuật được chuẩn được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ.

Độ hòa tan của các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để bào chế dung dịch dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được gia tăng bằng cách sử dụng các kỹ thuật bào chế thích hợp, như đưa vào các chất tăng cường độ hòa tan.

Các chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa có thể được bào chế để giải phóng thức thì và/hoặc được cải biến. Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, ổn định, theo xung, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình. Do đó, các hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế dưới dạng chất rắn, bán rắn, hoặc chất lỏng xúc biến để dùng dưới dạng thể cấy tạo ra sự giải phóng được cải biến của hoạt chất. Các ví dụ về chế phẩm như vậy bao gồm stent được bao được chất và vi cầu PGLA.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng khu trú đến da hoặc màng nhầy, nghĩa là qua biểu bì hoặc qua da. Các chế phẩm dùng khu trú nhằm mục đích này bao gồm gel, hydrogel, thuốc rửa, dung dịch, kem, thuốc mỡ, bột rắc, băng, bột, màng, cao dán, viên nhện, thuốc cấy, bột xốp, sợi, băng dính và vi nhũ tương. Liposom cũng có thể được sử dụng. Các chất mang thông thường bao gồm rượu, nước, dầu khoáng, vazolin lỏng, vazolin trắng, glyxerin, polyetylen glycol và propylen glycol. Các chất tăng cường xâm nhập có thể được đưa vào; xem, ví dụ, J Pharm Sci, **88** (10),

955-958 bởi Finnin và Morgan (October 1999). Các cách thức dùng khu trú khác bao gồm phân phối bằng cách tiêm điện, điện chuyển ion, siêu âm, sóng âm và tiêm vi kim hoặc không kim (ví dụ, Powderject™, Bioject™, v.v.).

Các chế phẩm dùng khu trú có thể được bào chế để giải phóng thức thì và/hoặc được cải biến. Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, ổn định, theo xung, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Các hợp chất theo sáng chế cũng có thể được dùng qua đường trong mũi hoặc bằng cách xông hít, thường ở dạng bột khô (một mình, dưới dạng hỗn hợp, ví dụ, ở dạng hỗn hợp khô với lactoza, hoặc dưới dạng hạt thành phần trộn, ví dụ, trộn với phospholipit, như phosphatidylcholin) từ máy xông bột khô hoặc dưới dạng sol khí từ vật đựng được nén, bơm, bình xịt, máy phun (tốt hơn là máy phun có sử dụng điện thủy động để tạo ra hạt sương mịn), hoặc máy tạo khí dung, có hoặc không sử dụng chất đẩy thích hợp, như 1,1,1,2-tetrafloetan hoặc 1,1,1,2,3,3,3-heptafloropropan. Để dùng qua đường trong mũi, bột có thể bao gồm chất dính bám sinh học, ví dụ, chitosan hoặc xyclodextrin.

Vật đựng được nén, bơm, bình xịt, máy phun, hoặc máy tạo khí dung có thể chứa dung dịch hoặc huyền phù chứa hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ, etanol, nước etanol, hoặc chất khác thích hợp để phân tán, hòa tan, hoặc gia tăng giải phóng hoạt chất, chất đẩy dưới dạng dung môi và tùy ý chất hoạt động bề mặt, như sorbitan trioleat, axit oleic hoặc axit oligolactic.

Trước khi sử dụng trong chế phẩm bột khô hoặc huyền phù, hợp chất này có thể được micron hóa tới cỡ thích hợp để phân phối bằng cách xông hít (thường nhỏ hơn 5 micron). Việc này có thể đạt được bằng phương pháp nghiền thích hợp bất kỳ, như nghiền phun xoắn ốc, nghiền phun tầng sôi, xử lý chất lỏng siêu tới hạn để tạo ra hạt nano, đồng nhất hóa áp suất cao, hoặc sấy phun.

Viên nang (ví dụ, làm bằng gelatin hoặc HPMC), vỉ hoặc ống để dùng trong dụng cụ xông hít hoặc khí cụ bơm có thể được bào chế để chứa hỗn hợp bột gồm hợp chất theo sáng chế, chất nền bột thích hợp như lactoza hoặc tinh bột và chất cải biến hiệu năng như l-loxin, manitol hoặc magie stearat. Lactoza có thể là khan hoặc ở dạng monohydrat, tốt hơn là dạng monohydrat. Các tá dược thích hợp bao gồm dextran, glucoza, maltoza, sorbitol, xylitol, fructoza, sucroza và trehaloza.

Chế phẩm dung dịch thích hợp để dùng trong máy phun có sử dụng điện thủy động để tạo ra hạt sương mịn có thể chứa từ 1µg đến 20mg hợp chất theo sáng chế cho mỗi lần vận hành và thể tích vận hành có thể thay đổi từ 1µL đến 100µL. Chế phẩm thông thường bao gồm hợp chất theo sáng chế, propylen glycol, nước vô trùng, etanol và natri clorua. Các dung môi thay thế có thể dùng thay cho propylen glycol bao gồm glyxerol và polyetylen glycol.

Các chất điều vị thích hợp, như menthol và levomenthol, hoặc chất ngọt, như sacarin hoặc sacarin natri, có thể được thêm vào các chế phẩm theo sáng chế dự tính để dùng bằng cách xông hít/quá đường trong mũi.

Các chế phẩm theo sáng chế để dùng bằng cách xông hít/quá đường trong mũi có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc được cải biến bằng cách sử dụng, ví dụ, axit poly(DL-lactic-coglycolic (PGLA). Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, ổn định, theo xung, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Trong trường hợp của dụng cụ xông bột khô và sol khí, đơn vị liều được xác định nhờ van, van này phân phối lượng định trước. Các đơn vị theo sáng chế thường được bố trí để dùng liều định trước hoặc một “hơi” chứa hợp chất theo sáng chế với lượng mong muốn. Tổng liều hằng ngày có thể được dùng trong liều duy nhất hoặc, hoặc thường xuyên hơn, dưới dạng các liều chia nhỏ cho cả ngày.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng qua đường trực tràng hoặc qua đường âm đạo, ví dụ, ở dạng thuốc đạn, thuốc đặt, hoặc dung dịch thụt. Bơ ca cao là chất nền thuốc đạn thông thường, song các chất thay thế khác có thể được sử dụng nếu thích hợp.

Các chế phẩm dùng qua đường trực tràng/âm đạo có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc được cải biến. Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, ổn định, theo xung, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được dùng trực tiếp đến mắt hoặc tai, thường ở dạng giọt huyền phù hoặc dung dịch đã micron hóa trong nước muối đẳng trương, đã điều chỉnh độ pH, vô trùng. Các chế phẩm khác thích hợp để dùng qua đường mắt hoặc tai có thể bao gồm thuốc mỡ, thuốc cấy được vi sinh vật phân hủy (ví dụ, gel xốp hấp thụ được, collagen) và không được vi sinh vật phân hủy (ví dụ, silicon), viên nhện, thấu kính và các hệ hạt hoặc lưới, như niosom hoặc liposom. Polyme như axit

polyacrylic liên kết ngang, rượu polyvinyllic, axit hyaluronic, polyme của xenluloza, ví dụ, hydroxypropylmetylxenluloza, hydroxyetylxenluloza, hoặc methyl xenluloza, hoặc polyme của heteropolysacarit, ví dụ, gồm gelatin, có thể được đưa vào cùng với chất bảo quản, như benzalkoni clorua. Các chế phẩm này cũng có thể được phân phối bằng điện chuyển ion.

Các chế phẩm dùng qua đường mắt/tai có thể được bào chế để giải phóng tức thì và/hoặc được cải biến. Các chế phẩm giải phóng được cải biến bao gồm giải phóng chậm, ổn định, theo xung, có kiểm soát, hướng đích và theo chương trình.

Các công nghệ khác

Các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với các thực thể đại phân tử hòa tan, như cyclodextrin và các dẫn xuất thích hợp của nó hoặc polyme chứa polyetylen glycol, để cải thiện độ hòa tan, tốc độ phân ly, khả năng che vị, độ sinh khả dụng và/hoặc độ ổn định của chúng để sử dụng trong kiểu dùng bất kỳ nêu trên.

Ví dụ, các phức chất được chất-cyclodextrin có thể là hữu ích đối với các liều đơn vị và đường dùng khác nhau. Cả phức chất vùi lẫn phức chất không vùi đều có thể được sử dụng. Theo cách khác để tạo phức trực tiếp với dược chất, cyclodextrin có thể được sử dụng dưới dạng chất phụ trợ, tức là dưới dạng chất mang, chất pha loãng, hoặc chất hòa tan. Dược sử dụng phổ biến nhất nhằm mục đích này là alpha-, beta- và gamma-cyclodextrin, các ví dụ về chúng có thể được tìm thấy trong Công bố đơn PCT các số WO 91/11172, WO 94/02518 và WO 98/55148.

Liều

Lượng hoạt chất được dùng sẽ phụ thuộc vào đối tượng cần điều trị, mức độ nghiêm trọng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh lý, tỷ lệ dùng, sự sắp xếp của hợp chất này và quyết định của bác sỹ kê đơn. Tuy nhiên, liều hữu hiệu là nằm trong khoảng từ 0,001 đến 100 mg/kg thể trọng/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,01 đến 35 mg/kg/ngày, theo liều duy nhất hoặc chia nhỏ. Đối với người có thể trọng 70 kg, liều này nằm trong khoảng từ 0,07 đến 7000 mg/ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,7 đến 2500 mg/ngày. Trong một số trường hợp, mức liều thấp hơn giới hạn dưới của khoảng nêu trên có thể là quá đủ, mặc dù trong các trường hợp khác các liều lớn hơn vẫn có thể được sử dụng mà không gây ra tác dụng phụ có hại bất kỳ, với điều kiện các liều lớn hơn này có thể được chia thành các liều nhỏ để dùng cả ngày.

Bộ kit nhiều thành phần

Khi muốn dùng kết hợp các hoạt chất, ví dụ, để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể, trong phạm vi của sáng chế hai hoặc nhiều dược phẩm, ít nhất một trong các dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế, có thể được kết hợp một cách thích hợp ở dạng kit thích hợp để dùng đồng thời các dược phẩm này. Do đó, kit theo sáng chế bao gồm hai hoặc nhiều dược phẩm riêng biệt, ít nhất một trong các dược phẩm này chứa hợp chất theo sáng chế, và các bộ phận để giữ riêng biệt các dược phẩm này, như vật đựng, chai chia ngăn, hoặc túi nhôm chia ngăn. Một ví dụ về kit như vậy là vỉ quen thuộc dùng để bao gói viên nén, viên nang và viên tương tự.

Kit theo sáng chế có thể đặc biệt thích hợp để dùng các dạng liều khác nhau, ví dụ, qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa, để dùng các dược phẩm riêng biệt ở các khoảng liều khác nhau, hoặc để chuẩn độ các dược phẩm riêng biệt theo nhau. Để hỗ trợ việc tuân thủ, kit thường bao gồm các hướng dẫn cách dùng và có thể được cung cấp bảng ghi nhớ.

Liệu pháp kết hợp

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ “liệu pháp kết hợp” chỉ việc dùng hợp chất theo sáng chế cùng với ít nhất một dược chất bổ sung (ví dụ, chất trị ung thư), tuần tự hoặc đồng thời.

Như được lưu ý ở trên, các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng kết hợp (tổ hợp) với một hoặc nhiều chất trị ung thư bổ sung được mô tả ở dưới. Khi liệu pháp kết hợp được sử dụng, một hoặc nhiều chất trị ung thư bổ sung có thể được dùng tuần tự hoặc đồng thời với hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, chất trị ung thư bổ sung được dùng cho động vật có vú (ví dụ, người) trước khi dùng hợp chất theo sáng chế. Theo phương án khác, chất trị ung thư bổ sung được dùng cho động vật có vú sau khi dùng hợp chất theo sáng chế. Theo phương án khác, chất trị ung thư bổ sung được dùng cho động vật có vú (ví dụ, người) đồng thời với việc dùng hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường ở động vật có vú, bao gồm người, dược phẩm này chứa lượng hợp chất theo sáng chế, như được xác định ở trên (bao gồm hydrat, solvat và dạng đa hình của hợp chất nói trên hoặc muối dược dụng của nó), kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm chất chống tạo mạch và chất ức

chế dẫn truyền tín hiệu và chất mang dược dụng, trong đó các lượng hoạt chất và chất trị ung thư kết hợp khi được dùng chung là hữu hiệu điều trị để điều trị sự tăng sinh của tế bào bất thường nói trên.

Theo một phương án của sáng chế, chất trị ung thư được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và được phẩm được mô tả trong bản mô tả này là chất chống tạo mạch (ví dụ, chất làm cho khối u không phát triển các mạch máu mới). Các ví dụ về chất chống tạo mạch bao gồm, ví dụ, chất ức chế VEGF, chất ức chế VEGFR, chất ức chế TIE-2, chất ức chế PDGFR, chất ức chế angiopoetin, chất ức chế PKC β , chất ức chế COX-2 (cyclooxygenase II), integrin (α -v/ β -3), chất ức chế MMP-2 (chất nền-metalloproteinase 2), và chất ức chế MMP-9 (chất nền-metalloproteinase 9).

Các chất chống tạo mạch được ưu tiên bao gồm sunitinib (SutentTM), bevacizumab (AvastinTM), axitinib (AG 13736), SU 14813 (Pfizer), và AG 13958 (Pfizer).

Các chất chống tạo mạch khác bao gồm vatalanib (CGP 79787), Sorafenib (NexavarTM), pegaptanib octanatri (MacugenTM), vandetanib (ZactimaTM), PF-0337210 (Pfizer), SU 14843 (Pfizer), AZD 2171 (AstraZeneca), ranibizumab (LucentisTM), NeovastatTM (AE 941), tetrathiomolybdate (CoproxaTM), AMG 706 (Amgen), VEGF Trap (AVE 0005), CEP 7055 (Sanofi-Aventis), XL 880 (Exelixis), telatinib (BAY 57-9352), và CP-868,596 (Pfizer).

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

Các ví dụ về chất chống tạo mạch mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và được phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm celecoxib (CelebrexTM), parecoxib (DynastatTM), deracoxib (SC 59046), lumiracoxib (PreigeTM), valdecoxib (BextraTM), rofecoxib (VioxxTM), iguratimod (CareramTM), IP 751 (Invedus), SC-58125 (Pharmacia) và etoricoxib (ArcoxiaTM).

Các chất chống tạo mạch khác bao gồm exisulind (AptosynTM), salsalat (AmigesicTM), diflunisal (DolobidTM), ibuprofen (MotrinTM), ketoprofen (OrudisTM), nabumeton (RelafenTM), piroxicam (FeldeneTM), naproxen (AleveTM, NaprosynTM), diclofenac (VoltarenTM), indomethacin (IndocinTM), sulindac (ClinorilTM), tolmetin (TolectinTM), etodolac (LodineTM), ketorolac (ToradolTM), và oxaprozin (DayproTM).

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

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

Theo phương án khác, chất trị ung thư là chất ức chế dẫn truyền tín hiệu (ví dụ, ức chế các con đường mà các phân tử điều hòa điều khiển các quá trình cơ bản là sự sinh trưởng, sự biệt hóa và sự sống của tế bào được truyền đi bên trong tế bào). Chất ức chế dẫn truyền tín hiệu bao gồm các phân tử nhỏ, kháng thể, và các phân tử đối nghĩa. Chất ức chế dẫn truyền tín hiệu bao gồm, ví dụ, chất ức chế kinaza (ví dụ, chất ức chế tyrosin kinaza hoặc chất ức chế serin/treonin kinaza) và chất ức chế chu trình tế bào. Cụ thể hơn, chất ức chế dẫn truyền tín hiệu bao gồm, ví dụ, chất ức chế farnesyl protein transferaza, chất ức chế EGF, ErbB-1 (EGFR), ErbB-2, pan erb, chất ức chế IGF1R, MEK, chất ức chế c-Kit, chất ức chế FLT-3, chất ức chế K-Ras, chất ức chế PI3 kinaza, chất ức chế JAK, chất ức chế STAT, chất ức chế Raf kinaza, chất ức chế Akt, chất ức chế mTOR, chất ức chế P70S6 kinaza, chất ức chế con đường WNT và chất ức chế kinaza nhiều đích.

Các chất ức chế dẫn truyền tín hiệu được ưu tiên bao gồm gefitinib (Iressa™), cetuximab (Erbix™), erlotinib (Tarceva™), trastuzumab (Herceptin™), sunitinib (Sutent™), imatinib (Gleevec™), và PD325901 (Pfizer).

Các ví dụ khác về chất ức chế dẫn truyền tín hiệu mà có thể được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế và được phẩm được mô tả trong bản mô tả này bao gồm BMS 214662 (Bristol-Myers Squibb), lonafarnib (Sarasar™), pelitrexol (AG 2037), matuzumab (EMD 7200), nimotuzumab (TheraCIM h-R3™), panitumumab (Vectibix™), Vandetanib (Zactima™), pazopanib (SB 786034), ALT 110 (Alteris Therapeutics), BIBW 2992 (Boehringer Ingelheim) và Cervene™ (TP 38).

Các ví dụ khác về chất ức chế dẫn truyền tín hiệu bao gồm PF-2341066 (Pfizer), PF-299804 (Pfizer), canertinib (CI 1033), pertuzumab (Omnitarg™), Lapatinib (Tycerb™), pelitinib (EKB 569), miltefosine (Miltefosin™), BMS 599626

(Bristol-Myers Squibb), Lapuleucel-T (Neuvence™), NeuVax™ (vacxin ngừa ung thư E75), Osidem™ (IDM 1), mubritinib (TAK-165), CP-724,714 (Pfizer), panitumumab (Vectibix™), lapatinib (Tycerb™), PF-299804 (Pfizer), pelitinib (EKB 569), và pertuzumab (Omnitarg™).

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

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

Các chất ức chế dẫn truyền tín hiệu khác bao gồm ABT 751 (Abbott), alvocidib (flavopiridol), BMS 387032 (Bristol Myers), EM 1421 (Erimos), indisulam (E 7070), seliciclib (CYC 200), BIO 112 (Onc Bio), BMS 387032 (Bristol-Myers Squibb), PD 0332991 (Pfizer) và AG 024322 (Pfizer).

Bản mô tả bộ lọc việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với các chất trị u tân sinh thông thường. Các chất trị u tân sinh thông thường bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, chất điều biến hormon như các chất điều trị hormon, kháng hormon, chất chủ vận androgen, chất đối kháng androgen và kháng estrogen, chất ức chế histon deacetylaza (HDAC), chất làm câm gen hoặc chất hoạt hóa gen, ribonucleaza, proteosomics, chất ức chế Topoisomeraza I, dẫn xuất Camptothecin, chất ức chế Topoisomeraza II, chất alkyl hóa, chất chống chuyển hóa, chất ức chế poly(ADP-riboza) polymeraza-1 (PARP-1), chất ức chế microtubulin, chất kháng sinh, chất ức chế thoi có nguồn gốc thực vật, hợp chất có phối trí platin, chất điều trị gen, oligonucleotit đối nghĩa, chất hướng đích mạch (vascular targeting agent: VTA), và statin.

Các ví dụ về chất trị u tân sinh thông thường được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, glucocorticoid, như dexametason, prednison, prednisolon, methylprednisolon, hydrocortison, và progestin như medroxyprogesteron, megestrol axetat (Megace), mifepriston (RU-486), chất điều biến thụ thể estrogen chọn lọc (Selective Estrogen Receptor Modulator: SERM; như tamoxifen, raloxifen, lasofoxifen, afimoxifen, arzoxifen, bazedoxifen, fispemifen, ormeloxifen, ospemifen,

tesmilifen, toremifen, trilostan và CHF 4227 (Cheisi), chất giảm điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc (Selective Estrogen-Receptor Downregulator: SERD; như fulvestrant), exemestan (Aromasin), anastrozol (Arimidex), atamestan, fadrozol, letrozol (Femara), hormon giải phóng gonadotropin (gonadotropin-releasing hormone: GnRH; cũng thường được gọi là hormon giải phóng hormon tạo thể vàng (luteinizing hormone-releasing hormone: [LHRH]), chất chủ vận như buserelin (Suprefact), goserelin (Zoladex), leuprorelin (Lupron), và triptorelin (Trelstar), abarelix (Plenaxis), bicalutamit (Casodex), cyproteron, flutamit (Eulexin), megestrol, nilutamit (Nilandron), và osateron, dutasterit, epristerit, finasterit, Serenoa repens, PHL 00801, abarelix, goserelin, leuprorelin, triptorelin, bicalutamit, tamoxifen, exemestan, anastrozol, fadrozol, formestan, letrozol, và tổ hợp của chúng.

Các ví dụ khác về chất trị u tân sinh thông thường được sử dụng kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, axit suberolanilit hydroxamic (SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals), depsipeptit (FR901228 hoặc FK228), G2M-777, MS-275, pivaloyloxymetyl butyrat và PXD-101; Onconase (ranpirnaza), PS-341 (MLN-341), Velcade (bortezomib), 9-aminocamptothecin, belotecan, BN-80915 (Roche), camptothecin, diflomotecan, edotecarin, exatecan (Daiichi), gimatecan, 10-hydroxycamptothecin, irinotecan HCl (Camptosar), lurtotecan, Orathecin (rubitecan, Supergen), SN-38, topotecan, camptothecin, 10-hydroxycamptothecin, 9-aminocamptothecin, irinotecan, SN-38, edotecarin, topotecan, aclarubixin, adriamycin, amonafit, amrubixin, annamycin, daunorubixin, doxorubixin, elsamitruxin, epirubixin, etoposid, idarubixin, galarubixin, hydroxycarbamid, nemorubixin, novantron (mitoxantron), pirarubixin, pixantron, procarbazine, rebeccamycin, sobuzoxan, tafluposid, valrubixin, Zinecard (dexrazoxan), mù tạc nitơ N-oxit, xyclophosphamid, AMD-473, altretamin, AP-5280, apaziquon, brostallixin, bendamustin, busulfan, carboquon, carmustin, clorambuxil, dacarbazine, estramustin, fotemustin, glufosfamid, ifosfamid, KW-2170, lomustin, mafosfamid, mecloretamin, melphalan, mitobronitol, mitolactol, mitomycin C, mitoxatron, nimustin, ranimustin, temozolomit, thiotepa, và các hợp chất alkyl hóa có phối trí platin như cisplatin, Paraplatin (carboplatin), eptaplatin, lobaplatin, nedaplatin, Eloxatin (oxaliplatin, Sanofi), streptozoxin, satraplatin, và tổ hợp của chúng.

Bản mô tả cũng bộc lộ việc sử dụng hợp chất theo sáng chế cùng với chất ức chế dihydrofolat reductaza (như methotrexat và NeuTrexin (trimetresat glucuronat)), chất đối kháng purin (như 6-mercaptopurin ribosit, mercaptopurin, 6-thioguanin, cladribin, clofarabin (Clolar), fludarabin, nelarabin, và Raltitrexed), chất đối kháng pyrimidin (như 5-flouraxil (5-FU), Alimta (premetrexed dinatri, LY231514, MTA), capexitabin (Xeloda™), xytosin arabinosit, Gemzar™ (gemxitabin, Eli Lilly), Tegafur (UFT Orzel hoặc Uforal và bao gồm tổ hợp TS-1 gồm tegafur, gimestat và otostat), doxifluridin, carmofur, xytarabin (bao gồm ocfosfat, phosphat stearat, các dạng liposom giải phóng ổn định), enoxitabin, 5-azacitidin (Vidaza), dexitabin, và etynylxytidin) và các chất chống chuyển hóa khác như eflornithin, hydroxyure, leucovorin, nolatrexed (Thymitaq), triapin, trimetrexat, axit N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-6-ylmetyl)-N-metylamin]-2-thenoyl)-L-glutamic, AG-014699 (Pfizer Inc.), ABT-472 (Abbott Laboratories), INO-1001 (Inotek Pharmaceuticals), KU-0687 (KuDOS Pharmaceuticals) và GPI 18180 (Guilford Pharm Inc) và tổ hợp của chúng.

Các ví dụ khác về chất gây độc tế bào trị u tân sinh thông thường được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, Abraxane (Abraxis BioScience, Inc.), Batabulin (Amgen), EPO 906 (Novartis), Vinflunine (Bristol- Myers Squibb Company), actinomycin D, bleomycin, mitomycin C, neocarzinostatin (Zinostatin), vinblastin, vincristin, vindesin, vinorelbin (Navelbine), doxetaxel (Taxotere), Ortataxel, paclitaxel (bao gồm Taxoprexin dạng liên hợp DHA/paxiltaxel), cisplatin, carboplatin, Nedaplatin, oxaliplatin (Eloxatin), Satraplatin, Camptosar, capexitabin (Xeloda), oxaliplatin (Eloxatin), Taxotere alitretinoin, Canfosfamid (Telcyta™), DMXAA (Antisoma), axit ibandronic, L-asparaginaza, pegaspargaza (Oncaspar™), Efaproxiral (Efaproxyn™ - xạ trị), bexaroten (Targretin™), Tesmilifene (DPPE – tăng cường hiệu quả của chất gây độc tế bào), Theratope™ (Biomira), Tretinoin (Vesanoid™), tirapazamin (Trizaone™), motexafin gadolini (Xcytrin™) Cotara™ (mAb), và NBI-3001 (Protox Therapeutics), polyglutamat-paclitaxel (Xyotax™) và tổ hợp của chúng.

Các ví dụ khác về chất trị u tân sinh thông thường được sử dụng trong liệu pháp kết hợp với hợp chất theo sáng chế, tùy ý với một hoặc nhiều chất khác bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, như Advexin (ING 201), TNFerade (GeneVec, hợp chất

biểu hiện TNFalpha để đáp lại xạ trị), RB94 (Baylor College of Medicine), Genasense (Oblimersen, Genta), Combretastatin A4P (CA4P), Oxi-4503, AVE-8062, ZD-6126, TZT-1027, Atorvastatin (Lipitor, Pfizer Inc.), Pravastatin (Pravachol, Bristol-Myers Squibb), Lovastatin (Mevacor, Merck Inc.), Simvastatin (Zocor, Merck Inc.), Fluvastatin (Lescol, Novartis), Cerivastatin (Baycol, Bayer), Rosuvastatin (Crestor, AstraZeneca), Lovostatin, Niacin (Advicor, Kos Pharmaceuticals), Caduet, Lipitor, torcetrapib, và tổ hợp của chúng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị bệnh ung thư vú ở người cần điều trị bệnh này, bao gồm cho đối tượng dùng hợp chất theo sáng chế với lượng hữu hiệu, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm trastuzumab, tamoxifen, docetaxel, paclitaxel, capecitabin, gemcitabin, vinorelbin, exemestan, letrozol và anastrozol.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp điều trị bệnh ung thư kết-trục tràng ở động vật có vú, như người, cần điều trị bệnh này, bằng cách cho dùng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị ung thư. Các ví dụ về chất trị ung thư cụ thể bao gồm các chất trị ung thư thường được sử dụng trong hóa trị phụ trợ, như FOLFOX, tổ hợp của 5-flouraxil (5-FU) hoặc capecitabin (Xeloda), leucovorin và oxaliplatin (Eloxatin). Các ví dụ khác về chất trị ung thư cụ thể bao gồm các chất trị ung thư thường được sử dụng trong hóa trị đối với bệnh di căn, như FOLFOX hoặc FOLFOX kết hợp với bevacizumab (Avastin); và FOLFIRI, tổ hợp của 5-FU hoặc capecitabin, leucovorin và irinotecan (Camptosar). Các ví dụ khác bao gồm 17-DMAG, ABX-EFR, AMG-706, AMT-2003, ANX-510 (CoFactor), aplidin (plitidepsin, Aplidin), Aroplatin, axitinib (AG-13736), AZD-0530, AZD-2171, bacillus Calmette-Guerin (BCG), bevacizumab (Avastin), BIO-117, BIO-145, BMS-184476, BMS-275183, BMS-528664, bortezomib (Velcade), C-1311 (Symadex), cantuzumab mertansin, capecitabin (Xeloda), cetuximab (Erbix), clofarabin (Clofarex), CMD-193, combretastatin, Cotara, CT-2106, CV-247, decitabin (Dacogen), E-7070, E-7820, edotecarin, EMD-273066, enzastaurin (LY-317615)epothilon B (EPO-906), erlotinib (Tarceva), flavopyridol, GCAN-101, gefitinib (Iressa), huA33, huC242-DM4, imatinib (Gleevec), indisulam, ING-1, irinotecan (CPT-11, Camptosar) ISIS 2503, ixabepilon, lapatinib (Tykerb), mapatumumab (HGS-ETR1), MBT-0206, MEDI-522 (Abregrin), Mitomycin, MK-

0457 (VX-680), mLN-8054, NB-1011, NGR-TNF, NV-1020, oblimersen (Genasense, G3139), OncoVex, ONYX 015 (CI-1042), oxaliplatin (Eloxatin), panitumumab (ABX-EGF, Vectibix), pelitinib (EKB-569), pemetrexed (Alimta), PD-325901, PF-0337210, PF-2341066, RAD-001 (Everolimus), RAV-12, Resveratrol, Rexin-G, S-1 (TS-1), seliciclib, SN-38 liposom, Natri stibogluconat (SSG), sorafenib (Nexavar), SU-14813, sunitinib (Sutent), temsirolimus (CCI 779), tetrathiomolybdat, thalomit, TLK-286 (Telcyta), topotecan (Hycamtin), trabectedin (Yondelis), vatalanib (PTK-787), vorinostat (SAHA, Zolinza), WX-UK1, và ZYC300, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất trị ung thư kết hợp là hữu hiệu điều trị bệnh ung thư kết-trục tràng.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận ở người cần điều trị bệnh này, bao gồm cho người nói trên dùng lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm axitinib (AG 13736), capexitabin (Xeloda), interferon alpha, interleukin-2, bevacizumab (Avastin), gemxitabin (Gemzar), thalidomit, cetuximab (Erbix), vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), AG-13736, SU-11248, Tarceva, Iressa, Lapatinib và Gleevec, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất trị ung thư kết hợp là hữu hiệu điều trị bệnh ung thư biểu mô tế bào thận.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị u hắc tố ở người cần điều trị bệnh này, bao gồm cho người nói trên dùng lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm interferon alpha, interleukin-2, temozolomide (Temodar), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, Dacarbazin (DTIC), carmustin (còn gọi là BCNU), Cisplatin, vinblastin, tamoxifen, PD-325,901, axitinib (AG 13736), bevacizumab (Avastin), thalidomit, sorafenib, vatalanib (PTK-787), sunitinib (Sutent™), CpG-7909, AG-13736, Iressa, Lapatinib và Gleevec, trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất trị ung thư kết hợp là hữu hiệu điều trị u hắc tố.

Bản mô tả cũng bộc lộ phương pháp để điều trị bệnh ung thư phổi ở người cần điều trị bệnh này, bao gồm cho người nói trên dùng lượng hợp chất theo sáng chế, kết hợp với một hoặc nhiều (tốt hơn là một đến ba) chất trị ung thư được chọn từ nhóm bao gồm capexitabin (Xeloda), axitinib (AG 13736), bevaxizumab (Avastin), gemxitabin (Gemzar), doxetaxel (Taxotere), paclitaxel, pemetrexed dinatri (Alimta), Tarceva, Iressa, Vinorelbin, Irinotecan, Etoposide, Vinblastine, sunitinib (Sutent™),

và Paraplatin (carboplatin), trong đó lượng hoạt chất cùng với lượng chất trị ung thư kết hợp là hữu hiệu điều trị bệnh ung thư phổi.

Phương pháp tổng hợp

Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quy trình được lấy làm ví dụ được đề xuất trong bản mô tả này và các cải biến của chúng được chuyên gia trong lĩnh vực này biết rõ. Ngoài ra, các cách tổng hợp để tạo ra các hợp chất hữu ích làm nguyên liệu để điều chế hợp chất được yêu cầu bảo hộ trong bản mô tả này được mô tả trong Công bố đơn quốc tế số PCT/IB2013/060682, nội dung của nó được đưa vào trong bản mô tả này theo cách viện dẫn.

Các phương pháp này và các phương pháp khác được lấy làm ví dụ để điều chế các hợp chất được đề xuất trong bản mô tả này. Chuyên gia trong lĩnh vực này hiểu rằng việc chọn nguyên liệu và tự các bước cụ thể, bao gồm, ví dụ, việc tạo vòng lactam, việc đặt và thao tác các nhóm thế trên lactam ngưng tụ hoặc các tiền chất của nó, và việc đặt nhóm pyridinon, có thể được thay đổi bằng cách chọn chiến lược tổng hợp thích hợp.

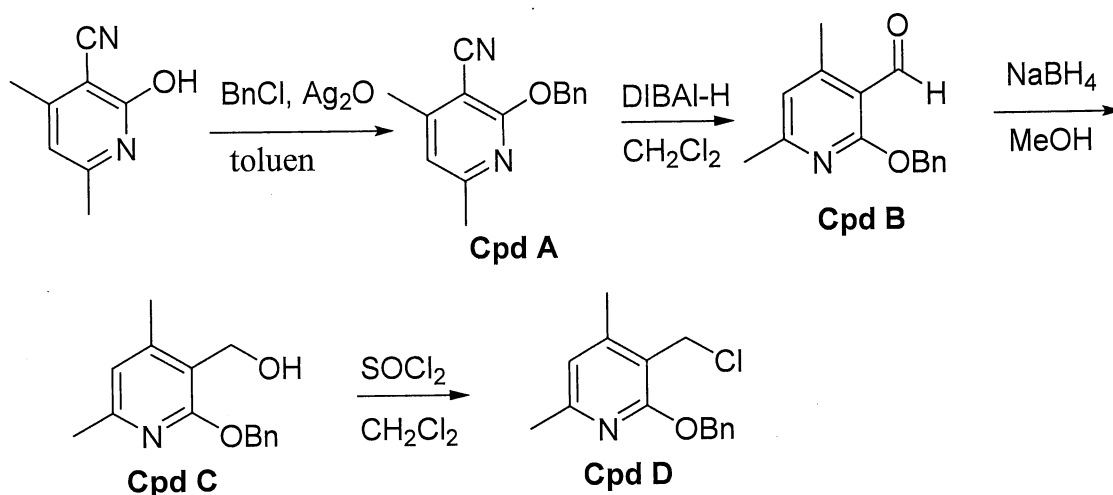
Các ví dụ tổng hợp được đề xuất trong toàn bộ phần Ví dụ thực hiện sáng chế và trong Bảng 1 ở dưới. Trị số EZH2 IC₅₀ (μM) đối với WT EZH2 và Y641N EZH2 đột biến được trình bày trong Bảng 2 đối với các hợp chất theo sáng chế được lấy làm ví dụ.

Các chữ viết tắt sau được dùng trong toàn bộ phần Ví dụ thực hiện sáng chế: “Ac” có nghĩa là axetyl, “AcO” hoặc “OAc” có nghĩa là axetoxy, “Ac₂O” có nghĩa là anhydrit axetic, “ACN” hoặc “MeCN” có nghĩa là axetonitril, “AIBN” có nghĩa là azobisisobutyronitril, “BOC”, “Boc” hoặc “boc” có nghĩa là N-tert-butoxycarbonyl, “Bn” có nghĩa là benzyl, “BPO” có nghĩa là dibenzoyl peroxit, “Bu” có nghĩa là butyl, “iBu” có nghĩa là isobutyl, “sBu” có nghĩa là sec-butyl, “tBu” có nghĩa là tert-butyl, “tBuOK” hoặc “KOtBu” có nghĩa là kali tert-butoxit, “CDI” có nghĩa là cacbonyldiimidazol, “DCE” có nghĩa là 1,2-dicloetan, “DCM” (CH₂Cl₂) có nghĩa là metylen clorua, “DEAD” có nghĩa là diethyl azodicarboxylat, “DIAD” có nghĩa là diisopropyl azodicarboxylat, “DIPEA” hoặc “DIEA” có nghĩa là diisopropyl etyl amin, “DBU” có nghĩa là 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en, “DIBAL-H” có nghĩa là diisobutylnhôm hydrua, “DMA” có nghĩa là N,N-dimetylaxetamit, “DMAP” có nghĩa

là 4-dimethylaminopyridin, “DME” có nghĩa là dimetoxietan, “DMF” có nghĩa là N-N-dimetyl formamit, “DMS” có nghĩa là dimetylsulfit, “DMSO” có nghĩa là dimetylsulfoxit, “dppf” có nghĩa là (diphenylphosphino)feroxen, “DPPP” có nghĩa là 1,3-bis(diphenylphosphino)propan, “Et” có nghĩa là etyl, “EtOAc” có nghĩa là etyl axetat, “EtOH” có nghĩa là etanol, “HATU” có nghĩa là 2-(7-Aza-1H-benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetrametyluroni hexaflophosphat, “HOAc” hoặc “AcOH” có nghĩa là axit axetic, “i-Pr” hoặc “Pr” có nghĩa là isopropyl, “IPA” có nghĩa là rượu isopropylic, “KHMDS” có nghĩa là kali hexametyldisilazit (kali bis(trimetylsilyl)amit), “LiHMDS” có nghĩa là lithi hexametyldisilazit (lithi bis(trimetylsilyl)amit), “mCPBA” có nghĩa là axit meta-cloperoxy-benzoic, “Me” có nghĩa là metyl, “MeOH” có nghĩa là metanol, “Ms” có nghĩa là metansulfonat (thường được gọi là ‘mesylat’), “MTBE” có nghĩa là metyl t-butyl ete, “NBS” có nghĩa là N-bromosuxinimit, “NCS” có nghĩa là N-closuxinimit, “NIS” có nghĩa là N-iodosuxinimit, “NMM” có nghĩa là N-metylmorpholin, “NMP” có nghĩa là 1-metyl 2-pyrrolidinon, “Ph” có nghĩa là phenyl, “RuPhos” có nghĩa là 2-Diisopropoxyphosphino-2',6'-diisopropoxybiphenyl, “Selectfluor” có nghĩa là Clometyl-4-fluor-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octan bis(tetrafloroborat), “TEA” có nghĩa là trietylamin, “TFA” có nghĩa là axit trifloaxetic, “Tf” có nghĩa là triflometansulfonat (thường được gọi là ‘triflat’), “THF” có nghĩa là tetrahydrofuran, “TMS” có nghĩa là trimetylsilyl, “TMSA” có nghĩa là trimetylsilylazit, “TsCl” có nghĩa là toluensulfonyl clorua (thường được gọi là ‘tosylat’), “SFC” có nghĩa là sắc ký chất lưu siêu tới hạn, “TLC” có nghĩa là sắc ký lớp mỏng, “Rf” có nghĩa là retention fraction, “~” có nghĩa là xấp xỉ, “rt” có nghĩa là nhiệt độ trong phòng, “h” có nghĩa là giờ, “min” có nghĩa là phút, “eq.” có nghĩa là đương lượng.

Điều chế các chất trung gian tổng hợp

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



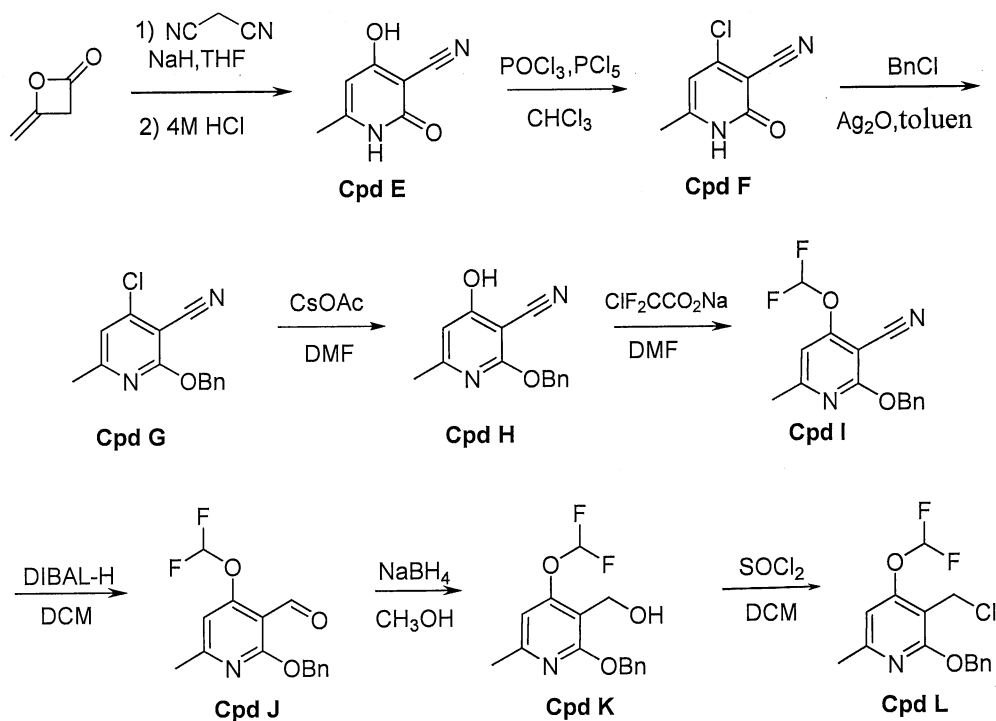
Thêm Ag_2O (146g, 0,631 mol) vào dung dịch chứa 2-hydroxy-4,6-dimethylpyridin-3-cacbonitril (85,0g, 0,574 mol) và benzyl clorua (87,0g, 0,688 mol) trong toluen (800mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 110°C qua đêm. Lọc hỗn hợp phản ứng qua CELITE® và rửa phần chất rắn bằng diclometan. Cô phần lọc trong chân không và tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa/etyl axetat) thu được 2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất A, 89g, 65%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

44,5g X 2 mẻ: Thêm bằng cách nhỏ giọt DIBAL-H (224mL, 224mmol, 1M trong toluen) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-cacbonitril (hợp chất A, 44,5g, 187mmol) trong diclometan (500mL) ở $0 \sim 5^\circ\text{C}$. Làm ấm hỗn hợp phản ứng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy thêm trong 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng HCl 1N (200mL) và khuấy mạnh trong 30 phút. Trung hòa hỗn hợp phản ứng bằng NaOH 4N (20mL) và lọc hỗn hợp hai pha và rửa bằng diclometan (500mL). Chiết lớp nước bằng diclometan (200mL), làm khô các lớp hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa/EtOAc) thu được 2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-carbaldehyt (hợp chất B, 70g, 78%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

35g X 2 mẻ: Thêm từng phần natri bo hydrua (6,60g, 174mmol) vào dung dịch ở 0°C chứa 2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-carbaldehyt (hợp chất B, 35,0g, 145mmol) trong metanol (1000mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng trong chân không và pha loãng cặn bằng NaHCO_3 (nước bão hòa). Sau khi hết nổi bọt, chiết dung dịch nước bằng etyl axetat (2 x 500mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, cô trong chân không, và tinh chế bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa/etyl axetat) thu được [2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất C, 43g, 61%) dưới dạng dầu không màu.

21,5g x 2 mẻ: Thêm thionyl clorua (16,0g, 133mmol) vào dung dịch chứa [2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl]metanol (hợp chất C, 21,5g, 88,5mmol) trong diclometan khan (400mL) ở -40°C trong N₂. Khuấy hỗn hợp ở -40°C trong 30 phút. Rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá (300mL) và điều chỉnh đến độ pH 7~8 bằng NaHCO₃ (chất rắn). Tách hỗn hợp và chiết lớp nước bằng diclometan (300mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (300mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (ete dầu hỏa/etyl axetat, 100:1) thu được 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimethylpyridin (hợp chất D, 27,5g, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,51-7,49 (d. 2H), 7,41-7,37 (t. 2H), 7,34-7,30 (t. 1H), 6,62 (s. 1H), 5,45 (s. 2H), 4,73 (s. 2H), 2,42 (s. 3H), 2,37 (s. 3H), MS: 261,9 [M+H]⁺.

Hợp chất L: 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-(diflometoxy)-6-metylpyridin



Thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa malononitril (100g, 1190mmol) trong tetrahydrofuran khan (30mL) vào huyền phù đã làm lạnh (-10°C) chứa natri hydrua (phân tán 60% trọng lượng trong dầu khoáng, 59,9g, 1500mmol) trong tetrahydrofuran khan (1200mL), đủ chậm để duy trì nhiệt độ nội dưới 5°C. Sau khi kết thúc việc thêm, khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1,5 giờ, tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt diketen (80,1g, 1190mmol), đủ chậm để duy trì nhiệt độ nội dưới 0°C. Khuấy hỗn hợp ở -10°C trong 1,5 giờ, tiếp theo trung hòa bằng nước HCl 4N, và cô để loại bỏ chất dễ bay hơi. Khuấy hồi lưu huyền phù còn lại trong nước HCl 4N (2000mL) trong 5 giờ, tiếp theo

khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Gom các kết tủa trắng thu được bằng cách lọc hút. Rửa bánh lọc tuần tự bằng nước (500mL), etanol (500mL) và MTBE (300mL). Làm khô chất rắn thu được 4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất **E**, 108g, 60,3%) dưới dạng bột màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,40 (br, s, 1H), 11,72 (br, s, 1H), 5,82 (s, 1H), 2,17 (s, 3H).

Gia nhiệt hồi lưu huyền phù chứa 4-hydroxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất **E**, 91g, 610mmol), phospho oxyclorea (195g, 1270mmol) và phospho pentaclorea (265g, 1270mmol) trong clorofom (1200mL) trong 5 giờ, thu được hỗn hợp đồng nhất màu đỏ. Rót hỗn hợp này vào nước (2000mL) một cách cẩn thận kèm theo khuấy, tiếp theo trung hòa bằng amoni hydroxit (28% nước). Lọc kết tủa rắn thu được, rửa tuần tự bằng diclometan (400mL) và etanol (500mL), và làm khô thu được 4-clo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất **F**, 78g, 76%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,43 (br, s, 1H), 6,53 (s, 1H), 2,28 (s, 3H).

Gia nhiệt hồi lưu huyền phù chứa 4-clo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-cacbonitril (hợp chất **F**, 90g, 530mmol), bạc(I) oxit (136g, 587mmol) và benzyl clorua (81,1g, 641mmol) trong toluen khan (1500mL) trong 12 giờ. Lọc hỗn hợp qua đệm CELITE® và rửa bánh lọc bằng diclometan (500mL). Cô phần lọc thu được cạn (~100g), tinh chế chất này bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc= 50:1~30:1), thu được 2-(benzyloxy)-4-clo-6-metylnicotinonitril (**Cpdg**, 70g, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,49-7,47 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 6,91 (s, 1H), 5,05 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Thêm xesi axetat (156,0g, 812mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-(benzyloxy)-4-clo-6-metylnicotinonitril (**Cpdg**, 70g, 270,58mmol) trong N,N-dimetylformamit (300mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở 80°C trong 40 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng etyl axetat (500mL) và rửa bằng nước muối (3 x 400mL). Làm khô pha hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô thu được cạn (~50g), tinh chế chất này bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc=10:1~3:1) thu được 2-(benzyloxy)-4-hydroxy-6-metylnicotinonitril (hợp chất **H**, 31g, 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,28 (br, s, 1H), 7,51-6,98 (m, 5H), 6,50 (s, 1H), 5,41 (s, 2H), 2,34 (s, 3H). MS 226,8 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Thêm kali cacbonat (34,5g, 250mmol) vào huyền phù chứa 2-(benzyloxy)-4-hydroxy-6-metylnicotinonitril (hợp chất **H**, 20,0g, 83mmol) và natri clodifloaxetat (25,4g, 166mmol) trong N,N-dimetylformamit (200mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp thu được đến 100°C trong 10 phút. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat (300mL) và rửa bằng nước NH₄Cl bão hòa (3 x 400mL), và nước muối (3 x 400mL). Chiết ngược lớp nước bằng etyl axetat (400mL). Làm khô các lớp hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, lọc, và cô thu được cặn (18g), tinh chế chất này bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc= 50:1~20:1) thu được 2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-metylnicotinonitril (hợp chất **I**, 16,3g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,49-7,46 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 3H), 6,69 (t, J=71 Hz, 1H), 6,67 (s, 1H), 5,51 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

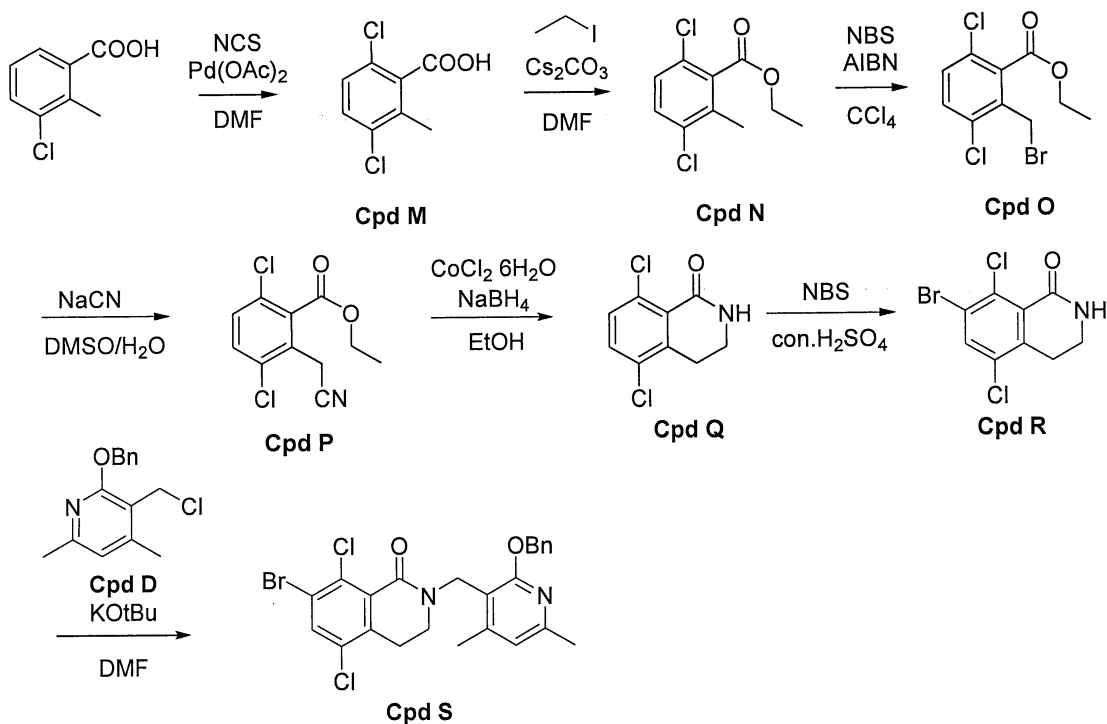
Thêm bằng cách nhỏ giọt diisobutylnhôm hydrua (1,0 M trong toluen, 72mL, 72mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-metylnicotinonitril (hợp chất **I**, 11g, 38mmol) trong diclometan khan (250mL) trong nitơ ở 0°C. Sau khi kết thúc việc thêm, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Axit hóa hỗn hợp đến độ pH ~ 5 bằng nước HCl 1M. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, trung hòa hỗn hợp bằng nước NaOH 4,0M. Lọc hỗn hợp qua đệm CELITE® và rửa bánh lọc bằng diclometan (300mL). Chiết phần lọc bằng diclometan (2 x 500mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (800mL), làm khô trên natri sulfat, và cô thu được cặn (13,4g), tinh chế chất này bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc= 30:1~10:1) thu được 2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-metylnicotinaldehyt (hợp chất **J**, 6g, 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,40 (s, 1H), 7,49-7,48 (m, 2H), 7,40-7,31 (m, 3H), 6,68 (t, J=72 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,53 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Thêm từng phần natri bo hydrua (1,86g, 49,16mmol) vào dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-metylnicotinaldehyt (hợp chất **J**, 12g, 41mmol) trong metanol (120mL) ở 0°C. Sau khi kết thúc việc thêm, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước NH₄Cl bão hòa (50mL), tiếp theo pha loãng bằng etyl axetat (500mL) và nước (100mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 100mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (300mL), làm khô trên natri sulfat và cô thu được cặn (~13,1g), tinh chế chất này bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa: EtOAc =6:1) thu được 2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-metylpyridin-3-

yl)metanol (hợp chất **K**, 11,7g, 97%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52-7,46 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 3H), 6,60 (t, $J=73$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,46 (s, 2H), 2,46 (s, 3H).

Thêm bằng cách nhỏ giọt thionyl clorua (3,67g, 30,9mmol) vào dung dịch chứa (2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-metylpyridin-3-yl)metanol (hợp chất **K**, 7,6g, 26mmol) trong diclometan khan (120mL) ở -20°C . Khuấy hỗn hợp này ở -20°C trong 1 giờ, tiếp theo rót vào nước (50mL), và trung hòa bằng nước NaHCO_3 bão hòa. Chiết pha nước bằng diclometan (2 x 90mL). Làm khô các pha hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, lọc và cô thu được cặn (~6,1g), tinh chế chất này bằng sắc ký silicagel (ete dầu hỏa/ $\text{EtOAc}=6:1$) thu được hợp chất nêu ở đề mục này, 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-(diflometoxy)-6-metylpyridin (**CpdL**, 5,7g, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 7,2$, 2H), 7,41-7,33 (m, 3H), 6,64 (t, $J=73$ Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,48 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), MS: 314 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất S: 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Khuấy hỗn hợp gồm axit 3-clo-2-metylbenzoic (100g, 0,58 mol), N-closuxinimit (90g, 0,67 mol) và paladi (II) axetat (14,7g, 65,7mmol) trong N,N-dimetylformamit (1L) ở 110°C trong môi trường khí nitơ qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm xesi cacbonat (378g, 1,16 mol) và iodoetan (317g,

2,03 mol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào hỗn hợp gồm nước (1L) và methyl *tert*-butyl ete (800mL). Loại bỏ chất rắn bằng cách lọc, và tách các lớp lọc. Chiết lớp nước bằng methyl *tert*-butyl ete (600mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (1,2L), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 50:1 ete dầu hỏa/etyl axetat), thu được etyl 3,6-diclo-2-methylbenzoat (hợp chất N, 110g, độ tinh khiết ~ 80%, hiệu suất 80%) dưới dạng dầu màu vàng.

Xử lý dung dịch chứa etyl 3,6-diclo-2-methylbenzoat (hợp chất N, 120g, 0,52 mol) và N-bromosuxinimit (147g, 0,82 mol) trong clorofom (1L) bằng azobisisobutyronitril (25,3g, 0,15 mol) và hồi lưu hỗn hợp này qua đêm. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, pha loãng hỗn hợp bằng diclometan (800mL) và rửa bằng nước (1,2L). Chiết lớp nước bằng diclometan (800mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (1,5L), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không thu được etyl 2-(bromometyl)-3,6-diclobenzoat (hợp chất O, 160g, hiệu suất 100%) chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm từng phần dung dịch chứa natri xyanua (75,12g, 1,53 mol) trong nước (300mL) vào dung dịch chứa etyl 2-(bromometyl)-3,6-diclobenzoat (hợp chất O, 320g, 1,03 mol) trong dimetysulfoxit (2,4L) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Rót hỗn hợp phản ứng này vào hỗn hợp gồm nước (4L) và methyl *tert*-butyl ete (2L), và tách các lớp. Rửa lớp hữu cơ bằng nước (2L) và bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (2L), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 30:1 ete dầu hỏa/etyl axetat), thu được etyl 3,6-diclo-2-(xyanometyl)benzoat (hợp chất P, 150g, độ tinh khiết ~75%, hiệu suất 47%) dưới dạng dầu màu vàng.

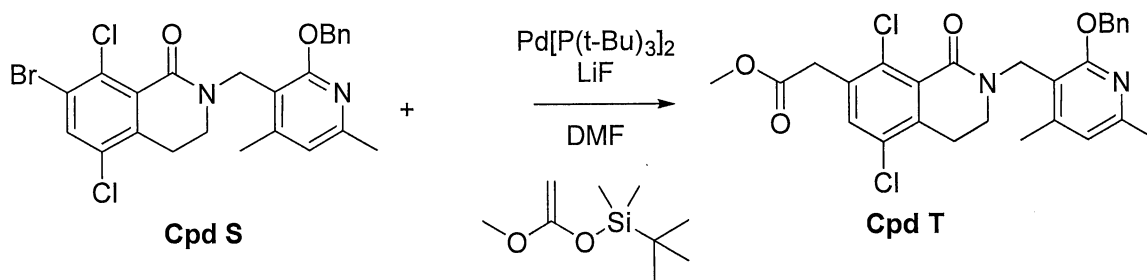
Thêm coban (II) clorua hexahydrat (166g, 0,70 mol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa etyl 3,6-diclo-2-(xyanometyl)benzoat (hợp chất P, 90g, 0,35mol) trong etanol (1,5L), và làm lạnh hỗn hợp thu được đến 0°C. Thêm từng phần natri bohydrua (66,3g, 1,74 mol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, và tiếp theo hồi lưu qua đêm. Lọc huyền phù thu được và cô phần lọc trong chân không. Khuấy các chất rắn trong bánh lọc trong etyl axetat (600mL), và tiếp theo lọc lại. Lặp

lại quy trình này lần hai. Thêm các phần lọc đã thu gom vào cặn lọc hữu cơ, và rửa dung dịch hữu cơ này bằng nước (800mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (800mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không thu được 5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **Q**, 29,3g, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

Thêm từng phần N-bromosuxinimit (49,7g, 0,279 mol) vào dung dịch chứa 5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **Q**, 40g, 0,186 mol) trong axit sulfuric đặc (200mL) ở 60°C. Tiếp tục khuấy ở 60°C trong 2 giờ, tiếp theo thêm tiếp N-bromosuxinimit (5g, 28mmol). Sau khi khuấy ở 60°C trong 1 giờ nữa, rót hỗn hợp này lên nước đá (500mL), tiếp theo chiết bằng diclometan (3 x 500mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa (800mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Khuấy cặn trong etyl axetat (40mL) và ete dầu hỏa (20mL), và gom các chất rắn thu được bằng cách lọc và làm khô trong chân không thu được 7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **R**, 41g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

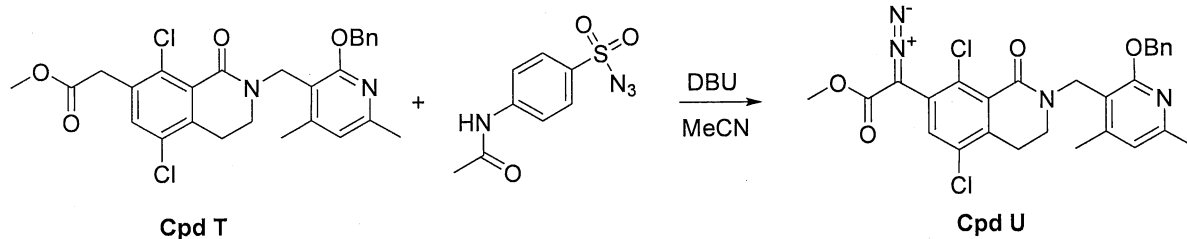
Thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran (1,0 M, 190mL, 0,19 mol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **R**, 47g, 0,16 mol) trong N,N-dimetylformamit khan (500mL) trong môi trường khí nitơ. Tiếp tục khuấy ở 0°C trong 5 phút, tiếp theo thêm từng phần 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất **D**, 40,2g, 0,15 mol). Sau khi khuấy trong 10 phút ở 0°C, xử lý hỗn hợp này bằng axit axetic đặc (2mL) và rót vào metyl *tert*-butyl ete (600mL). Rửa dung dịch hữu cơ bằng nước (800mL) và dung dịch nước natri clorua bão hòa (800mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 30:1 đến 20:1 ete dầu hỏa/etyl axetat), thu được 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **S**, 50g, hiệu suất 64%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,08 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,32-7,29 (m, 3H), 6,76 (s, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,71 (s, 2H), 3,24 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,72 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,31 (s, 3H). MS: 521[M+H]⁺.

Hợp chất T: Metyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat.



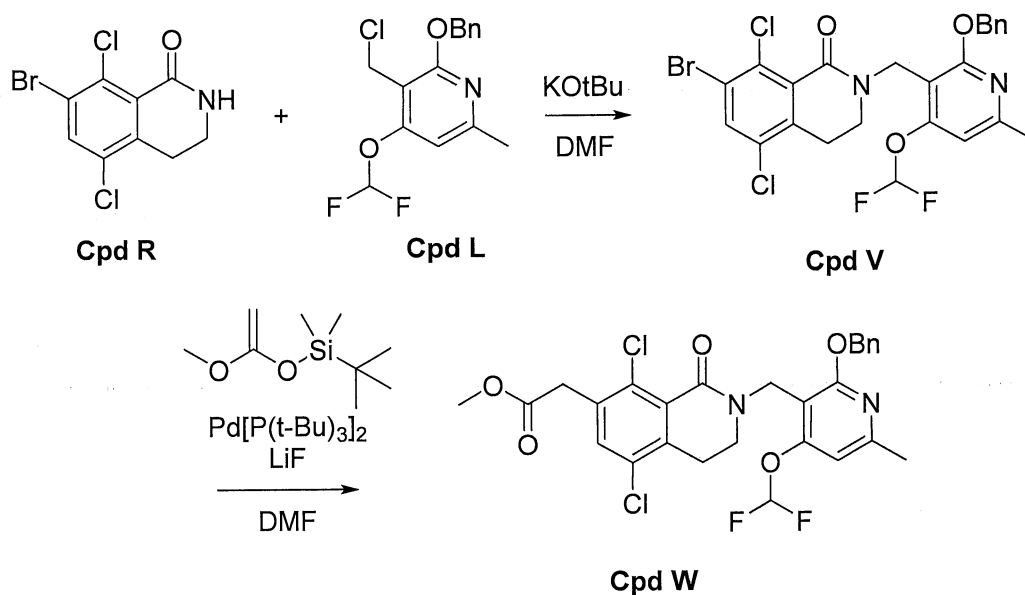
Hỗn hợp gồm 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **S**, 1,0g, 1,9222mmol), 1-(tert-butyl(dimethyl)silyloxy)-1-metoxyetan (1,09g, 5,77mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphine)paladi(0) (98,2mg, 0,192mmol) và lithi florua (299mg, 11,5mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (18mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. Tiếp theo, gia nhiệt hỗn hợp trong lò phản ứng vi sóng đến 100°C trong 3 giờ. Thêm nước (20mL) vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat (2 x 40mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (4 x 50mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (ete dầu hỏa/EtOAc = 3:1, $R_f \sim 0,45$) thu được metyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat (hợp chất **T**, 600mg, 60,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 6,8$ Hz, 2H), 7,37-7,30 (m, 4H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,28 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MS: 535,0 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

Hợp chất U: Metyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-diazoaxetat



Thêm 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (0,22mL, 1,47mmol) vào dung dịch chứa methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat (500mg, 0,974mmol) và 4-axetyl aminobenzensulfonyl azit (281mg, 1,17mmol) trong axetonitril khan (8mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Sau khi loại dung môi, tinh chế cạn thu được bằng cột silicagel với gradien giải hấp 0→40%EtOAc/heptan thu được methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-diazoaxetat as a foam like solid (hợp chất U, 454mg, hiệu suất 86%). LCMS: 511,10/512,10 (M - N₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,64 (s, 1H), 7,44 (d, *J*=6,60 Hz, 2H), 7,29 - 7,39 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,30 (t, *J*=5,99 Hz, 2H), 2,74 - 2,86 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,36 (s, 3H).

Hợp chất W: Methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat

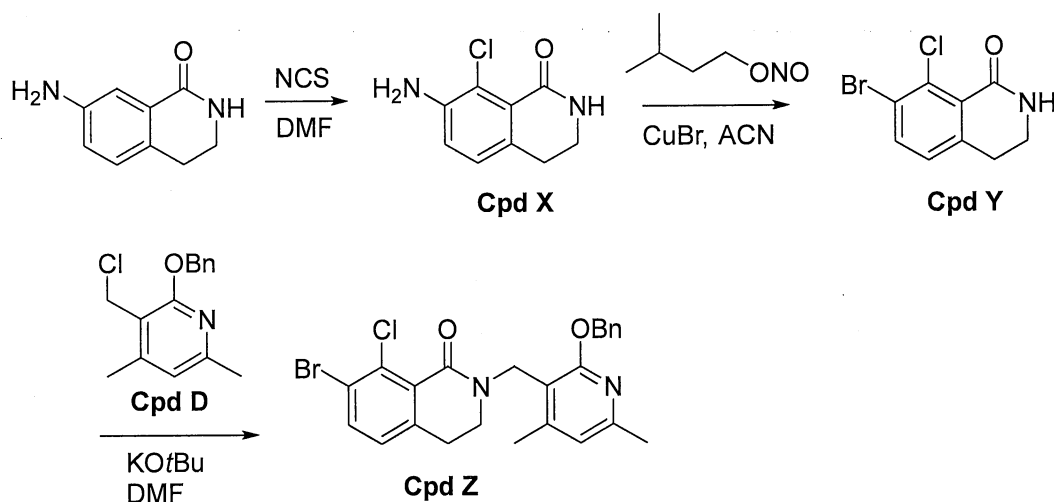


Thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch kali *tert*-butoxit trong tetrahydrofuran (1,0 M, 3,2mL, 3,2mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (hợp chất **R**, 750mg, 2,54mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (15mL). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 15 phút, và tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-(diflometoxy)-6-methylpyridin (**CpdL**, 798mg, 2,54mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (5mL). Sau khi khuấy ở 0°C trong 30 phút, dập tắt dung dịch bằng nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom tuần tự bằng nước (2 x 20mL) và

nước muối (20mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc=7:1) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **V**, 0,97g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

Hỗn hợp gồm 2-((2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **V**, 500mg, 0,874mmol), 1-(tert-butylldimetylsilyloxy)-1-metoxxyeten (494mg, 2,62mmol), bis(tri-*tert*-butylphosphine)paladi(0) (67mg, 0,313mmol) và lithi florua (136mg, 5,24mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (15mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 phút, tiếp theo gia nhiệt đến 100°C trong lò phản ứng vi sóng trong 3 giờ. Sau khi làm nguội, pha loãng hỗn hợp bằng nước (30mL) và chiết bằng etyl axetat (4 x 20mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước (3 x 15mL) và nước muối (15mL), làm khô và cô. Tinh chế cạn bằng TLC điều chế (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc=2:1, R_f~0,35) thu được methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4-(diflometoxy)-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat (hợp chất **W**, 175mg, 35,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,42-7,41 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,29-7,27 (m, 3H), 6,66 (t, J=72 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,82 (s, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,26 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,46 (s, 3H).

Hợp chất Z: 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-7-bromo-8-clo-3,4-dihydro-isoquinolin-1(2H)-on.



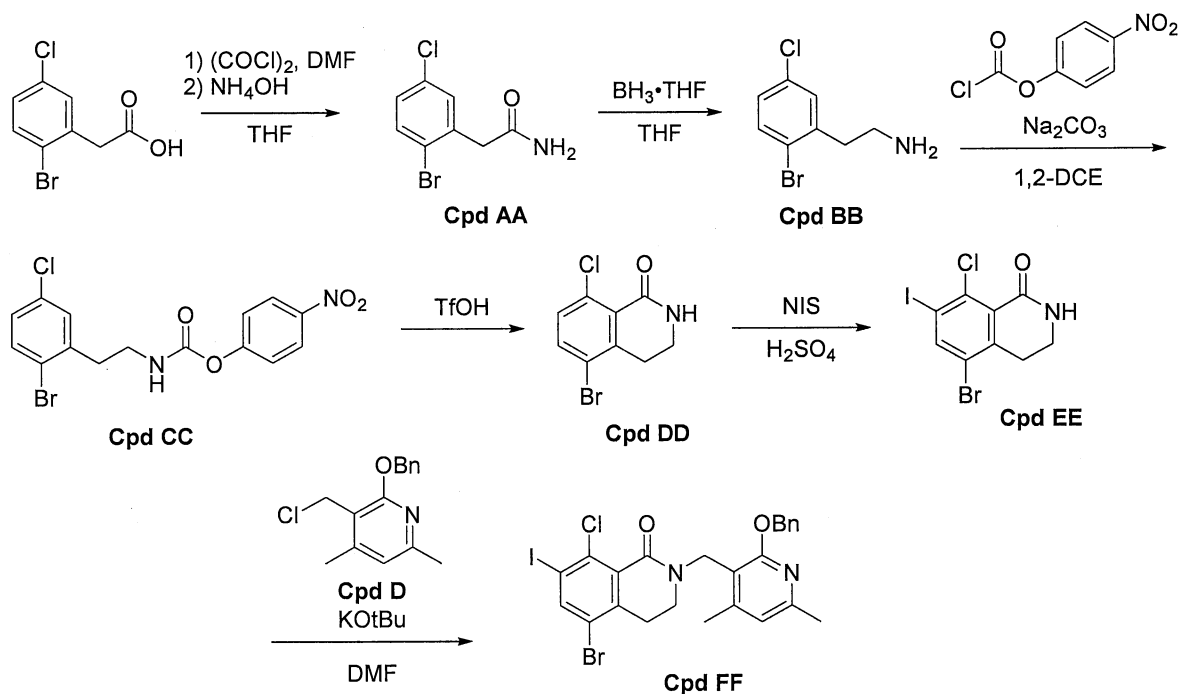
Gia nhiệt dung dịch chứa 7-amino-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (1,01g, 6,23mmol) và N-closuxinimit (832mg, 6,23mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL) đến 55°C trong 5 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước và chiết bằng etyl axetat (3

x). Cô các lớp etyl axetat đã thu gom, và loại bỏ cặn DMF trong chân không cao qua đêm. Tinh chế dầu sẫm màu thu được trên silicagel (Biotage SNAP, 50g, gradien 50-100% etyl axetat trong heptan) thu được 7-amino-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **X**, 0,539g, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,87 (br, s., 1H), 6,96 (d, $J=8,19$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J=8,19$ Hz, 1H), 5,32 (s, 2H), 3,20 (dt, $J=3,79, 6,17$ Hz, 2H), 2,69 (t, $J=6,24$ Hz, 2H); MS 197 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Khuấy huyền phù chứa đồng (I)bromua (1,04g, 7,28mmol) trong axetonitril (20mL) ở 60°C trong 10 phút. Thêm isoamyl nitrit (0,348mL, 2,91mmol), tiếp theo thêm từng phần 7-amino-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **X**, 0,477g, 2,43mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở 60°C trong 1 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước NH_4Cl bão hòa và EtOAc vào dung dịch, và khuấy mạnh hỗn hợp hai pha này trong 20 phút. Tách các lớp, cô lớp hữu cơ, và tinh chế cặn trên silicagel (Biotage SNAP, 10g, HP-Sil, gradien 40-100% etyl axetat trong heptan) thu được 7-bromo-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **Y**, 0,287g, 45%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 6,14 (br, s., 1H), 3,43-3,57 (m, 2H), 2,95 (t, $J=6,36$ Hz, 2H); MS 260, 262 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Thêm kali *t*-butoxit (1,3mL, 1,3mmol, 1,0 M trong THF) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 7-bromo-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **Y**, 0,287g, 1,10mmol) trong N,N-dimetylformamit (10mL). Sau 5 phút, thêm từng phần 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất **D** 0,311g, 1,19mmol). Khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, tiếp theo dập tắt bằng axit axetic (3 drops), pha loãng bằng MTBE, và rửa bằng nước (2 x). Cô lớp hữu cơ, và tinh chế dầu thu được trên silicagel (Biotage SNAP, 10g, gradien 0-25% etyl axetat trong heptan) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-7-bromo-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **Z**, 0,387g, 72%) dưới dạng gồm màu trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,61 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 7,42-7,47 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 3H), 6,89 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,90 (s, 2H), 3,22-3,29 (m, 2H), 2,60-2,66 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H); MS 485, 487 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất FF: 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-5-bromo-8-clo-7-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Chạy đồng thời hai mẻ trong các điều kiện sau, tiếp theo thu gom để xử lý và tinh chế: Thêm oxalyl clorua (14,5g, 9,97mL, 114mmol) và DMF (150mg, 2,05mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng (15-20°C) chứa axit 2-(2-bromo-5-clophenyl) axetic (25,0g, 100,2mmol) trong THF khan (300mL), khởi đầu quá trình thoát khí. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong hai giờ, cho đến khi TLC cho thấy axit nguyên liệu được dùng hết. Làm lạnh hỗn hợp đến 0°C, và thêm từng phần amoni hydroxit (28% trọng lượng trong nước, 154mL), làm tăng nhiệt độ bên trong đến 40°C. Loại bỏ bể làm nguội, và khuấy mạnh dung dịch này ở nhiệt độ trong phòng trong một giờ. Thu gom hai mẻ này, pha loãng bằng nước (500mL), và chiết bằng etyl axetat (2 x 1000mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước (2 x 500mL), nước HCl 1N (500mL), và nước muối (500mL), tiếp theo làm khô trên natri sulfat khan và cô thu được sản phẩm thô (~50g) dưới dạng chất rắn màu nâu. Kết tinh sản phẩm thô này từ 5/1 ete dầu hỏa/etyl axetat (200mL x2) và làm khô thu được 2-(2-bromo-5-clophenyl)axetamit (hợp chất AA, 44,0g, hiệu suất thu gom 88% đối với hai mẻ) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 2,8, 8,8$ Hz, 1H), 5,67 (br s, 1H), 5,50 (br s, 1H), 3,70 (s, 2H).

Chạy đồng thời hai mẻ trong các điều kiện sau, tiếp theo thu gom để tinh chế: Thêm bằng cách nhỏ giọt phức chất Boran-THF (1,0 M trong THF, 400mL, 400mmol) vào huyền phù đã làm lạnh (0°C) chứa 2-(2-bromo-5-clophenyl)axetamit (hợp chất

AA, 22,0g, 88,5mmol) trong THF khan (300mL). Gia nhiệt dung dịch trong thu được đến 80°C trong hai giờ, tiếp theo lại làm lạnh đến 0°C. Dập tắt hỗn hợp này bằng cách thêm tuần tự nước (45mL) và HCl đặc (120mL), làm thoát khí đáng kể. Tiếp tục khuấy ở 10-15°C trong 16 giờ, sau đó cô hỗn hợp để loại bỏ THF. Làm lạnh cạn chứa nước đến 0°C, tiếp theo thêm nước natri hydroxit 12N để đưa độ pH đến 11. Chiết dung dịch đã bazơ hóa này bằng etyl axetat (3 x 500mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (500mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô thu được sản phẩm thô (~25g) dưới dạng dầu màu vàng. Hai mẻ ~25g của sản phẩm thô này được thu gom, xử lý bằng HCl 4N/MeOH (500mL), và khuấy ở 10-15°C trong 16 giờ. Cô hỗn hợp thu được, và khuấy cạn trong etyl axetat (500mL) trong 30 phút. Gom chất rắn màu trắng thu được bằng cách lọc, và rửa bánh lọc bằng etyl axetat (3 x 100mL). Hòa tan các chất rắn trong nước (500mL), lọc để loại bỏ chất không tan, và chiết phần lọc bằng etyl axetat (2 x 500mL). Bazơ hóa lớp nước bằng NaOH rắn đến độ pH 10, tiếp theo chiết bằng etyl axetat (2 x 500mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (500mL), làm khô trên natri sulfat khan, lọc, và cô thu được 2-(2-bromo-5-clophenyl)etan-1-amin (hợp chất **BB**, 30,0g, hiệu suất thu gom 72% đối với hai mẻ) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,47 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, J= 2,4, 8,4 Hz, 1H), 2,98 (t, J=6,8 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,8 Hz, 2H), 1,28 (m, 2H).

Thêm 4-nitrophenyl clorofomat (25,5g, 127mmol) vào huyền phù đã làm lạnh (0°C) chứa 2-(2-bromo-5-clophenyl)etan-1-amin (hợp chất **BB**, 28,0g, 119mmol) và natri cacbonat (32,3g, 304mmol) trong 1,2-dicloetan khan (600mL). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo ở 10-15°C trong 16 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng nước (1000mL) và chiết bằng diclometan (3 x 1000mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước (1000mL) và nước muối (1000mL), làm khô trên natri sulfat khan, và cô. Kết tinh sản phẩm thô (~55g, chất rắn màu vàng) từ 5/1 ete dầu hỏa/EtOAc (100mL x2) thu được 4-nitrophenyl (2-bromo-5-clophenetyl)carbammat (hợp chất **CC**, 40,0g, hiệu suất 84%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,25 (d, J=9,2 Hz, 2H), 7,51 (d, J= 8,4 Hz, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,13 (dd, J= 2,0, 8,4 Hz, 1H), 5,22 (br s, 1H), 3,57 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,05 (t, J=6,8 Hz, 2H).

Thêm bằng cách nhỏ giọt axit triflometansulfonic (150g, 1000mmol) vào huyền phù đã làm lạnh (0°C) chứa 4-nitrophenyl (2-bromo-5-clophenetyl)carbammat (hợp chất

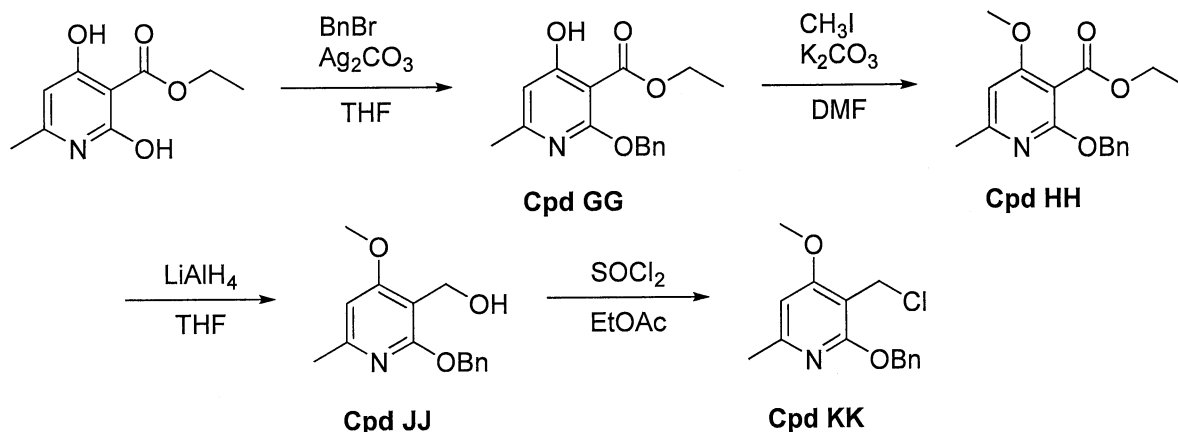
CC, 40,0g, 100mmol) trong 1,2-dicloetan khan (300mL). các chất rắn hòa tan từ từ trong thời gian thêm, tạo ra dung dịch màu vàng trong. Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 10 phút, tiếp theo gia nhiệt ở 60-70°C trong 3 giờ. Rót dung dịch màu nâu thu được vào nước đá (1000mL) và khuấy cho đến khi tan hết đá. Tách các lớp, và chiết lớp nước bằng diclometan (2 x 1000mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước natri hydroxit 2N (3 x 500mL), nước (500mL), và nước muối (500mL), tiếp theo làm khô trên natri sulfat khan và cô. Kết tinh sản phẩm thô (~30g chất rắn màu nâu) từ 2/1 ete dầu hỏa/etyl axetat (150mL x2), thu được 5-bromo-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **DD**, 20,7g, hiệu suất 80%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,25 (br s, 1H), 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J=8,4 Hz, 1H), 3,12 (t, J=4,4 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,2 Hz, 2H).

Thêm N-iodosuxinimit (53,7g, 239mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 5-bromo-8-clo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **DD**, 20,7g, 79,6mmol) trong axit sulfuric đặc (98% trọng lượng/trọng lượng, 300mL). Khuấy huyền phù màu nâu thu được ở 10-15°C trong 16 giờ, tiếp theo rót vào nước đá (1000mL) và khuấy cho đến khi tan hết đá. Chiết huyền phù nước thu được bằng etyl axetat (3 x 1000mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước NaHSO₃ bão hòa (2 x 500mL), nước natri hydroxit 2N (2 x 500mL), và nước muối (500mL), tiếp theo làm khô trên natri sulfat khan và cô. Kết tinh sản phẩm thô (~30g chất rắn màu vàng) bằng 1/1 ete dầu hỏa/etyl axetat (100mL x2) thu được 5-bromo-8-clo-7-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **EE**, 23,0g, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8,35 (br, s, 1H), 8,33 (s, 1H), 3,30-3,25 (2H, m), 2,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H).MS: 386 [M+H]⁺.

Thêm bằng cách nhỏ giọt kali *tert*-butoxit (dung dịch 1,0M trong THF, 7,30mL, 7,30mmol) vào huyền phù đã làm lạnh (0°C) chứa 5-bromo-8-clo-7-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **EE**, 2,35g, 6,08mmol) trong DMF khan (30mL). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo thêm dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất **D**, 1,75g, 6,69mmol) trong DMF khan (10mL), và khuấy tiếp ở 0°C trong 30 phút. Phân đoạn hỗn hợp phản ứng này giữa etyl axetat (100mL) và nước (100mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (1 x 100mL) và nước muối (1x100mL), làm khô trên natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel, giải hấp bằng gradien 0-40% etyl axetat trong heptan thu được 2-

((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5-bromo-8-clo-7-iodo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **FF**, 2,95g, hiệu suất 79%) dưới dạng gôm. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 8,11 (s, 1H), 7,40 - 7,47 (m, 2H), 7,27 - 7,37 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,85 (s, 2H), 3,25 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,68 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). MS: 611, 613 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất KK: 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-metoxi-6-metylpyridin



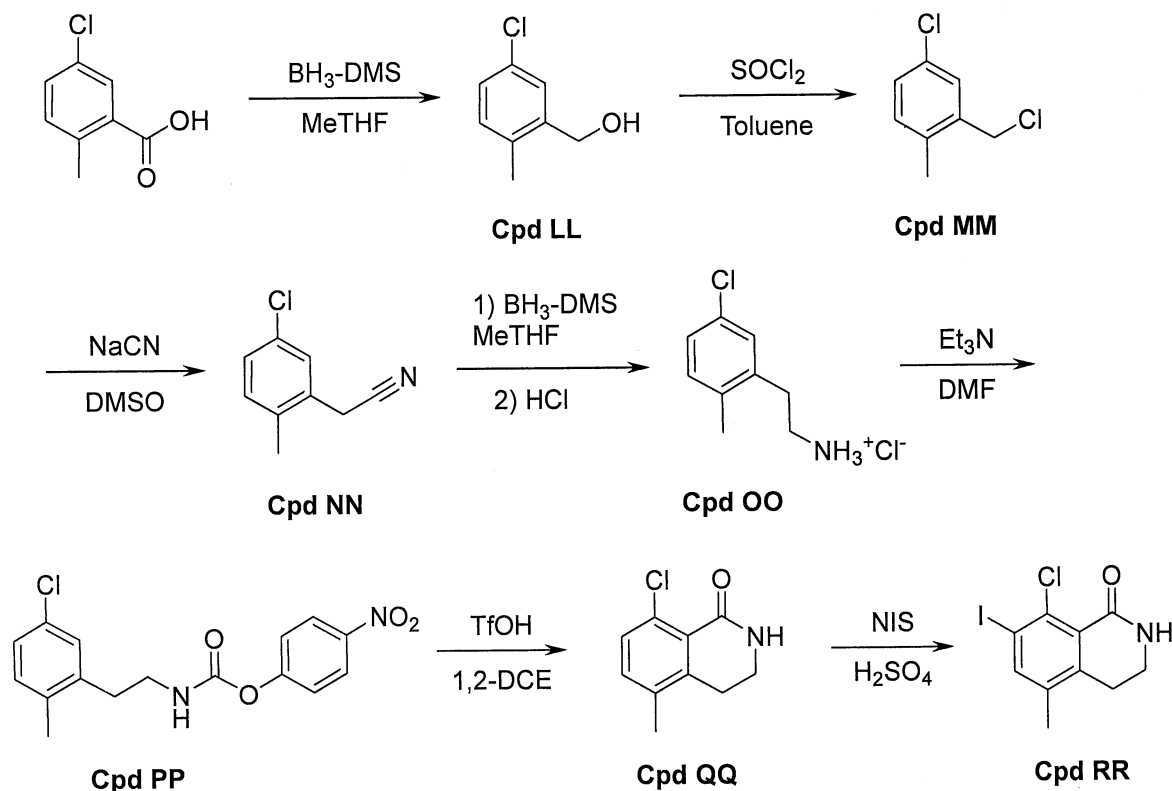
Thêm benzyl bromua (19,1g, 112mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa ethyl 2,4-dihydroxy-6-metyl nicotinat (20,0g, 101,4mmol) và bạc cacbonat (15,4g, 55,8mmol) trong THF (100mL), tiếp theo gia nhiệt hỗn hợp đến 60°C trong 18 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc huyền phù qua đệm CELITE®, cô phần lọc và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 5% etyl axetat trong heptan) thu được ethyl 2-(benzyloxy)-4-hydroxy-6-metyl nicotinat (hợp chất **GG**, 18g, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,14 (s, 1H), 7,40-7,44 (m, 2H), 7,36 (t, $J=7,34$ Hz, 2H), 7,27-7,33 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,23 (q, $J=7,13$ Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,22 (t, $J=7,09$ Hz, 3H). MS: 288 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Khuấy dung dịch chứa ethyl 2-(benzyloxy)-4-hydroxy-6-metyl nicotinat (hợp chất **GG**, 18,0g, 62,6mmol) và kali cacbonat (9,52g, 68,9mmol) trong DMF (50mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút, tiếp theo thêm iodometan (9,98g, 68,9mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phân đoạn hỗn hợp giữa nước và etyl axetat. Rửa các phần chiết hữu cơ bằng nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, và cô. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 0-35% etyl axetat trong heptan), thu được ethyl 2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metyl nicotinat (hợp chất **HH**, 16,7g, hiệu suất 89%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,33-

7,42 (m, 4H), 7,26-7,33 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,22 (q, $J=7,13$ Hz, 2H), 3,83 (s, 3H), 2,39 (s, 3H), 1,20 (t, $J=7,09$ Hz, 3H). MS: 302 $[M+H]^+$.

Thêm bằng cách nhỏ giọt lithi nhôm hydrua dung dịch (2,0M trong THF) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa ethyl 2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridinat (hợp chất **HH**, 16,7g, 55,4mmol) trong THF (100mL). Sau khi kết thúc thêm, để dung dịch ấm dần đến nhiệt độ trong phòng có khuấy trong 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng THF (200mL), làm lạnh đến 0°C , và dập tắt bằng cách thêm bằng cách nhỏ giọt tuần tự nước (3,4mL), nước natri hydroxit 15%, và nước (10,2mL). Khuấy huyền phù đặc thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, tiếp theo lọc qua đệm CELITE®. Cô phần lọc thu được (2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metanol (hợp chất **JJ**, 14g, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 (d, $J=7,09$ Hz, 2H), 7,36 (t, $J=7,40$ Hz, 2H), 7,25-7,33 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 4,37-4,46 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,35 (s, 3H). MS: 260 $[M+H]^+$.

Thêm bằng cách nhỏ giọt thionyl clorua (6,57g, 54,7mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa (2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metanol (hợp chất **JJ**, 13,5g, 52,1mmol) trong ethyl axetat (300mL), gây kết tủa rắn. Khuấy huyền phù đặc này trong bể làm lạnh trong 30 phút, tiếp theo thêm nước để hòa tan chất rắn. Sau khi tách các pha, rửa lớp hữu cơ bằng nước NaCl bão hòa, làm khô trên natri sulfat, và cô đến khô. Hòa tan cặn trong heptan và cô tiếp đến khô, thu được 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-metoxi-6-metylpyridin (hợp chất **KK**, 13,9g, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,47 (d, $J=7,34$ Hz, 2H), 7,38 (t, $J=7,40$ Hz, 2H), 7,27-7,34 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,40 (s, 2H), 4,66 (s, 2H), 3,89 (s, 3H), 2,38 (s, 3H). MS: 260 $[M+H]^+$.

Hợp chất RR: 8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Thêm bằng cách nhỏ giọt phức chất boran-dimetylsulfit (28,0g, 35,0mL, 369mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa axit 5-clo-2-metylbenzoic (20,0g, 117mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran khan (200mL), trong 1 giờ, đủ chậm để duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. quan sát sự thoát khí, và đôi khi có kết tủa. Sau khi kết thúc việc thêm, loại bỏ bể làm lạnh và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cẩn thận thêm metanol (50mL) để dập tắt hỗn hợp phản ứng. Cô dung dịch đến khô, và phân đoạn cạn giữa ete (200mL) và nước natri bicacbonat bão hòa. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối (200mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô thu được etyl 2-(benzyloxy)-4-hydroxy-6-metylnicotinat (hợp chất LL, 18,4g, hiệu suất 100%) dưới dạng dầu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,36 (d, J=2,08 Hz, 1H), 7,13 - 7,19 (m, 1H), 7,04 - 7,11 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,12 (s, 1H).

Làm lạnh dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-4-hydroxy-6-metylnicotinat (hợp chất LL, 18,0g, 115mmol) trong toluen khan (300mL) đến nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Thêm bằng cách nhỏ giọt thionyl clorua (21,3g, 179mmol), đủ chậm để duy trì nhiệt độ bên trong dưới 10°C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ này trong 30 phút, tiếp theo loại bỏ bể làm lạnh và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Cô dung dịch này để loại bỏ chất dễ bay hơi, và phân đoạn cạn giữa etyl axetat (200mL) và natri bicacbonat (200mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước muối (200mL), làm khô trên natri sulfat, và cô

thu được 4-clo-2-(clometyl)-1-metylbenzen (**Cpdm**, 17,5g, hiệu suất 87%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,33 (d, $J=2,20$ Hz, 1H), 7,20 - 7,25 (m, 1H), 7,14 (d, $J=8,07$ Hz, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Thêm từng phần natri xyanua rắn (5,88g, 120mmol) vào dung dịch chứa 4-clo-2-(clometyl)-1-metylbenzen (**Cpdm**, 17,5g, 100mmol) trong DMSO (200,0mL) và nước (50,0mL). Phản ứng này có tỏa nhiệt nhẹ, và nhiệt độ bên trong của hỗn hợp phản ứng này tăng đến 43°C . Khuấy tiếp trong một giờ. Phân đoạn hỗn hợp phản ứng này giữa etyl axetat (300mL) và nước (300mL). Rửa pha hữu cơ bằng natri bicacbonat (300mL) và nước muối (300mL), làm khô trên natri sulfat, và cô thu được 2-(5-clo-2-metylphenyl)axetonitril (hợp chất **NN**, 16,1g, hiệu suất 97%) dưới dạng dầu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J=1,96$ Hz, 1H), 7,21 - 7,26 (m, 1H), 7,13 - 7,17 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Thêm bằng cách nhỏ giọt phức chất boran dimetylsulfit (22,3g, 293mmol, 26,0mL) vào dung dịch chứa 2-(5-clo-2-metylphenyl)axetonitril (hợp chất **NN**, 16,0g, 96,6mmol) trong 2-metyl tetrahydrofuran (150mL), gây thoát khí. Sau khi kết thúc việc thêm, gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp trong 5 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, thêm metanol để dập tắt hỗn hợp phản ứng cho đến khi không còn bọt. Cô dung dịch đến khô. Hòa tan cặn trong metanol và xử lý bằng dung dịch HCl 4M/dioxan (100mL) để phá vỡ phức chất boron. Cô dung dịch đến khô. Hòa tan cặn rắn màu trắng trong lượng metanol tối thiểu (~20mL), thêm etyl axetat (~200mL), và khuấy mạnh hỗn hợp cho đến khi tạo bột nhão đặc. Gom các chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng etyl axetat, và làm khô thu được 2-(5-clo-2-metylphenyl)etan-1-amin hydroclorua (hợp chất **OO**, 9,5g, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,24 (br, s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,20 (d, $J=1,34$ Hz, 2H), 2,84 - 3,02 (m, 4H), 2,27 (s, 3H). MS: 170 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

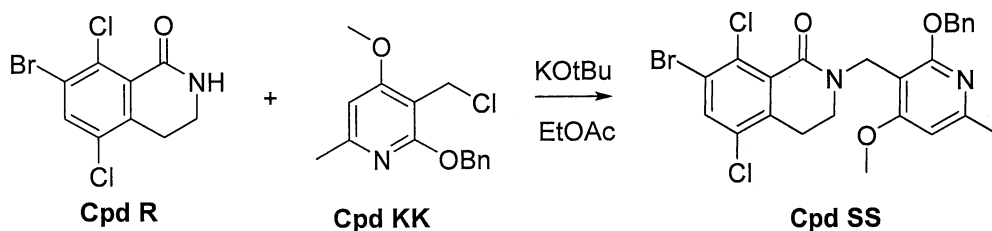
Khuấy dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 2-(5-clo-2-metylphenyl)etanamin hydroclorua (hợp chất **OO**, 8,41g, 40,8mmol) trong DMF (200mL) với trietylamin (10,3g, 102mmol) trong 10 phút, tiếp theo thêm từng phần 4-nitrophenyl clorofomat (8,14g, 38,8mmol). Bột nhão đặc được tạo ra, và hỗn hợp phản ứng này trở thành màu vàng nhạt. Tiếp tục khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Phân đoạn hỗn hợp phản ứng này giữa etyl axetat (300mL) và nước (300mL). Rửa pha hữu cơ bằng nước (200mL), natri cacbonat 10% (200mL), và nước muối (200mL), tiếp theo làm khô trên natri

sulfat, và cô thu được 4-nitrophenyl (5-clo-2-metylphenetyl)carbammat (hợp chất **PP**, 9,94g, hiệu suất 73%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,18 - 8,29 (m, 2H), 7,24 - 7,32 (m, 2H), 7,11 - 7,17 (m, 3H), 5,28 (br, s., 1H), 3,45 - 3,53 (m, 2H), 2,85 - 2,92 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

Xử lý huyền phù đã làm lạnh (0°C) chứa 4-nitrophenyl (5-clo-2-metylphenetyl)carbammat (hợp chất **PP**, 9,94g, 29,7mmol) trong 1,2-dicloetan khan (120mL) bằng axit triflometylsulfonic mới mở (45,8g, 305mmol, 27,0mL), và khuấy tiếp ở 0°C trong 30 phút. Tiếp theo gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến 70°C trong 3 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cẩn thận rót hỗn hợp phản ứng vào nước đá (200mL), và khuấy cho đến khi đá tan hết. Chiết hỗn hợp hai pha này bằng diclometan (2 x 200mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng natri cacbonat 2M (200mL). Chiết lại pha nước bằng diclometan (200mL). Thu gom các phần chiết diclometan, làm khô trên natri sulfat, và cô thu được 8-clo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **QQ**, 4,17g, hiệu suất 72%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,15 - 7,22 (m, 1H), 7,08 (d, $J=13,69$ Hz, 1H), 6,46 (br, s., 1H), 3,43 - 3,51 (m, 2H), 2,88 (t, $J=6,17$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H). MS: 196 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

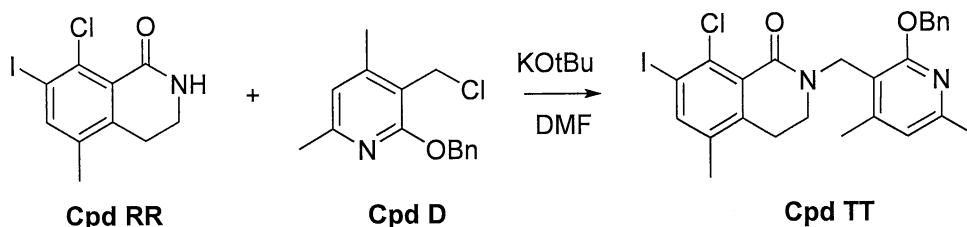
Làm lạnh bình chứa 8-clo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **QQ**, 6,0g, 30,7mmol) trong bể nước đá. Thêm axit sulfuric đặc (125,0mL), và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 30 phút. Thêm từng phần N-iodosuxinimit (20,7g, 92,0mmol) dưới dạng chất rắn, và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 3 giờ. Cẩn thận rót dung dịch này vào nước đá (300mL), gây kết tủa. Chiết huyền phù thu được bằng etyl axetat (300mL). Cả pha hữu cơ lẫn pha nước đều chứa kết tủa. Rửa pha hữu cơ bằng $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 10% (300mL) để loại bỏ iodin dư, và chiết lớp nước bằng etyl axetat (200mL). Làm khô các pha hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat và cô đến khô. Khuấy cặn rắn trong metanol (100mL). Gom các chất không tan bằng cách lọc, và Tạo huyền phù đặc đối với phần kết tủa (~14g chất rắn màu trắng) trong cacbon disulfit (100mL). Gom các chất rắn bằng cách lọc, rửa bằng cacbon disulfit, và làm khô trong chân không thu được 8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **RR**, 8,57g, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,15 (br, s., 1H), 7,94 (s, 1H), 3,26 (td, $J=6,17, 4,03$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,22 (s, 3H). MS; 321 $[\text{M}=\text{H}]^+$.

Hợp chất SS: 2-((2-(benzyloxy)-4-methoxy-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Xử lý huyền phù ở nhiệt độ trong phòng chứa 7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **R**, 14,9g, 50,4mmol) trong etyl axetat (300mL) bằng kali tert-butoxit (dung dịch 1,0M trong THF, 65,5mL, 65,5mmol), gây hòa tan chất rắn. Sau một vài phút, bắt đầu xuất hiện kết tủa. Thêm 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-metoxxy-6-metylpyridin (hợp chất **KK**, 14,0g, 50,4mmol) vào dung dịch, và gia nhiệt huyền phù thu được ở 75°C trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, rửa hỗn hợp thu được bằng nước (2x) và nước NaCl bão hòa, cô, và kết tinh cạn từ etyl axetat, thu được 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxxy-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **SS**, 21,96g, hiệu suất 81%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,05 (s, 1H), 7,34-7,40 (m, 2H), 7,18-7,25 (m, 3H), 6,70 (s, 1H), 5,36 (s, 2H), 4,68 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,16 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,71 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,38 (s, 3H). MS: 535, 537 [M+H]⁺.

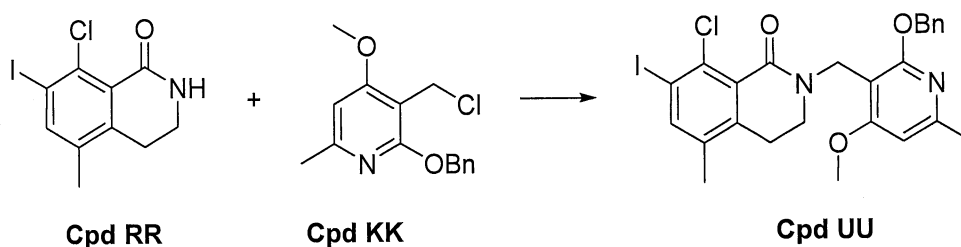
Hợp chất TT: 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Thêm từng phần chất rắn kali *tert*-butoxit (796mg, 7,09mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **RR**, 1,52g, 4,73mmol) trong DMF khan (20mL). Tiếp tục khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4,6-dimetylpyridin (hợp chất **D**, 1,18g, 4,49mmol) trong DMF khan (5mL). Sau khi khuấy trong 20 phút nữa ở 0°C, rót hỗn hợp này vào nước đá (50mL) và chiết bằng etyl

axetat (4 x 50mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (4 x 50mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô (~2,4g chất rắn màu vàng) bằng sắc ký silicagel, giải hấp bằng 5/1 ete dầu hỏa/etyl axetat, thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **TT**, 1,7g, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,76 (s, 1H), 7,45 (d, $J=7,2$ Hz, 2H), 7,36-7,30 (m, 3H), 6,62 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,24 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 2,50 (t, $J = 6$ Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: 547 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Hợp chất UU: 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Thêm từng phần chất rắn kali *tert*-butoxit (1,68g, 14,9mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **RR**, 3,2g, 9,95mmol) trong DMF khan (50mL). Tiếp tục khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa 2-(benzyloxy)-3-(clometyl)-4-metoxi-6-methylpyridin (hợp chất **KK**, 2,63g, 14,9mmol) trong DMF khan (50mL). Sau khi khuấy trong 30 phút nữa ở 0°C , rót hỗn hợp này vào nước đá (100mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 100mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (4 x 100mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, và cô. Tinh chế sản phẩm thô (~5g chất rắn màu vàng) bằng sắc ký silicagel, giải hấp bằng 20-50% etyl axetat trong ete dầu hỏa. Hòa tan sản phẩm thu được trong diclometan (10mL), thêm vào ete dầu hỏa (30mL) và khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi tạo kết tủa (30 phút). Gom kết tủa bằng cách lọc và làm khô thành chất rắn màu trắng. TLC của kết tủa vẫn cho thấy lẫn tạp chất, nên nó cần được tinh chế lại bằng sắc ký silicagel, giải hấp bằng 0-10% metanol trong diclometan, thu được 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-methylpyridin-3-yl)methyl)-8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **UU**, 2,8g, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,75 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 2H), 6,38 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 4,87 (s, 2H),

3,83 (s, 3H), 3,14 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,50 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,13 (s, 3H). MS: 563 [M+H]⁺.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Phương pháp chung và các ví dụ đại diện

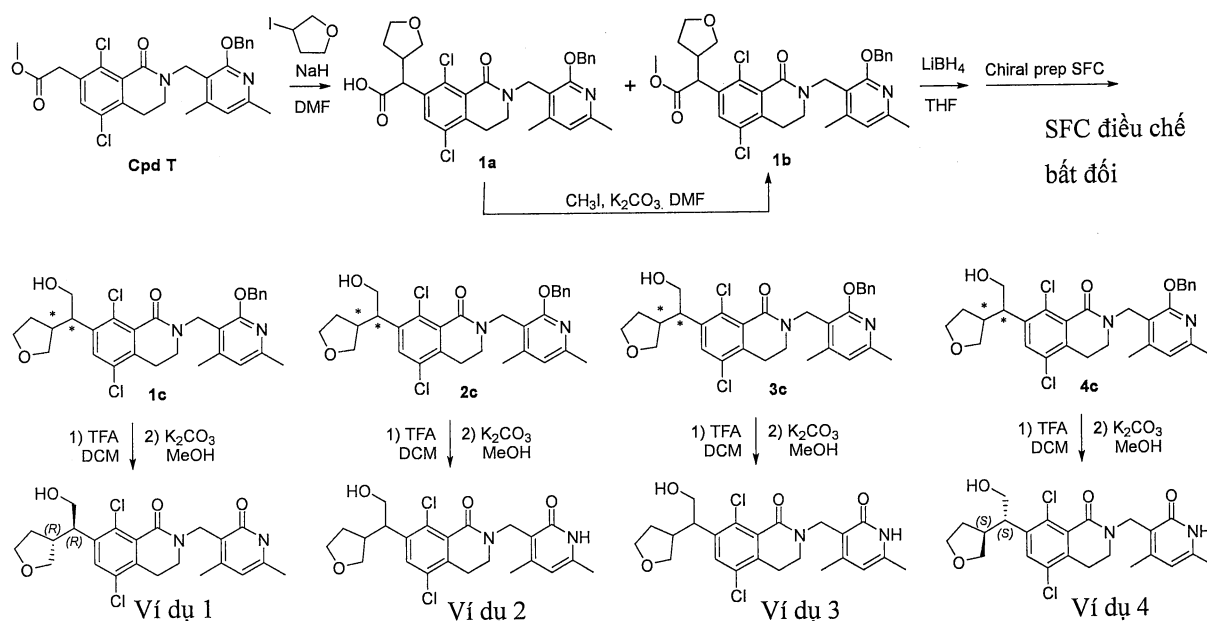
Phương pháp A

Ví dụ 1: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1R)-2-hydroxy-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 2: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1R*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 3: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1S*)-2-hydroxy-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 4: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1S)-2-hydroxy-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Xử lý dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat (hợp chất T, 800mg, 0,487mmol) trong N,N-dimethylformamit khan (70mL) bằng natri hydrua (phân tán 60% trọng lượng trong dầu khoáng, 125mg, 3,12mmol), tiếp theo khuấy ở 10°C trong 15 phút. Lại làm lạnh hỗn hợp thu được đến 0°C và thêm 3-iodotetrahydrofuran (463mg, 2,34mmol). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ, thêm axit axetic băng (2 giọt) và nước (10mL), và chiết hỗn hợp thu được bằng

ethyl axetat (3 x 20mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (10mL), làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, Ete dầu hỏa/EtOAc = 5:1~1:1) thu được 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)axit axetic (**1a**, 500mg, 56,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng; và methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)axetat (**1b**, 150mg, 16,5%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

Khuấy dung dịch chứa axit 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)axetic (**1a**, 650mg, 1,14mmol), kali cacbonat (315mg, 2,28mmol), và iodometan (324mg, 2,28mmol) trong N,N-dimetylformamit (8mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (20mL) và ethyl axetat (50mL). Tách lớp hữu cơ và chiết lớp nước bằng ethyl axetat (2 x 15mL). Thu gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (3 x 10mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô, tinh chế chất này bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc = 1:1) thu được methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)axetat (**1b** 600mg, 90,1%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thêm từng phần lithi bohryua (28mg, 1,29mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-3-yl)axetat (**1b**, 250mg, 0,428mmol) trong tetrahydrofuran khan (25mL). Gia nhiệt hỗn hợp thu được ở 60°C trong 2 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước (5mL) và tiếp theo chiết bằng ethyl axetat (3 x 15mL). Thu gom các lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối (5mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô trong chân không thu được sản phẩm thô, tinh chế chất này bằng TLC điều chế (Ete dầu hỏa/EtOAc = 1:1) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-yl)etyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hỗn hợp gồm 4 các chất đồng phân lập thể, 160mg, 67,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân giải mẽ đã thu gom (tổng 500 mg) của hỗn hợp đồng phân lập thể này bằng SFC điều chế không đối xứng (Chiralpak AD, 250x30mm I.D., 5µm, pha động 35% EtOH NH₃ H₂O, lưu tốc 50mL/phút) thu được các các chất đồng phân riêng biệt **1c** (đỉnh một, 80mg, 15,9%), **2c** (đỉnh hai, 90mg,

17,9%), **3c** (đỉnh ba, 110mg, 21,9%) và **4c** (đỉnh bốn, 100mg, 19,9%) dưới dạng các chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định ở giai đoạn này.

Khuấy dung dịch chứa 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on chất đồng phân lập thể **1c** (80mg, 0,144mmol) trong diclometan (3mL) và axit trifloaxetic (3mL) ở 35°C trong 5 giờ, và tiếp theo cho bay hơi đến khô. Cho cạn hấp thụ trong metanol (10mL), làm lạnh đến 10°C, và thêm kali cacbonat (99,5mg, 0,720mmol). Sau khi khuấy trong 30 phút ở 10°C, lọc hỗn hợp phản ứng, và rửa đệm lọc bằng diclometan/metanol (10:1, 10mL). Cô phần lọc trong chân không và tinh chế cạn bằng TLC điều chế (CH₂Cl₂/MeOH = 10:1, R_f = 0,4 trong CH₂Cl₂/MeOH = 10:1) thu được **Ví dụ 1** (38mg, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bằng quy trình này, chất đồng phân lập thể **2c** (90mg, 0,162mmol) tạo ra **Ví dụ 2** (44mg, 59%); chất đồng phân lập thể **3c** (110mg, 0,198mmol) tạo ra **Ví dụ 3** (61mg, 66%); và chất đồng phân lập thể **4c** (100mg, 0,18mmol) tạo ra **Ví dụ 4** (35mg, 41%); đều dưới dạng chất rắn màu trắng.

Cấu trúc tinh thể tia X phân tử nhỏ của **Ví dụ 4** cho thấy nó có hóa học lập thể tuyệt đối (S,S). Hóa học lập thể tuyệt đối (R,R) là bởi **Ví dụ 1** do phổ ¹H NMR của nó giống hệt phổ của **Ví dụ 4**. Các phổ ¹H NMR của **Ví dụ 2** và **Ví dụ 3** là giống hệt nhau, và khác biệt rõ rệt với phổ của **Ví dụ 4**, chứng tỏ chúng là các chất đồng phân lập thể (R,S) và (S,R), mặc dù cấu hình tuyệt đối của mỗi chất không được xác định.

Ví dụ 1: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R)-2-hydroxy-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hóa học lập thể tuyệt đối được gán trên cơ sở cấu trúc tinh thể của hợp chất đồng phân đối ảnh). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,81-3,80 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 1H). MS: 465 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 95,66% ee/de; thời gian lưu giữ: 6,867 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: etanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút; bước sóng 220 nm.

Ví dụ 2: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-

on (hóa học lập thể tương đối đã biết, hóa học lập thể tuyệt đối không xác định được). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,51-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H). MS: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phân tích không đối xứng: 98,70% ee/de; thời gian lưu giữ: 7,309 phút; cột: Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4,6mm I.D., 3 μm ; pha động: ethanol (0,05% DEA) trong CO_2 từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút; bước sóng 220 nm.

Ví dụ 3: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1S*)-2-hydroxy-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hóa học lập thể tương đối đã biết, hóa học lập thể tuyệt đối không xác định được). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H). MS: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phân tích không đối xứng: 96,48% ee/de; thời gian lưu giữ: 8,021 phút; cột: Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4,6mm I.D., 3 μm ; pha động: ethanol (0,05% DEA) trong CO_2 từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút; bước sóng 220 nm.

Ví dụ 4: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1S)-2-hydroxy-1-[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hóa học lập thể tuyệt đối xác định được bằng cấu trúc tinh thể tia X). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,64 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 2H), 3,32-3,19 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H). MS: 465 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phân tích không đối xứng: 99,18% ee/de; thời gian lưu giữ: 8,429 phút; cột: Chiralpak AD-3 150 $\times$ 4,6mm I.D., 3 μm ; pha động: ethanol (0,05% DEA) trong CO_2 từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút; bước sóng 220 nm.

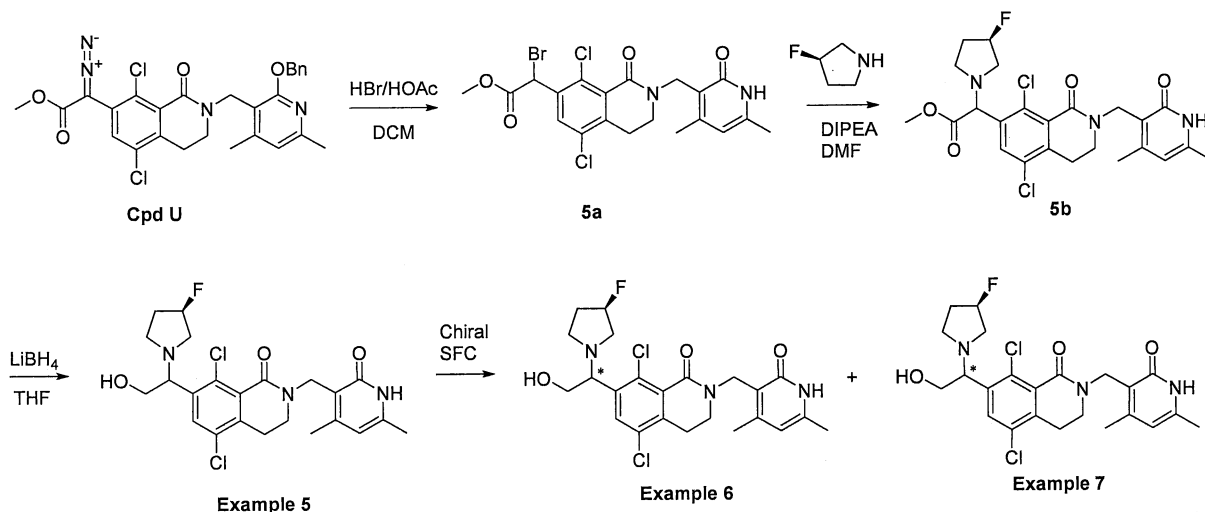
Phương pháp B

Ví dụ 5: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Ví dụ 6: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1S)-1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

chất đồng phân A

**Ví dụ 7: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-
{(1ξ)-1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on
chất đồng phân B**



Thêm HBr (800uL, 4,42mmol, 33% trọng lượng trong HOAc) vào dung dịch đã làm lạnh bằng bể nước đá chứa metyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-diazoaxetat (hợp chất U, 800mg, 1,48mmol) trong diclometan khan (10mL), gây thoát khí. Để dung dịch này ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Cần thận dập tắt hỗn hợp phản ứng này bằng nước natri hydro cacbonat bão hòa, và chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Làm khô các pha hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng cột silicagel với gradien giải hấp 0→10% MeOH/EA thu được raxemic metyl 2-bromo-2-(5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat (**5a**, 655mg, 88%) dưới dạng chất rắn. MS: 501,00/502,05. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,68 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,98 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Khuấy hỗn hợp gồm metyl 2-bromo-2-(5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)axetat (**5a**, 162mg, 0,323mmol), (3R)-3-flopyrolidin hydroclorua (144mg, 1,15mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (0,35mL, 2,01mmol), và *N,N*-dimetylformamit khan (4mL) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Phân đoạn hỗn hợp phản ứng này giữa etyl axetat (20mL) và nước (20mL). Tách pha hữu cơ, rửa tuần tự bằng nước (20mL) và nước muối (20mL), làm khô trên natri sulfat, và cô đến khô thu được sản phẩm thô metyl 2-

(5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)axetat, dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang (**5b**, 162mg, hiệu suất 98%), chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. LCMS:

T=510,15/511,10/512,20.

Hỗn hợp thô gồm metyl 2-(5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-((R)-3-flopyrolidin-1-yl)axetat chất đồng phân không đối quang (**5b**, 152mg, 0,298mmol) trong tetrahydrofuran khan (4,0mL) was xử lý bằng lithi bohydrua (2,0 M dung dịch trong THF, 0,45mL, 0,90mmol) tiếp theo thêm vài giọt metanol. Lặp lại quy trình thêm 4 lần, tiếp theo dập tắt phản ứng bằng NH₄Cl 2M (20mL) và chiết bằng etyl axetat (2 x 20mL). Làm khô các pha hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang tại benzylic cacbon (**Ví dụ 5**, 32,2mg, hiệu suất 22% qua hai bước). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11,66 (br, s, 1H), 7,80 (d, J=3,67 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,15 - 5,43 (m, 1H), 4,85 (br, s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 2H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,71 - 2,90 (m, 2H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 1,87 - 2,08 (m, 1H). MS: 482 [M+H]⁺.

Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang của 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 5**, 20,0mg, 0,0415mmol) được tách bằng SFC điều chế không đối xứng trên cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u, giải hấp bằng 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút, thu được, sau khi làm đông khô nhanh, **Ví dụ 6** (Đỉnh 1, thời gian lưu giữ 1,18 phút, 5,65mg, 28%) và **Ví dụ 7** (Đỉnh 2, thời gian lưu giữ 1,42 phút, 6,23mg, 31%). Cấu hình tuyệt đối của benzylic cacbon trong mỗi chất đồng phân không được xác định.

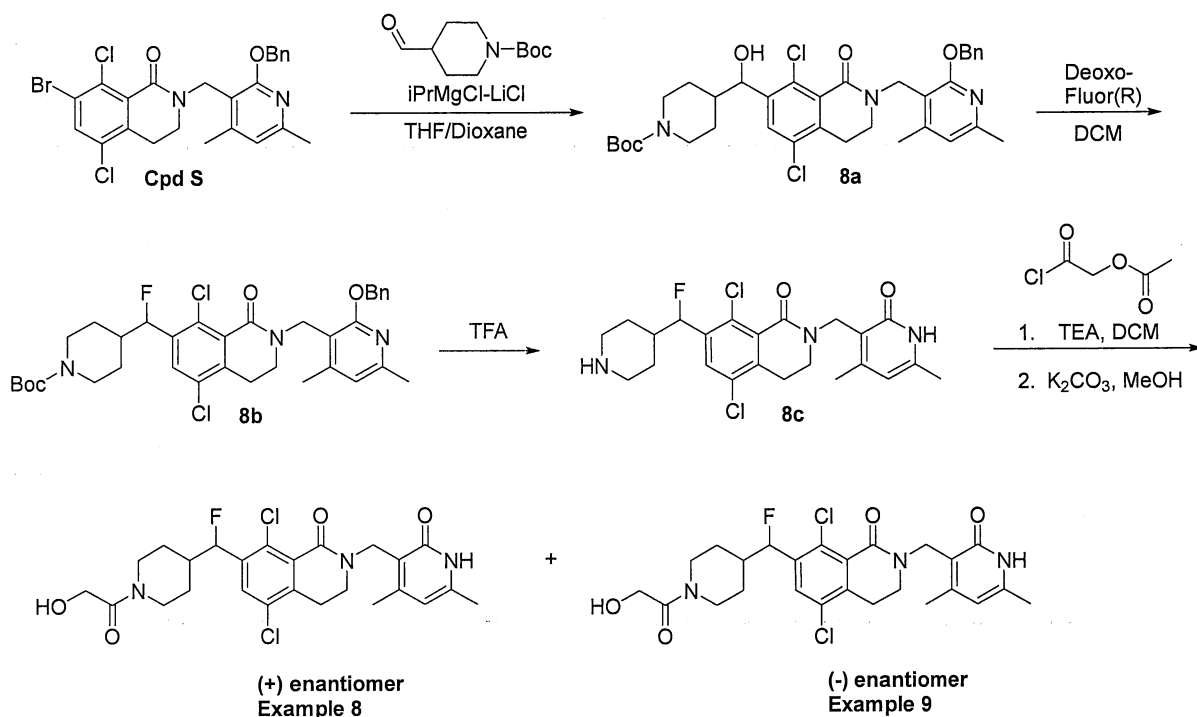
Ví dụ 6: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1S)-1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A. MS: 482 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: ~88% de, [α]_D = +62,1° (c 0,01 MeOH)

Ví dụ 7: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-
{(1ξ)-1-[(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on –
chất đồng phân **B**. MS: 482 $[M+H]^+$. Phân tích không đối xứng: ~98% de; $[\alpha]_D = -$
58,9° (c 0,01 MeOH)

Phương pháp C

Ví dụ 8: (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-
{flo[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 9: (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-
{flo[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Thêm $i\text{PrMgCl-LiCl}$ (1,3 M trong THF, 0,850mL, 1,10mmol) vào dung dịch 2-
{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-
dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **S**, 311,0mg, 0,598mmol) trong tetrahydrofuran
(5,0mL) và 1,4-dioxan (0,5mL) ở -40°C (trong bể axetonitril/băng khô) và khuấy hỗn
hợp phản ứng này trong 1 giờ. Tiếp theo, thêm N-Boc-4-formylpiperidin (0,242g,
1,14mmol), và làm ấm bình đến 0°C trong bể nước đá. Sau 1 giờ ở 0°C , dập tắt dung
dịch bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng MTBE. Cô lớp MTBE, và tinh chế dầu
thu được trên silicagel (Isco RediSepRf, 12g, gradien 10-70% etyl axetat trong heptan)
thu được raxemic tert-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-

diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (**8a**, 0,229g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,18-7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,04 (d, $J=5,14$ Hz, 1H), 4,83 (d, $J=1,96$ Hz, 2H), 4,08 (d, $J=12,72$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J=6,11$ Hz, 2H), 2,53-2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,32-1,62 (m, 13H); MS 654, 656 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Thêm Deoxo-FluorTM (50% trong THF, 0,165mL, 0,39mmol) vào dung dịch chứa raxemic tert-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (**8a**, 88mg, 0,13mmol) trong diclometan (4mL) đã làm lạnh trong bể băng khô/axeton. Sau khi khuấy ở -78°C trong 5 phút, loại bỏ bể làm lạnh và khuấy hỗn hợp trong 5 phút. Dập tắt phản ứng bằng cách thêm nước NaHCO_3 bão hòa, tách các lớp, và cô lớp diclometan. Tinh chế dầu thu được trên silicagel (Biotage SNAP, HP-Sil, 10g, gradien 0-40% etyl axetat trong heptan) thu được raxemic tert-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)flomethyl)piperidin-1-carboxylat (**8b**, 0,075g, 85%) dưới dạng chất rắn nhớt màu trắng. MS: 656, 658 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Gia nhiệt dung dịch chứa raxemic tert-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)flomethyl)piperidin-1-carboxylat (**8b**, 0,075g, 0,11mmol) trong axit trifloaxetic (5,0mL) đến 50°C trong 1 giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng heptan và cô trong chân không. Hòa tan cặn trong ethanol và lại cô. Làm khô chất rắn màu trắng thu được trong chân không thu được raxemic thô 5,8-diclo-2-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-7-(flo(piperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**8c** 0,085g) dưới dạng muối TFA. MS 466, 468 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Hòa tan chất này trong diclometan (5mL) và làm lạnh đến 0°C . Thêm triethylamin (0,060mL, 0,43mmol) và tiếp theo 2-axetoxaxetyl clorua (0,017mL, 0,16mmol), khuấy hỗn hợp này trong 30 phút, và tiếp theo thêm vài giọt metanol để dập tắt chất phản ứng dư. Cô dung dịch trong chân không, và hòa tan cặn trong metanol (5mL) và xử lý bằng kali cacbonat (0,100g, 0,724mmol). Sau 4 giờ ở nhiệt độ trong phòng, lọc hỗn hợp phản ứng, cô, và tinh chế bằng SFC điều chế không đối xứng (cột OJ-H, 21 x 250mm, 32mL MeOH: 8mL CO_2 , 100 bar, 40mL/phút) thu được các chất đồng phân đối ảnh riêng biệt Ví dụ

8 (đỉnh 1, 9,6mg, 15%) và **Ví dụ 9** (đỉnh 2, 8,1mg, 13%) dưới dạng các chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định, song thu được các số đo quay quang.

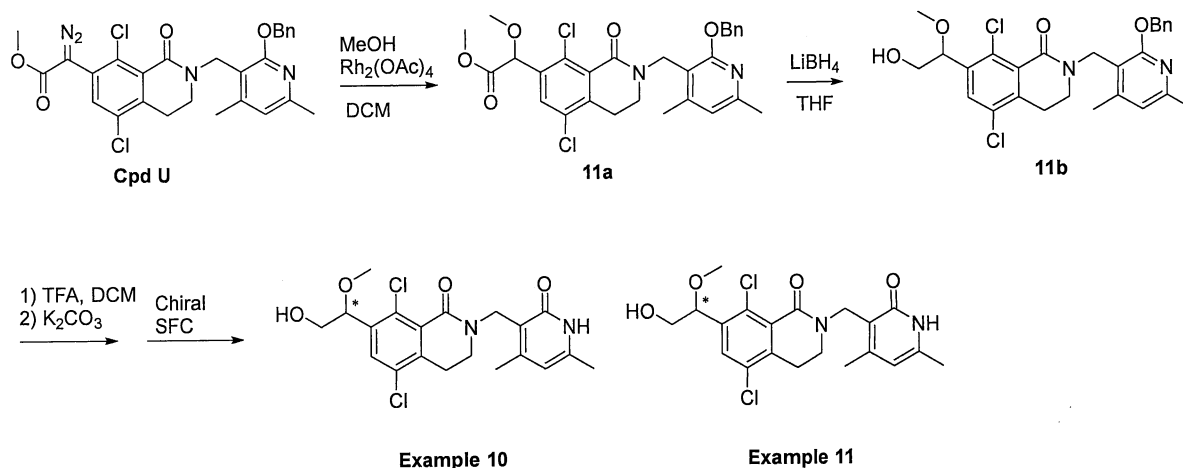
Ví dụ 8: (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{flo[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on. MS 524, 526 $[M+H]^+$. Quay quang: $[\alpha]_D = +9,9^\circ$ (c, 0,1, DMSO). Phân tích không đối xứng: >99% ee; Thời gian lưu giữ 8,13 phút trên cột Lux Cellulose-2 4,6 x 100mm 3u, 60% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút.

Ví dụ 9: (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{flo[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on. ^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 11,55 (s, 1H), 7,58 (d, $J=4,95$ Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,72 - 5,84 (m, 1H), 4,55 (q, $J=13,75$ Hz, 2H), 4,46 (br, s, 1H), 4,30 - 4,42 (m, 1H), 4,05 - 4,13 (m, 1H), 3,97 - 4,04 (m, 1H), 3,69 (t, $J=13,39$ Hz, 1H), 3,45 (t, $J=5,78$ Hz, 2H), 2,80 - 2,98 (m, 3H), 2,20 (d, $J=18,71$ Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,61 (br, s, 1H), 1,46 (br, s, 1H), 1,34 - 1,42 (m, 1H), 1,23 (s, 5H); MS 524, 526 $[M+H]^+$. Quay quang: $[\alpha]_D = -6,5^\circ$ (c, 0,1, DMSO). Phân tích không đối xứng: ~95% ee; Thời gian lưu giữ 10,29 phút trên cột Lux Cellulose-2 4,6 x 100mm 3u, 60% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút.

Phương pháp D

Ví dụ 10: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxyletyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A

Ví dụ 11: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxyletyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B



Example 10

Example 11

Thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch chứa methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-diazoaxetat (hợp chất **U**, 150mg, 0,278mmol) trong diclometan (5mL) vào dung dịch đã khuấy chứa metanol khan (12mg, 0,36mmol) và dirodi tetraaxetat (1,2mg, 0,0028mmol) trong diclometan (5mL) trong 60 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau khi thêm, gia nhiệt hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong 18 giờ. Cô hỗn hợp thu được và tinh chế bằng sắc ký nhanh (giải hấp bằng ete dầu hỏa/EtOAc=10:1, $R_f \sim 0,3$) thu được raxemic methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-metoxyaxetat (**11a**, 100mg, 66%) dưới dạng dầu màu nâu.

Thêm từng phần chất rắn lithi bohydrua (12mg, 0,55mmol) vào dung dịch đã khuấy chứa raxemic methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-metoxyaxetat (**11a**, 100mg, 0,184mmol) trong tetrahydrofuran khan (10mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này ở 60°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước (15mL) và chiết bằng etyl axetat (3 x 15mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước NaCl bão hòa (15mL), làm khô trên natri sulfat, lọc và cô thu được sản phẩm thô (91 mg). Tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (giải hấp bằng ete dầu hỏa/EtOAc = 1:1) thu được raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(2-hydroxy-1-metoxetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**11b**, 60mg, 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Khuấy dung dịch chứa raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(2-hydroxy-1-metoxetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**11b** 60mg, 0,12mmol) trong diclometan (2mL) và axit trifloaxetic (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phân tích bằng LC-MS cho thấy khử bảo vệ hoàn toàn nhóm benzyloxy, song vẫn còn este trifloaxetat nhất định ở pyridon oxy, nên cô hỗn hợp thu được và tiếp theo thêm metanol (10mL) và kali cacbonat (80,9mg, 0,585mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, tại thời điểm này phân tích bằng LC-MS cho thấy khử bảo vệ hoàn toàn TFA-este. Lọc hỗn hợp thu được, rửa chất rắn đã gom bằng DCM/MeOH (10:1, 10mL) và cô phần lọc. Tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh (giải hấp bằng DCM/MeOH = 10:1, $R_f \sim 0,6$) thu được a raxemic 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(2-

hydroxy-1-metoxyletyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (37mg, 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Tách mở đã thu gom của racemic 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxyletyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (total 100mg, 0,235mmol) bằng SFC không đối xứng trên cột Chiralpak IC 250mm x 30mm, 10 μ m, giải hấp bằng 50% EtOH / NH₄OH ở lưu tốc 70mL/phút. Sau khi làm đông khô nhanh, thu được **Ví dụ 10** (đỉnh 1, 33mg, 33%) và **Ví dụ 11** (đỉnh 2, 35mg, 35%) dưới dạng các chất rắn màu trắng nhạt. Hóa học lập thể tuyệt đối đối với mỗi chất đồng phân không được xác định.

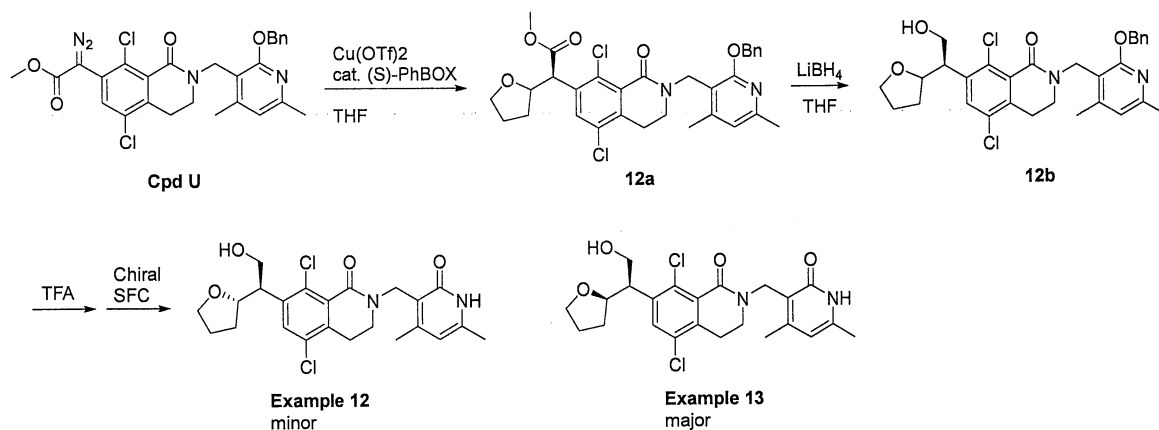
Ví dụ 10: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxyletyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,23 (br, s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS: 425 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 100% ee, thời gian lưu giữ 7,717 phút, cột: Chiralpak IC-3 150 x 4,6mm I.D., 3 μ m; pha động: 40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,35mL/phút.

Ví dụ 11: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxyletyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,15 (br, s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H). MS: 425 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 100% ee, thời gian lưu giữ 11,063 phút, cột: Chiralpak IC-3 150 x 4,6mm I.D., 3 μ m; pha động: 40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,35mL/phút.

Phương pháp E

Ví dụ 12: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-
{(1R)-2-hydroxy-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 13: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-
{(1R)-2-hydroxy-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Thêm dung dịch chứa đồng (II) triflat (120mg, 0,332mmol) và (S)-(-)-2,2'-isopropyliden-bis(4-phenyl-2-oxazolin) (130mg, 0,389mmol) trong tetrahydrofuran khan (4mL) vào dung dịch methyl 2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-dichloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-diazoacetat (hợp chất U, 1,78g, 3,29mmol) trong tetrahydrofuran khan (20mL). Gia nhiệt hồi lưu dung dịch thu được qua đêm trong bể dầu 80°C. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, cô hỗn hợp phản ứng thu được đến khô và tinh chế bằng cột silicagel với gradien giải hấp 0→40% EA/HEP thu được hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang với hình học (S) tại benzylic cacbon (gán hóa học lập thể tương tự như Jiménez-Osés, G. et al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5851-5857), methyl (2S)-2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-dichloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetat (**12a**, 333mg, 17%). MS: 583,10/584,20 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (d, J=2,20 Hz, 1H), 7,45 (d, J=7,58 Hz, 2H), 7,30 - 7,39 (m, 3H), 6,64 (s, 1H), 5,45 (s, 2H), 4,80 - 4,92 (m, 2H), 4,41 - 4,59 (m, 1H), 3,79 - 4,02 (m, 1H), 3,72 - 3,80 (m, 1H), 3,70 (d, J=5,01 Hz, 3H), 3,23 - 3,31 (m, 2H), 2,69 - 2,76 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,34 (d, J=3,79 Hz, 3H), 1,93 - 2,18 (m, 1H), 1,80 - 1,94 (m, 2H), 1,55 - 1,80 (m, 2H).

[Trong các điều kiện tương tự, việc sử dụng phối tử đồng phân đối ảnh (R)-(-)-2,2'-isopropyliden-bis(4-phenyl-2-oxazolin) tạo ra hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang với hình học (R) tại vị trí benzylic, methyl (2R)-2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-dichloro-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetat.]

Thêm lithi bohydrua (2,0 M dung dịch trong THF, 1,0mL, 2,0mmol) vào dung dịch chứa methyl (2S)-2-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-dichloro-1-

oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-2-(tetrahydrofuran-2-yl)axetat (**12a** 333mg, 0,571mmol) trong tetrahydrofuran khan (10mL), tiếp theo thêm vài giọt metanol. Khí thoát ra. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp theo dập tắt bằng 10mL NH₄Cl 2M, pha loãng bằng nước, và chiết bằng ete (3 x 50mL). Làm khô các pha hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, cô đến khô, thu được sản phẩm thô 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-((1R)-2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-2-yl)etyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**12b**, 280mg, 88%), dưới dạng hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang với hình học (*R*) tại benzylic cacbon. Hỗn hợp này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: 555,20/557,20.

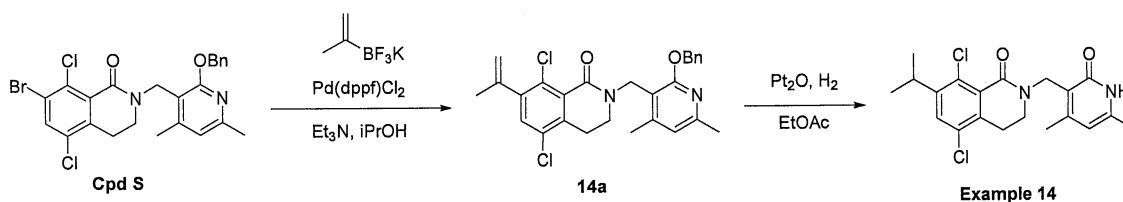
Khuấy dung dịch chứa hỗn hợp thô gồm chất đồng phân không đối quang, 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-((1R)-2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-2-yl)etyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**12b**, 280mg, 0,504mmol) trong axit trifloaxetic (8mL) ở 50°C trong 1 giờ. Sau khi loại bỏ axit trifloaxetic dư, hòa tan cặn trong metanol (10mL) và xử lý bằng NaOH 4M trong 30 phút ở 50°C. Phân đoạn hỗn hợp phản ứng này giữa etyl axetat (50mL) và nước (50mL). Tách pha hữu cơ. Axit hóa pha nước đến độ pH ~2-3, và chiết bằng etyl axetat (2 x 50mL). Làm khô các pha hữu cơ đã thu gom trên natri sulfat, cô đến khô, và tinh chế bằng SFC không đối xứng (cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3μ; giải hấp bằng 5-60% MeOH trong 3 phút, 120 bar, 4mL/phút) thu được các sản phẩm đồng phân lập thể riêng biệt, **Ví dụ 12** (đỉnh 1, 32mg, 14%) và **Ví dụ 13** (đỉnh 2, 77mg, 33%). Hóa học lập thể của các sản phẩm tách được được gán tương tự như Jiménez-Osés, G. et al., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5851-5857.

Ví dụ 12: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1R)-2-hydroxy-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 3H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,72 (m, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 2H), 2,91 - 3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H). MS: 465 {M+H}⁺. Phân tích không đối xứng: 91% ee/de; thời gian lưu giữ 2,91 phút trên cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3μ; giải hấp bằng 5-60% MeOH trong 3 phút, 120 bar, 4mL/phút.

Ví dụ 13: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-((1R)-2-hydroxy-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]etyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,27 (dt, $J=7,86, 6,16$ Hz, 1H), 3,72 - 3,91 (m, 3H), 3,67 (t, $J=6,79$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,95 (t, $J=6,17$ Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,92 (m, 2H), 1,49 - 1,62 (m, 1H). MS: 465 $\{M+H\}^+$. Phân tích không đối xứng: 93% ee/de; thời gian lưu giữ 3,21 phút trên cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3 μ ; giải hấp bằng 5-60% MeOH in 3 phút, 120 bar, 4mL/phút.

Phương pháp F

Ví dụ 14: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on



Gia nhiệt dung dịch chứa 2-[[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl]-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất S, 500mg, 0,961mmol), triethylamin (0,30mL, 2,2mmol), và phức chất [1.1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopaladi(II)-diclometan (24mg, 0,028mmol) trong 2-propanol (15mL) trong nitơ trong ống vi sóng có nắp ở 100°C trong 1 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Sau khi loại bỏ dung môi, chiết sản phẩm thu được trong ete (3 x 10mL) và rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước (2 x), làm khô trên magie sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký nhanh (silicagel, 0 - 60% EtOAc trong heptan) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(prop-1-en-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**14a**, 240mg, 52%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 7,37 (d, $J=6,8$ Hz, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 7,18 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 5,35 (s, 2H), 5,16 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,85 (d, $J=1,5$ Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,20 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,65 (t, $J=6,2$ Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). MS: 481 $[M+H]^+$.

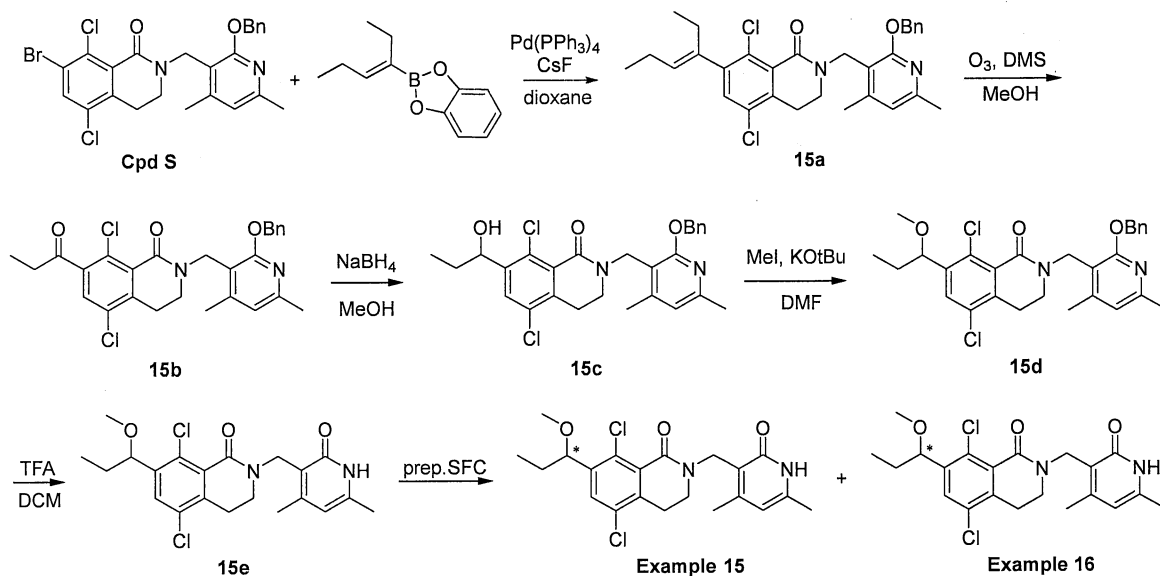
Khuấy dung dịch chứa 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(prop-1-en-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**14a**, 75mg, 0,16mmol) và

platin (IV) oxit (71mg, 0,31mmol) trong etyl axetat (5mL) trong bình cầu hydro trong 2 giờ. Lọc bỏ chất xúc tác và loại bỏ dung môi trong chân không. Tinh chế sản phẩm thô thu được bằng sắc ký chất lưu siêu tới hạn (cột SFC/ZymorSpher HAP 150 x 21,2mm với 8% MeOH @ 100 bar, 58mL/phút) thu được 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(propan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 14** (7mg, 10%), dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (s, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 3,63 (t, $J=6,30$ Hz, 2 H), 3,5 - 3,6 (m, 1 H), 2,90 (t, $J=6,11$ Hz, 2 H), 2,35 (s, 3 H), 2,24 (s, 3 H), 1,24 (d, $J=6,85$ Hz, 6 H). MS: 393 $[\text{M}+\text{H}]$.

Phương pháp G

Ví dụ 15: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-metoxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A

Ví dụ 16 : 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-metoxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B



Loại khí bằng nitơ đối với hỗn hợp gồm este catechol của axit 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất S, 200mg, 0,384mmol), (Z)-3-Hexenyl-3-boronic (155mg, 0,769mmol) và xesi florua (182mg, 1,20mmol) trong dioxan (2mL) và nước (0,4mL) trong 5 phút. Thêm tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (44,4mg, 0,0384mmol), lại loại khí bằng nitơ đối với hỗn hợp thu được, và tiếp theo gia nhiệt đến 100°C trong 4 giờ. Pha loãng hỗn hợp bằng nước (15mL) và chiết bằng EtOAc (3

x 15mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (20mL), làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký cột (silicagel, Ete dầu hỏa/EtOAc=10:1, Rf~0,5) thu được (E)-2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(hex-3-en-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15a**, 150mg, 74,5%) dưới dạng dầu không màu. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J=7,7$ Hz, 2H), 7,37 - 7,34 (m, 3H), 7,19 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 5,28 (t, $J=6,8$ Hz, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,28 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J=6,4$ Hz, 2H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,19 (quint, $J=7,6$ Hz, 2H), 1,04 (t, $J=7,6$ Hz, 3H), 0,89-0,86 (m, 4H).

Sục dòng ozon qua dung dịch đã khuấy chứa (E)-2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(hex-3-en-3-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15a**, 864mg, 1,65mmol) trong metanol (46mL) ở -78°C cho đến khi xuất hiện màu tím nhạt (~10 phút). Sục nitơ vào dung dịch cho đến khi màu tím biến mất, tiếp theo thêm dimethylsulfit (0,4mL), và khuấy dung dịch ở 10°C trong 3 giờ. Cô hỗn hợp phản ứng thu được trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (silicagel, ete dầu hỏa/EtOAc= 6:1, Rf~0,5) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-propionyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15b**, 346mg, 42,1%) dưới dạng dầu màu vàng.

Thêm natri bo hydrua (52,6mg, 1,39mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-propionyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15b**, 346mg, 0,696mmol) trong metanol (20mL), và khuấy tiếp trong 1 giờ ở 10°C . Dập tắt phản ứng bằng NH_4Cl bão hòa (30mL), chiết bằng etyl axetat (3 x 25mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (25mL), làm khô trên natri sulfat, và cô trong chân không. Tinh chế cặn bằng sắc ký cột (silicagel, Ete dầu hỏa/EtOAc=2:1, Rf~0,6), thu được raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(1-hydroxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15c**, 300mg, 86,4%) dưới dạng dầu không màu.

Thêm kali *tert*-butoxit (111mg, 0,985mmol) và iodometan (140mg, 0,985mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (10°C) chứa 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(1-hydroxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15c**, 246mg, 0,493mmol) trong N,N-dimethylformamit (25mL), và khuấy ở 10°C qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng nước (30mL), chiết bằng EtOAc (3 x 35mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (35mL), làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng

sắc ký cột (silicagel, Ete dầu hỏa/EtOAc=5:1), tạo ra raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(1-metoxypopyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15d**, 148mg, 58,5%) dưới dạng dầu màu vàng.

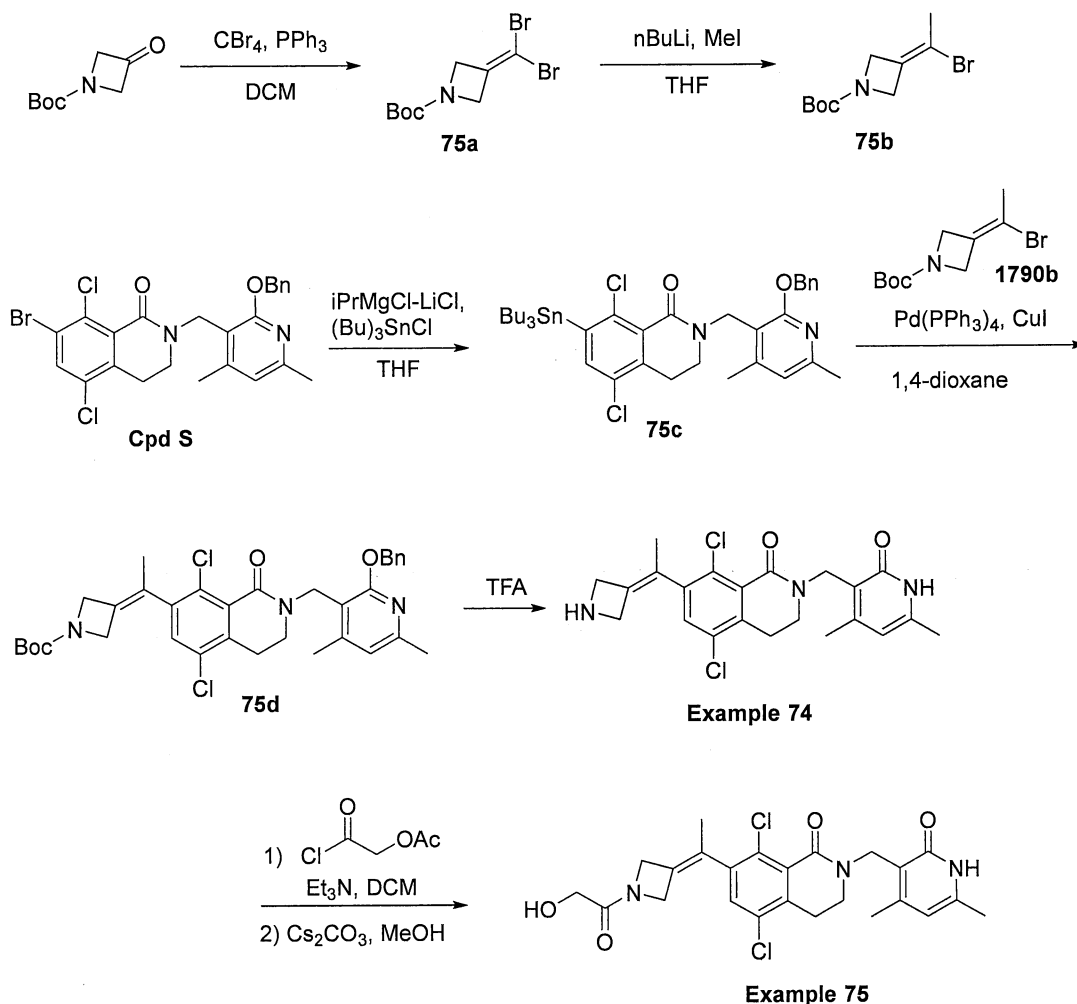
Thêm bằng cách nhỏ giọt axit trifloaxetic (9mL) vào dung dịch đã khuấy chứa 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(1-metoxypopyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15d**, 218mg, 0,423mmol) trong diclometan (9mL) ở 10°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở 25°C qua đêm. Cô hỗn hợp thu được trong chân không và tinh chế cặn bằng sắc ký cột (silicagel, CH₂Cl₂/MeOH=10:1, R_f~0,55) thu được raxemic 5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7-(1-metoxypopyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**15e**, 150mg, 83,8%) dưới dạng dầu màu hồng. Tách hỗn hợp raxemic này bằng SFC điều chế [cột: (AD (250mm*30mm, 5um)), pha động: 25% MeOH NH₃H₂O, Lưu tốc: 50mL/phút, bước sóng: 220 nm, xử lý: làm đông khô nhanh] thu được chất đồng phân A (**Ví dụ 15**, 45,65mg, 31,4%) dưới dạng chất rắn màu trắng và chất đồng phân B (**Ví dụ 16**, 31,8mg, 21,2%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt. Hóa học lập thể tuyệt đối của mỗi chất đồng phân không được xác định.

Ví dụ 15: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-metoxypopyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H), MS: 423 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 100% ee; cột: Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm I.D., 5um; thời gian lưu giữ: 8,04 phút; pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút; bước sóng: 220nm.

Ví dụ 16: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-metoxypopyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H). MS: 423 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 99,6% ee; cột: Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm I.D., 5um; thời gian lưu giữ: 8,34 phút; pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút; bước sóng: 220nm.

Phương pháp H

Ví dụ tham chiếu 75: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yliden]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Làm lạnh dung dịch chứa triphenylphosphine (15,83g, 60,35mmol) trong diclometan khan (16mL) đến 0°C và loại khí bằng cách sục nitơ trong 5 phút. Thêm cacbon tetrabromua (9,98g, 30,1mmol), và khuấy dung dịch thu được ở 0°C trong 5 phút trước khi thêm bằng cách nhỏ giọt bằng ống tiêm dung dịch chứa este *tert*-butyl của axit 3-oxo-azetidin-1-carboxylic (2,52g, 14,7mmol) trong diclometan khan (7mL), trong 1 phút. Sau khi khuấy ở 0°C trong 20 phút, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong 22,5 giờ. Thêm heptan (100mL) và loại bỏ kết tủa tạo ra bằng cách lọc. Cô phần lọc thu được 7,82g chất rắn màu trắng nhạt. Khuấy chất rắn này trong 100mL heptan bằng sóng âm, và tiếp theo loại bỏ cặn rắn bằng lọc hút. Cô phần lọc thu được *tert*-butyl 3-(dibromometylen)azetidin-1-carboxylat (**75a**, 4,59g, hiệu suất

95%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,32 (s, 4H), 1,46 (s, 9H), MS: 226, 228, 230 $[\text{M-Boc}+\text{H}]^+$.

Thêm *n*-butyllithi (1,6M dung dịch trong hexan, 1,86mL, 2,98mmol) vào dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(dibromometylen)azetidin-1-carboxylat (**75a**, 542mg, 1,66mmol) trong THF (16,6mL) ở -78°C . Sau 30 phút, xử lý hỗn hợp phản ứng thu được bằng iodometan (325uL, 5,22mmol) và tiếp tục khuấy ở -78°C trong một giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng MTBE. Cô lớp hữu cơ và tinh chế trên silicagel (Giải hấp bằng 0-25% etyl axetat trong heptan) thu được *tert*-butyl 3-(1-bromoethyliden)azetidin-1-carboxylat (**75b** 0,230g, hiệu suất 53%) dưới dạng dầu trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4,38-4,43 (m, 2H), 4,31-4,37 (m, 2H), 2,14 (quint, $J=1,74$ Hz, 3H), 1,46 (s, 9H).

Thêm phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3M dung dịch trong THF, 2,00mL, 2,60mmol, 2,00mL) vào dung dịch đã làm lạnh (-40°C , axetonitril/bể băng khô) chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **S**, 657mg, 1,26mmol) trong THF (12,6mL), và khuấy hỗn hợp này trong một giờ. Thêm tri-*n*-butyltin clorua (600uL, 72,2mmol), và làm ấm bình đến 0°C trong bể nước đá trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa và chiết bằng MTBE. Rửa lớp MTBE bằng nước muối, cô, và tinh chế dầu thô thu được trên silicagel (giải hấp bằng 0-30% etyl axetat trong heptan) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(tributylstannyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on(**75c**, 0,699g, 76%) dưới dạng dầu trong, đặc. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,42 (d, $J=7,09$ Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,22-7,34 (m, 3H), 6,74 (s, 1H), 5,37 (s, 2H), 4,69 (s, 2H), 3,22 (t, $J=5,99$ Hz, 2H), 2,72 (t, $J=5,87$ Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,51 (quint, $J=7,76$ Hz, 6H), 1,08-1,35 (m, 12H), 0,85 (t, $J=7,34$ Hz, 9H). MS: 731 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 731$.

Xử lý hỗn hợp gồm 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(tributylstannyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on(**75c**, 251mg, 0,344mmol) và *tert*-butyl 3-(1-bromoethyliden)azetidin-1-carboxylat (**75b**, 103mg, 0,393mmol) 1,4-dioxan (4,00mL) bằng tetrakis(triphenylphosphino)paladi(0) (60,8mg, 0,0526mmol), và đồng (I) iodua (10,0mg, 0,0525mmol). Sục nitơ qua hỗn hợp thu được trong 10 phút, tiếp theo bật kín lọ và chiếu xạ trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 2 giờ. Loại bỏ dioxan trong chân không, và tinh chế dầu thu được trên silicagel (giải hấp

bằng 0-40% etyl axetat trong heptan) thu được *tert*-butyl 3-(1-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)etyliden)azetidin-1-carboxylat (**75d**, 49mg, hiệu suất 23%) dưới dạng gồm trong. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,43-7,49 (m, 2H), 7,30-7,39 (m, 3H), 7,21 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,87 (s, 2H), 4,57 (br, s., 2H), 4,24 (br, s., 2H), 3,29 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,73 (t, $J=6,24$ Hz, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,45 (s, 9H). MS: 622, 624 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Khuấy dung dịch chứa *tert*-butyl 3-(1-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)etyliden)azetidin-1-carboxylat (**75d**, 49mg, 0,079mmol) trong axit trifloaxetic (5mL, 70mmol) ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Cô dung dịch đến khô. Hòa tan cặn trong metanol và tinh chế bằng cột SCX (Varian Bond elute SCX, 2g, 100% MeOH đến NH_3 3,5M trong MeOH) thu được crude 7-(1-(azetidin-3-yliden)etyl)-5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (Ví dụ **74**, 38mg, hiệu suất 100%) dưới dạng gồm trong, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS: 432, 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Thêm trietylamin (10uL, 0,072mmol) và tiếp theo axetoxy axetyl clorua (6,5uL, 0,060mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) dung dịch chứa chất thô 7-(1-(azetidin-3-yliden)etyl)-5,8-diclo-2-((4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (Ví dụ **74**, 24mg, 0,056mmol) trong diclometan (3,0mL). Khuấy hỗn hợp phản ứng thu được trong 30 phút và tiếp theo dập tắt bằng metanol. Cô hỗn hợp thu được, hòa tan lại trong metanol (5mL), xử lý bằng xesi cacbonat (45mg, 0,14mmol), và khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch thu được đến khô. Hòa tan cặn trong DMF, lọc, và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yliden]etyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (Ví dụ **75**, 9,38mg, hiệu suất 34%) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11,54 (br, s., 1H), 7,51 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,81-4,99 (m, 2H), 4,51-4,60 (m, 3H), 4,48 (br, s., 1H), 4,19 (br, s., 1H), 3,83-4,01 (m, 2H), 3,46 (t, $J=6,11$ Hz, 2H), 2,88 (t, $J=5,87$ Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (br, s., 3H). MS: 490, 492 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

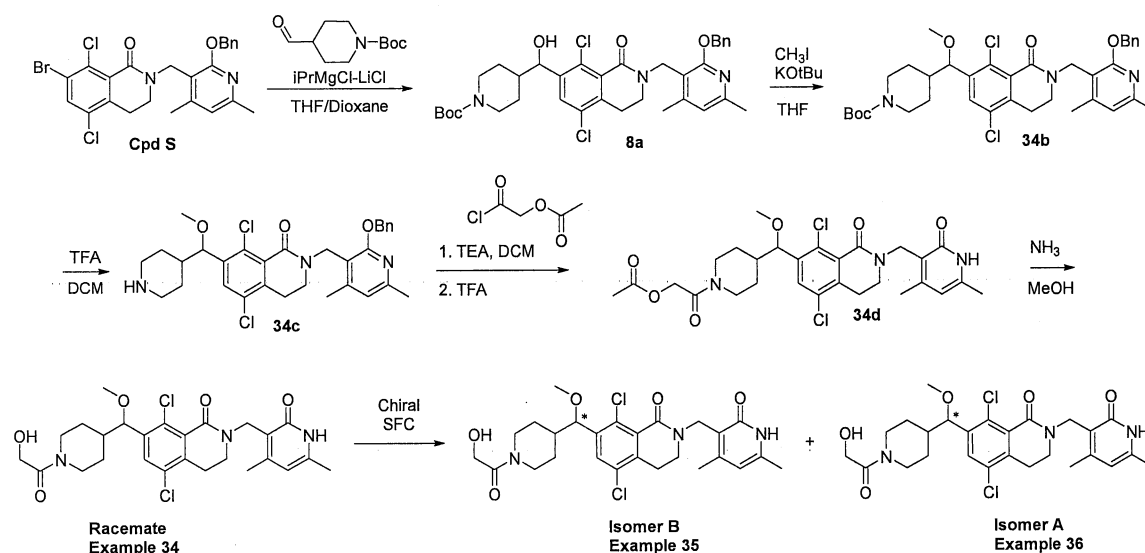
Phương pháp I

Ví dụ 34: $(\pm)$ -5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Ví dụ 35: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on -

Chất đồng phân B.

Ví dụ 36: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on -

Chất đồng phân A.

Thêm phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3 M trong THF, 0,850mL, 1,10mmol) vào dung dịch chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất S, 311,0mg, 0,598mmol) trong tetrahydrofuran (5,0mL) và 1,4-dioxan (0,5mL) ở -40°C (trong bể axetonitril/băng khô) và khuấy hỗn hợp phản ứng này trong 1 giờ. Tiếp theo thêm N-Boc-4-formylpiperidin (0,242g, 1,14mmol), và làm ấm bình đến 0°C trong bể nước đá. Sau 1 giờ ở 0°C, dập tắt dung dịch bằng nước NH₄Cl bão hòa và chiết bằng MTBE. Cô lớp MTBE, và tinh chế dầu thu được trên silicagel (Isco RediSepRf, 12g, gradien 10-70% của etyl axetat trong heptan) thu được raxemic *tert*-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimetylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(hydroxy)metyl)piperidin-1-carboxylat (**8a**, 0,229g, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,66 (s, 1H), 7,36-7,44

(m, 2H), 7,18-7,31 (m, 3H), 6,71 (s, 1H), 5,42 (s, 2H), 5,04 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,83 (d, J=1,96 Hz, 2H), 4,08 (d, J=12,72 Hz, 2H), 3,23 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,73 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,53-2,71 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,32-1,62 (m, 13H); MS 654, 656 [M + H]⁺.

Xử lý dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa raxemic *tert*-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(hydroxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (**8a**, 91,0mg, 0,139mmol) trong THF (3,0mL) bằng iodometan (34mg, 0,24mmol) và kali *tert*-butoxit (0,155mL dung dịch 1,0M trong THF, 0,155mmol). Tiếp tục khuấy ở 0°C trong 30 phút, tiếp theo phân đoạn hỗn hợp này giữa nước muối và MTBE. Cô pha hữu cơ đến khô, thu được raxemic thô *tert*-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(metoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (**34b**, 97mg, 100%) dưới dạng gồm. MS: 612, 614 [M+H - tBu]⁺.

Thêm axit trifloaxetic (0,10mL, 1,35mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa raxemic thô *tert*-butyl 4-((2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(metoxy)methyl)piperidin-1-carboxylat (**34b**, 97mg, 0,139mmol) trong diclometan (5,0mL). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, ở 35°C trong 4 giờ, ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, tiếp theo ở 40°C trong 6 giờ. Pha loãng dung dịch này bằng heptan và cô đến khô, còn lại raxemic thô 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(metoxy(piperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**34c**, 124mg, 100%) dưới dạng gồm. MS: 568, 570 [M+H]⁺.

Thêm trietylamin (75uL, 0,54mmol) và 2-axetoxaxetyl clorua (16uL, 0,15mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa raxemic thô 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(metoxy(piperidin-4-yl)methyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**34c**, 124mg, 0,139mmol) trong diclometan (3,0mL). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 30 phút. Tiếp theo thêm axit trifloaxetic (2,0mL) và khuấy hỗn hợp phản ứng thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp theo ở 40°C trong 7 giờ. Cô dung dịch đến khô và làm khô thêm trong chân không cao trong 2 ngày, thu được raxemic thô 2-(4-((5,8-diclo-2-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-

yl)methyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(methoxy)methyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl axetat (**34d**, 204mg, 100%) dưới dạng dầu màu vàng. MS: 578, 580 [M+H]⁺.

Hòa tan racemic thô 2-(4-((5,8-diclo-2-((4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(methoxy)methyl)piperidin-1-yl)-2-oxoethyl axetat (**34d**, 204mg, 0,139mmol) vào dung dịch 7N chứa amoniac trong metanol (4mL, 28mmol NH₃), khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, tiếp theo khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Cô dung dịch đến khô và tinh chế cặn bằng HPLC điều chế thu được (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](methoxy)methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 34**, 19,87mg, hiệu suất 27% từ **8a**) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H). MS: 536, 538 [M+H]⁺.

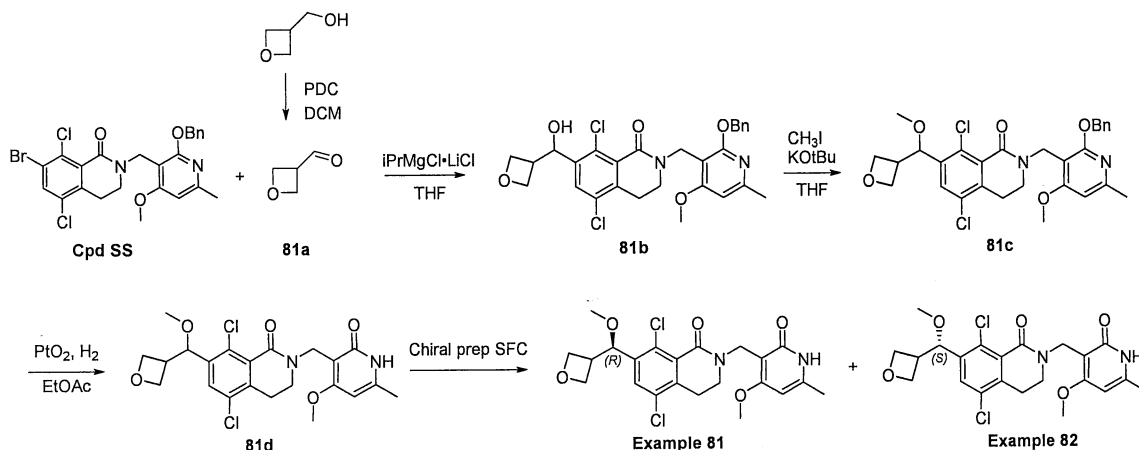
Raxemat (**Ví dụ 34**) được tinh chế thêm bằng SFC điều chế không đối xứng, thu được, sau khi làm đông khô nhanh, **Ví dụ 35** (chất đồng phân B, thời gian lưu giữ 13,019 phút, 9,09mg, hiệu suất 12% từ **8a**) và **Ví dụ 36** (chất đồng phân A, thời gian lưu giữ 10,712 phút, 8,36mg, hiệu suất 11% từ **8a**) dưới dạng các chất rắn màu trắng. Cấu hình tuyệt đối của benzylic cacbon trong mỗi chất đồng phân không được xác định.

Ví dụ 35: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](methoxy)methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - **Chất đồng phân B**. MS: 536, 538 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: ~97% ee, thời gian lưu giữ 13,019 phút trên cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u, giải hấp bằng 50% MeOH, 120 bar, 4mL/phút.

Ví dụ 36: 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](methoxy)methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - **Chất đồng phân A**. MS: 536, 538 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: >99% ee, thời gian lưu giữ 10,712 phút trên cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u, giải hấp bằng 50% MeOH, 120 bar, 4mL/phút.

Ví dụ 81: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Ví dụ 82: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Thêm chất rắn pyridini dicromat (5,87g, 15,6mmol) làm năm phần vào dung dịch đã khuấy, nhiệt độ trong phòng chứa oxetan-3-ylmetanol (2,20g, 24,97mmol) trong diclometan (110mL). Khuấy hỗn hợp màu đen thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Tiếp theo lọc huyền phù màu nâu đậm qua đệm silicagel và rửa bánh lọc bằng diclometan (8 x 120mL). Cô một phần các phần lọc diclometan đã thu gom trong điều kiện áp suất giảm ở nhiệt độ trong phòng (27~30°C) thu được oxetan-3-carbaldehyt (**81a**, 3g, hiệu suất ~26%) dưới dạng dung dịch không màu, 18,7% trọng lượng dung dịch trong diclometan bằng NMR. Làm khô dung dịch này trên magie sulfat, lọc và sử dụng ngay cho bước tiếp theo. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,95 (d, J=2,4 Hz, 1H), 4,87 (m, 4H), 3,81 (m, 1H).

Làm lạnh dung dịch chứa 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất **SS**, 500mg, 0,932mmol) trong THF khan (7mL) đến -65°C, tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3 M dung dịch trong THF, 2,15mL, 2,80mmol) trong 3 phút. Khuấy dung dịch màu nâu thu được ở -65°C trong 10 phút, tiếp theo làm ấm đến -10°C trong 30 phút. Thêm bằng cách nhỏ giọt oxetan-3-carbaldehyt (**81a**, ~2,2g, ~4,8mmol, ~18,7% trọng lượng dung dịch trong diclometan) vào dung dịch này trong 2 phút, làm cho màu chuyển thành màu vàng nhạt. Tiếp tục khuấy ở -5°C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng axit axetic băng (0,5mL) và pha

loãng bằng etyl axetat (10mL), tiếp theo rửa bằng nước NaHCO₃ bão hòa/nước NaCl bão hòa (1/1 thể tích/thể tích, 3 x 15mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 1/1 ete dầu hỏa/etyl axetat) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxo-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(hydroxy(oxetan-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**81b**, 300mg, hiệu suất 59%, raxemat) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 543 [M+H]⁺.

Thêm bằng cách nhỏ giọt iodometan (133mg, 0,938mmol) vào huyền phù đã làm lạnh (-5°C) chứa 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxo-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(hydroxy(oxetan-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**81b**, 300mg, 0,552mmol) trong THF khan (5mL). Thêm kali *tert*-butoxit (1,0M dung dịch trong THF, 0,938mL, 0,938mmol), và khuấy hỗn hợp thu được ở 0°C trong 1 giờ. Phân đoạn hỗn hợp phản ứng này giữa nước NaCl bão hòa (15mL) và MTBE (3 x 15mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã thu gom bằng nước NaCl bão hòa (30mL), làm khô trên natri sulfat, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 1/1 ete dầu hỏa/etyl axetat) thu được raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxo-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(metoxo(oxetan-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**81c**, 280mg, hiệu suất 91%) dưới dạng gồm màu vàng. MS: 557 [M+H]⁺.

Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng gồm 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxo-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(metoxo(oxetan-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**81c**, 100mg, 0,179mmol) và PtO₂ (21mg, 0,092mmol) trong etyl axetat (4mL) trong bình cầu hydro 3 ngày. Lọc dung dịch này qua đệm Celite. Rửa bình và đệm lọc bằng etyl axetat (2 x 10mL). Cô các phần lọc đã thu gom và tinh chế bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (silicagel, giải hấp bằng 10/1 diclometan/metanol) thu được raxemic 5,8-diclo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxo(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**81d**, 45mg, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Thu gom nhiều mẻ raxemic 5,8-diclo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxo(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**81d**, 140 mg total) để tách không đối xứng bằng SFC điều chế [Cột: (R,R)Whelk O1 250mm*30mm,5um; pha động: base-ETOH; bước sóng: 220 nm; xử lý: làm đông khô nhanh] thu được **Ví dụ 81** (50,34mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu xám, và, sau khi tinh chế thêm bằng TLC điều chế (silicagel, giải hấp bằng

10/1 diclometan/metanol), **Ví dụ 82** (22,83g, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn màu nâu. Cấu trúc tinh thể tia X phân tử nhỏ của **Ví dụ 82** cho thấy nó có hóa học lập thể tuyệt đối (*S*), nên hóa học lập thể tuyệt đối (*R*) là do chất đồng phân đối ảnh của nó, **Ví dụ 81**.

Ví dụ 81: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(*R*)-metoxy(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,34 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,78-4,61 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,50-3,48 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,94 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). MS: 489 [M+Na]⁺. Phân tích không đối xứng: 100% ee; thời gian lưu giữ 9,85 phút; cột (R,R)Whelk O1, 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động 50% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; bước sóng 220 nm.

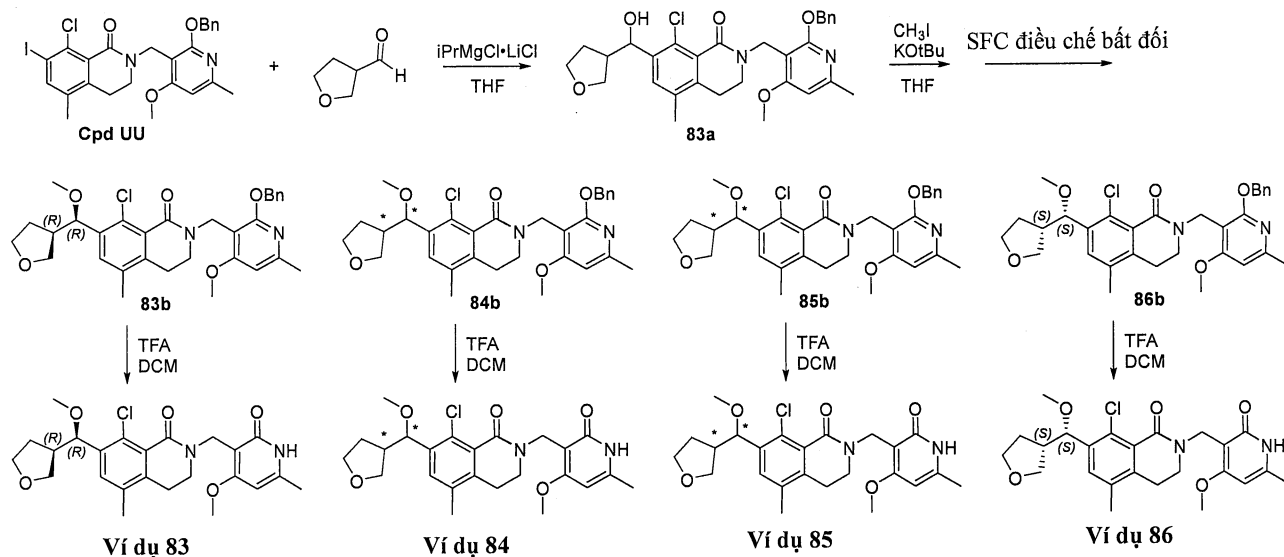
Ví dụ 82: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(*S*)-metoxy(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,38 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,78-4,64 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,93 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H). MS: 467 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 98% ee; thời gian lưu giữ 8,65 phút; cột: (R,R)Whelk O1, 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động 50% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; bước sóng 220 nm.

Ví dụ 83: 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(*R*)-metoxy[(3*R*)-tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 84: 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(*R*^{*})-metoxy[(3*S*^{*})-tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Ví dụ 85: 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(*S*^{*})-metoxy[(3*R*^{*})-tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on

Ví dụ 86: 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(*S*)-metoxy[(3*S*)-tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Chiết dung dịch nước tetrahydrofuran-3-carboxaldehyt (~4,0mL 50% trọng lượng trong nước, 4,0g) bằng diclometan (2 x 2,5mL). Làm lạnh các lớp hữu cơ đã thu gom (15°C) và từ từ thêm phospho pentoxit. Lọc dung dịch đậm màu thu được để loại bỏ các chất rắn và sử dụng phần lọc màu vàng (~16% trọng lượng tetrahydrofuran-3-carboxaldehyt trong diclometan bằng NMR) như được mô tả ở dưới.

Thêm bằng cách nhỏ giọt phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (dung dịch 1,3M trong THF, 3,73mL, 4,85mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (-70°C) chứa 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-clo-7-iodo-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất UU, 910mg, 1,617mmol) trong THF khan (10mL) trong 5 phút. Khuấy hỗn hợp màu nâu thu được ở -70°C trong 30 phút, tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt dung dịch tetrahydrofuran-3-carboxaldehyt điều chế được ở trên (3,98g ~16% trọng lượng trong diclometan, ~636 mg tetrahydrofuran-3-carboxaldehyt, ~16,35mmol) trong 5 phút. Tiếp tục khuấy ở -70°C trong 30 phút. Dập tắt phản ứng bằng axit axetic băng (0,5mL) và pha loãng bằng etyl axetat (80mL), tiếp theo rửa bằng nước NaHCO_3 bão hòa/nước NaCl bão hòa (1/1 thể tích/thể tích, 3 x 35mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 1/1 ete dầu hỏa/etyl axetat) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-clo-7-(hydroxy(tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**83a**, 450mg, hiệu suất 52%, hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân không đối quang) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,37-7,46 (m, 3H), 7,20-7,31 (m, 3H), 6,39 (s, 1H), 5,44 (s, 2H), 5,22-5,31 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 3,88-4,02 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,65-3,82 (m, 3H), 3,16 (t, $J=5,99$ Hz,

2H), 2,71-2,89 (m, 1H), 2,55 (t, $J=6,17$ Hz, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,66-1,95 (m, 3H).

Thêm bằng cách nhỏ giọt iodometan (225mg, 1,58mmol) vào huyền phù đã làm lạnh (-5°C) chứa 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxymethyl)-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**83a**, 500mg, 0,931mmol) trong THF (15mL), tiếp theo là kali *tert*-butoxit (dung dịch 1,0M trong THF, 1,58mL, 1,58mmol). Khuấy hỗn hợp ở 0°C trong 1 giờ. Thêm axit axetic băng (0,5mL) và etyl axetat (100mL), và rửa dung dịch bằng nước NaHCO_3 bão hòa (3 x 20mL) và nước muối (30mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 1/1 ete dầu hỏa/etyl axetat), thu được 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxymethyl)-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on dưới dạng hỗn hợp gồm 4 chất đồng phân không đối quang (400mg, hiệu suất 70%).

Tách các chất đồng phân lập thể bằng SFC điều chế không đối xứng (cột: AD, 250*30mm, 5 μm , pha động: 30% IPA+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 60mL/phút, bước sóng: 220 nm, xử lý: làm đông khô nhanh) thu được 140 mg đỉnh 12 (hỗn hợp gồm đỉnh 1 và đỉnh 2) và 120 mg đỉnh 34 (hỗn hợp gồm đỉnh 3 và đỉnh 4) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

Tách hỗn hợp đỉnh 12 (140 mg) bằng SFC điều chế (cột: AD, 250*30mm, 5 μm , pha động: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 60mL/phút, bước sóng: 220 nm, xử lý: làm đông khô nhanh) thu được đỉnh giàu chất đồng phân đối ảnh 1 (60mg, 81% độ tinh khiết không đối xứng, tinh chế thêm như được mô tả ở dưới) và đỉnh 2 tinh khiết (**1610b**, 60mg, hiệu suất 12%, độ tinh khiết không đối xứng 96%, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm).

Tách hỗn hợp đỉnh 34 (120 mg) bằng SFC điều chế (Cột: AD, 250*30mm, 5 μm , pha động: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 60mL/phút, bước sóng: 220 nm, xử lý: làm đông khô nhanh) thu được đỉnh tinh khiết 3 (**1613b**, 50mg, hiệu suất 9,8%, độ tinh khiết không đối xứng 95%, được sử dụng mà không cần tinh chế thêm) và đỉnh giàu chất đồng phân đối ảnh 4 (50mg, độ tinh khiết không đối xứng 88%, tinh chế thêm như được mô tả ở dưới).

Đỉnh giàu chất đồng phân đối ảnh 1 (60mg, 81% độ tinh khiết không đối xứng) được tinh chế thêm bằng SFC điều chế (cột: AD, 250*30mm, 5 μm , pha động: 25% MeOH+ $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ 70mL/phút, bước sóng: 220 nm, xử lý: làm đông khô nhanh) thu

được tinh khiết 1 (**83b**, 45mg, hiệu suất 8,7%, độ tinh khiết không đối xứng 98%).

Đỉnh giàu chất đồng phân đối ảnh 4 (50mg, độ tinh khiết không đối xứng 88%) được tinh chế thêm bằng SFC điều chế (cột: AD, 250*30mm, 5 μ m, pha động: 25% MeOH+NH₃H₂O 70mL/phút, bước sóng: 220 nm, xử lý: làm đông khô nhanh) thu được đỉnh tinh khiết 4 (**1613b**, 45mg, hiệu suất 8,7%, độ tinh khiết không đối xứng 99%). Hóa học lập thể tuyệt đối hoặc tương đối của mỗi chất đồng phân không được xác định ở giai đoạn này.

Xử lý dung dịch đã khuấy chứa 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-8-clo-7-(metoxi(tetrahydrofuran-3-yl)metyl)-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on đỉnh 1 (**83b**, 45mg, 0,082mmol) trong diclometan (2mL) bằng TFA (2mL) ở nhiệt độ trong phòng. Gia nhiệt hỗn hợp đến 30°C trong 16 giờ, tiếp theo pha loãng dung dịch bằng diclometan (20mL) và cô đến khô. Tinh chế cặn bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 10/1 diclometan/metanol) thu được 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoxi[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 83**, 18,55mg, hiệu suất 50%, 100% ee) dưới dạng chất rắn màu trắng. Cấu trúc tinh thể tia X phân tử nhỏ của **Ví dụ 83** xác nhận nó có cấu hình tuyệt đối (R,R). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,36 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,85-4,75 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 6H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,58-2,54 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H). MS: 461 [M+H]⁺. Phân tích không đối xứng: 100% ee; thời gian lưu giữ 34,91 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5 μ m; pha động: 50% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,0mL/phút; bước sóng: 220 nm.

Bằng quy trình này, chất đồng phân lập thể đỉnh 2 (**1610b**, 60,0mg, 0,109mmol) tạo ra 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(R*)-metoxi[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 84**, 30mg, hiệu suất 60%, 97% ee) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân này không được xác định, song phổ ¹HNMR cho thấy các khác biệt rõ rệt so với phổ của **Ví dụ 83**, chứng tỏ rằng **Ví dụ 84** là chất đồng phân R,S hoặc S,R. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,33 (br, s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 4H), 3,73-3,68 (m, 2H), 3,60-3,58 (m, 1H),

3,46-3,44 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,64-2,62 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H). MS: 461 $[M+H]^+$. Phân tích không đối xứng: 97% ee, thời gian lưu giữ 39,01 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5 μ m; pha động: 50% ethanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,0mL/phút; bước sóng: 220 nm.

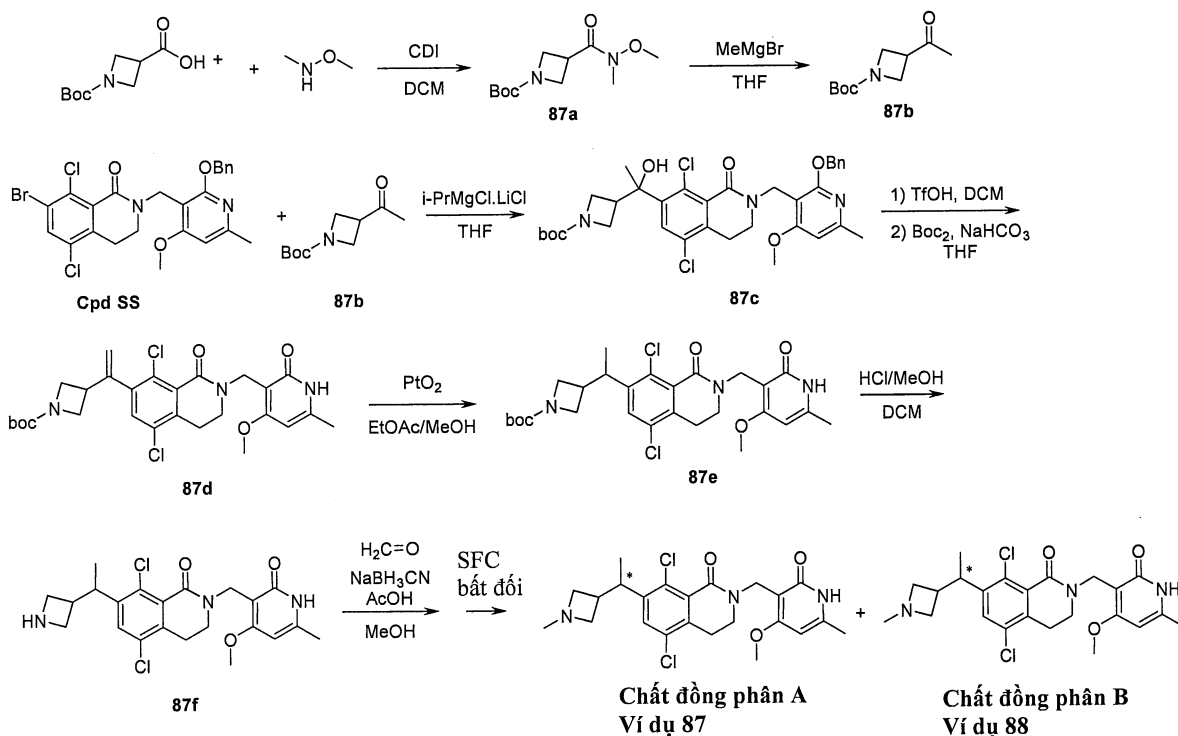
Bằng quy trình này, chất đồng phân lập thể đỉnh 3 (**85b**, 50,0mg, 0,091mmol) tạo ra 8-clo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7- $\{(S^*)$ -metoxy[(3R *)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl}-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 85**, 16,06mg, hiệu suất 38%, 100% ee) dưới dạng chất rắn màu trắng. Hóa học lập thể tuyệt đối của chất đồng phân này không được xác định, song phổ ¹H NMR cho thấy các khác biệt rõ rệt so với phổ của **Ví dụ 83**, và giống hệt phổ của **Ví dụ 84**, chứng tỏ rằng **Ví dụ 85** là chất đồng phân S,R hoặc R,S. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,30 (br s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84-4,77 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 4H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,59-3,58 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,75-2,73 (m, 2H), 2,65-2,63 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,98-1,95 (m, 2H). MS: 461 $[M+H]^+$. Phân tích không đối xứng: 100% ee, thời gian lưu giữ 29,05 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5 μ m; pha động: 50% ethanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,0mL/phút; bước sóng: 220 nm.

Bằng quy trình này, chất đồng phân lập thể đỉnh 4 (**86b**, 45,0mg, 0,082mmol) tạo ra 8-clo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7- $\{(S)$ -metoxy[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl}-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 86**, 14,79mg, hiệu suất 39%, 100% ee) dưới dạng chất rắn màu trắng. Mặc dù nó có thời gian lưu giữ khác trên cột không đối xứng, phổ ¹H NMR của hợp chất này là giống hệt phổ của **Ví dụ 83**, chứng tỏ có cấu hình R,R bằng cấu trúc tinh thể tia X. Điều này chứng tỏ rằng **Ví dụ 86** là chất đồng phân lập thể S,S. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 12,29 (br. s, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84-4,75 (m, 3H), 3,89-3,83 (m, 6H), 3,71-3,69 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,76-2,73 (m, 2H), 2,58-2,56 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73-1,70 (m, 2H). MS: 461 $[M+H]^+$. Phân tích không đối xứng: 100% ee, thời gian lưu giữ 32,28 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5 μ m; pha động: 50% ethanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,0mL/phút; bước sóng: 220 nm.

Phương pháp J

Ví dụ 87: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân **A**.

Ví dụ 88: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân **B**.



Khuấy dung dịch chứa axit 1-boc-azetidin-3-carboxylic (5,00g, 24,8mmol, và CDI (4,23g, 26,1mmol) trong diclometan (100mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, tiếp theo thêm N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (4,0g, 29,8mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Rửa huyền phù thu được bằng nước (3 x 30mL), nước NaHCO₃ bão hòa (3 x 30mL), và nước muối (3 x 30mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, và cô thu được *tert*-butyl 3-(metoxy(metyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (**87a**, 5,1g, hiệu suất 84%) dưới dạng dầu không màu. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,14 (br s, 2H), 4,05 (t, J=8,6 Hz, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,65 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Thêm bằng cách nhỏ giọt metylmagie bromua (3M dung dịch trong THF, 10,4mL, 31,3mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa *tert*-butyl 3-(metoxy(metyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (**87a**, 5,1g, 20,88mmol) trong THF khan (100mL). Tiếp tục khuấy ở 0°C trong một giờ, tiếp theo ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Làm lạnh hỗn hợp thu được đến 0°C và dập tắt bằng nước NaHCO₃ bão hòa (35mL), tiếp theo chiết bằng etyl axetat (3 x 40mL). Rửa các phần chiết hữu cơ đã

thu gom bằng nước muối (3 x 40mL), làm khô trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng ete dầu hỏa/etyl axetat from 10:1 đến 3:1) thu được *tert*-butyl 3-axetylazetidin-1-carboxylat (**87b**, (3,20g, hiệu suất 77%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4,05 (d, J=7,6 Hz, 4H), 3,41 (quint, J=7,6 Hz, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,43 (s, 9H).

Làm lạnh dung dịch chứa 2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất SS, 1,20g, 2,238mmol) trong THF khan (15mL) was đến -60°C, tiếp theo thêm bằng cách nhỏ giọt bằng ống tiêm phức chất isopropylmagie clorua lithi clorua (1,3 M dung dịch trong THF, 5,16mL, 6,71mmol) trong 3 phút. Tiếp tục khuấy ở -60°C trong 10 phút, tiếp theo ở 0°C trong 20 phút. Thêm bằng cách nhỏ giọt *tert*-butyl 3-(metoxi(metyl)carbamoyl)azetidin-1-carboxylat (**87a**, 892mg, 4,48mmol) vào hỗn hợp, tiếp theo khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dập tắt phản ứng bằng axit axetic băng (1mL) và pha loãng bằng etyl axetat (100mL). Rửa pha hữu cơ bằng NaHCO₃/nước muối (thể tích/thể tích=1/1,3 x 50mL) và nước muối (50mL), làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô phần lọc thu được sản phẩm thô (2,0g, dầu màu vàng), tinh chế chất này bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng ete dầu hỏa/etyl axetat = 1:1) thu được raxemic *tert*-butyl 3-(1-(2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1-hydroxyetyl)azetidin-1-carboxylat (**87c**, 450mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 656 [M+H]⁺.

Thêm bằng cách nhỏ giọt axit triflometansulfonic (0,54mL, 6,15mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa raxemic *tert*-butyl 3-(1-(2-((2-(benzyloxy)-4-metoxi-6-metylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)-1-hydroxyetyl)azetidin-1-carboxylat (**87c**, 450mg, 0,685mmol) trong diclometan khan (10mL). Khuấy hỗn hợp ở 5-10°C trong 1 giờ, tiếp theo làm lạnh đến 0°C và thêm tiếp axit triflometansulfonic (0,54mL, 6,15mmol). Sau khi khuấy ở 2-5°C trong 12 giờ, thêm nước natri bicacbonat bão hòa để đưa dung dịch đến độ pH ~8. Cô hỗn hợp thu được để loại bỏ diclometan, và pha loãng cạn nước bằng THF (20mL). Thêm chất rắn natri bicacbonat (288mg, 3,43mmol) và di-*tert*-butyl dicacbonat (448mg, 2,06mmol) và khuấy hỗn hợp thu được ở 2-5°C trong 16 giờ, tiếp theo để ở 15°C trong 18 giờ. Chiết dung dịch bằng etyl axetat (2 x 50mL). Rửa các lớp hữu cơ đã thu gom bằng nước muối (2 x 20mL), làm khô trên natri sulfat, và lọc. Cô phần lọc thu được

sản phẩm thô (1g, chất rắn màu vàng), tinh chế sản phẩm này trước hết bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 10% metanol trong diclometan) và tiếp theo tinh chế lại bằng SFC điều chế (cột: AD 250mm*30mm, 5um; pha động: 35% Base-ETOH; bước sóng: 220 nm; xử lý: cô) thu được *tert*-butyl 3-(1-(5,8-diclo-2-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)vinyl)azetidin-1-carboxylat (**87d**, 256mg, 68,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu. MS: 548 [M+H]⁺.

Khuấy huyền phù chứa *tert*-butyl 3-(1-(5,8-diclo-2-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)vinyl)azetidin-1-carboxylat (**87d**, 236mg, 0,43mmol) và platin oxit (80mg, 0,35mmol) trong etyl axetat (15mL) và metanol (5mL) ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu hydro trong 3 giờ. Sau khi lọc để loại bỏ chất rắn, cô phần lọc và tinh chế bằng TLC điều chế (silicagel, diclometan/metanol = 15:1 thu được raxemic *tert*-butyl 3-(1-(5,8-diclo-2-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)etyl)azetidin-1-carboxylat (**87e**, 180mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS: 549 [M+H]⁺.

Khuấy dung dịch chứa give raxemic *tert*-butyl 3-(1-(5,8-diclo-2-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)etyl)azetidin-1-carboxylat (**87e**, 180mg, 0,327mmol) trong diclometan (10mL) với HCl (4,0 M dung dịch trong metanol, 5mL, 20mmol) ở 14°C trong 30 phút. Cô dung dịch đến khô, và hòa tan cạn trong metanol (5mL). Thêm NH₄OH đặc để đưa đến độ pH ~8, và lai cô đến khô, để lại sản phẩm thô, raxemic 7-(1-(azetidin-3-yl)etyl)-5,8-diclo-2-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (**87f**, 180mg, 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Thêm axit axetic băng (0,1mL) vào dung dịch ở 15°C chứa sản phẩm thô, raxemic 7-(1-(azetidin-3-yl)etyl)-5,8-diclo-2-((4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on (**87f**, 180mg, 0,327mmol) và formaldehyt (37% trọng lượng trong nước, 79,5mg, 0,980mmol) trong metanol (5mL), và khuấy hỗn hợp thu được ở 15°C trong 45 phút. Thêm natri xyanobohydrua (41mg, 0,653mmol) và tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Dập tắt phản ứng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa (2mL) và khuấy ở 15°C trong 30 phút,

tiếp theo cô để loại bỏ dung môi. Hòa tan cạn trong diclometan/metanol (thể tích/thể tích = 10:1, 50mL) và lọc. Cô phần lọc và tinh chế bằng HPLC điều chế [cột: Phenomenex Gemini C18 250*50 10u; pha động: từ 4% đến 34% axetonitril (với 0,225% axit formic) trong nước; bước sóng: 220 nm; xử lý: làm đông khô nhanh] thu được muối format của (±)-5,8-diclo-2-((4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl)-7-(1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (110mg, 66%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất đồng phân đối ảnh của muối raxemic này được tách bằng SFC điều chế [cột: AD(250mm*30mm,5um); pha động: 30% base-ETOH; bước sóng: 220 nm; xử lý: làm đông khô nhanh], và mỗi chất đồng phân đối ảnh được tinh chế lại riêng biệt bằng HPLC điều chế [cột: Phenomenex Gemini C18 250*50 10u; pha động: từ 28% MeCN (0,05% amoniac) trong nước đến 48% MeCN (0,05% amoniac) trong nước; bước sóng: 220 nm; xử lý: làm đông khô nhanh], thu được isomer A (**Ví dụ 87**, 15,67mg, hiệu suất 16%) và chất đồng phân B (**Ví dụ 88**, 13,35mg, hiệu suất 13%) dưới dạng các chất rắn màu trắng. hóa học lập thể tuyệt đối không được xác định đối với mỗi chất đồng phân.

Ví dụ 87: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS: 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phân tích không đối xứng: 99% ee; thời gian lưu giữ 5,511 phút trên cột Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3um [pha động: A: CO_2 B:etanol (0,05% DEA); gradien: từ 5% đến 40% B trong 5,0 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, tiếp theo 5% B trong 2,5 phút; bước sóng: 220 nm].

Ví dụ 88: 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(1-metylazetidin-3-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (m, 3H), 3,77-3,68 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 3H), 3,12 (brs, 1H), 2,95-2,92 (m, 2H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H). MS: 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Phân tích không đối xứng: 100% ee; thời gian lưu giữ 5,997 phút trên cột Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3um [pha động: A: CO_2 B:etanol (0,05% DEA);

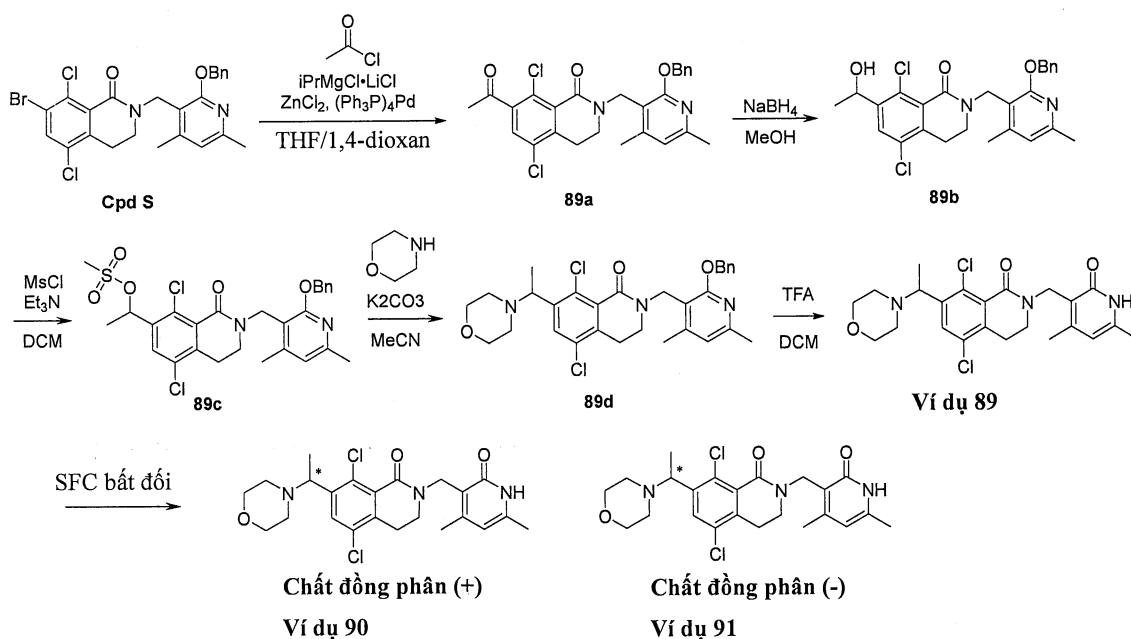
gradien: từ 5% đến 40% B trong 5,0 phút và giữ 40% trong 2,5 phút, tiếp theo 5% B trong 2,5 phút; bước sóng: 220 nm].

Phương pháp K

Ví dụ 89: (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Ví dụ 90: (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

Ví dụ 91: (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.



Thêm bằng ống tiêm phức chất isopropylmagie clorua-lithi clorua (1,3 M dung dịch trong THF, 22,2mL, 28,8mmol) vào dung dịch đã làm lạnh (-40°C) chứa 2-{[2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl]metyl}-7-bromo-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (hợp chất S, 5,00g, 9,61mmol) trong THF khan (50mL) và 1,4-dioxan (5mL). Sau khi khuấy ở -40°C trong 30 phút, thêm kẽm clorua (dung dịch 1,0M trong ete, 11,5mL, 11,5mmol). Tiếp tục khuấy ở -40°C trong 30 phút, tiếp theo thêm tetrakis(triphenylphosphine)paladi(0) (1,11g, 0,961mmol) và axetyl clorua (1,51g, 19,2mmol). Khuấy hỗn hợp thu được và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước NH_4Cl bão hòa (5mL), pha loãng bằng etyl axetat (30mL), và rửa bằng nước NH_4Cl bão hòa (40mL) và nước muối (40mL). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat, lọc, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp

bằng 0-30% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được 7-axetyl-2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**89a**, 4,00g, hiệu suất 78%) dưới dạng chất rắn màu nâu. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,45 (d, J=6,8 Hz, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,38 - 7,27 (m, 3H), 6,63 (s, 1H), 5,43 (s, 2H), 4,86 (s, 2H), 3,29 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,75 (t, J=6,3 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,42 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), MS: 483 [M+H]⁺.

Thêm natri bo hydrua (47,0mg, 1,24mmol) vào dung dịch ở nhiệt độ trong phòng chứa 7-axetyl-2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**89a**, 200mg, 0,414mmol) trong metanol (5mL). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút, cô hỗn hợp phản ứng thu được và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 0-30% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(1-hydroxyetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**89b**, 190mg, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Xử lý dung dịch đã làm lạnh (0°C) chứa 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(1-hydroxyetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**89b**, 190mg, 0,391mmol) và triethylamin (119mg, 1,17mmol) trong diclometan (5mL) bằng metansulfonyl clorua (67,3mg, 0,587mmol), tiếp theo khuấy ở 0°C trong một giờ. Pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng diclometan (30mL); rửa tuần tự bằng nước NH₄Cl bão hòa, nước NaHCO₃ bão hòa, và nước NaCl bão hòa; làm khô trên natri sulfat, và cô đến khô, để lại sản phẩm thô raxemic 1-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)etyl metansulfonat (**89c**, 225mg, hiệu suất 100%) dưới dạng chất rắn màu trắng, chất này được sử dụng ngay mà không cần tinh chế thêm.

Khuấy hồi lưu huyền phù chứa 1-(2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)etyl metansulfonat (**89c**, 100mg, 0,177mmol), morpholin (46,4mg, 0,532mmol), và kali cacbonat (73,6mg, 0,532mmol) trong axetonitril (5mL) (85°C) trong 2 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ trong phòng, lọc huyền phù này để loại bỏ chất rắn. Cô phần lọc và tinh chế bằng sắc ký silicagel (giải hấp bằng 0-30% etyl axetat trong ete dầu hỏa) thu được raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)metyl)-5,8-diclo-7-(1-morpholinoetyl)-3,4-

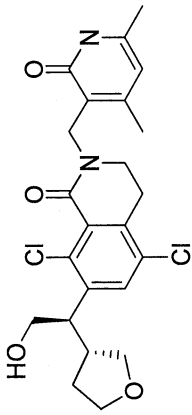
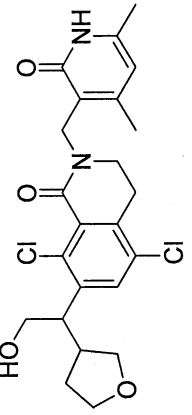
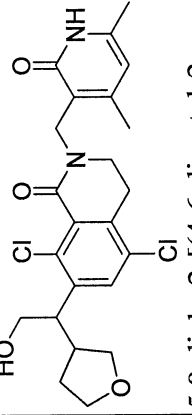
dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**89d**, 90mg, hiệu suất 91%, tinh khiết 80% bằng LCMS) dưới dạng gôm. MS: 576 [M+Na]⁺.

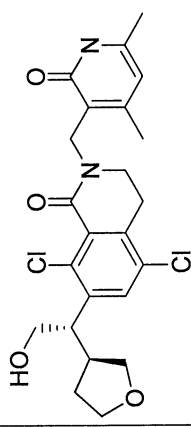
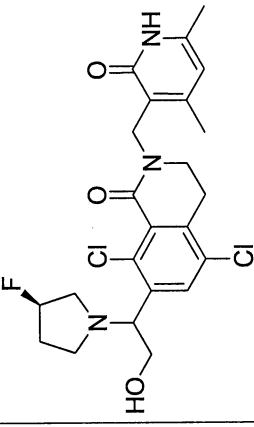
Khuấy dung dịch chứa raxemic 2-((2-(benzyloxy)-4,6-dimethylpyridin-3-yl)methyl)-5,8-diclo-7-(1-morpholinoethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**89d**, 90mg, 0,16mmol) trong diclometan (5mL) và axit trifloaxetic (2mL) ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Cho bay hơi dung dịch đến khô, và tiếp theo hòa tan cạn trong toluen (10mL) và bazơ hóa đến độ pH 8-9 bằng cách thêm vài giọt NH₄OH đặc. Cô dung dịch thu được và tinh chế bằng HPLC điều chế thu được (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on (**Ví dụ 89**, 29,49mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 7,74 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 2H), 4,00 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 6H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (br, s, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H), MS: 464 [M+H]⁺.

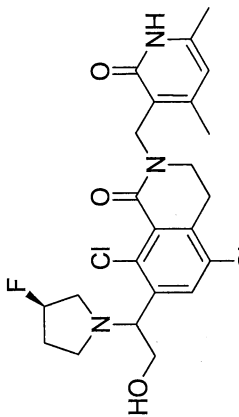
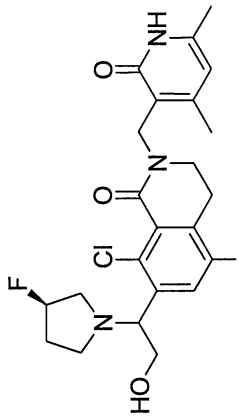
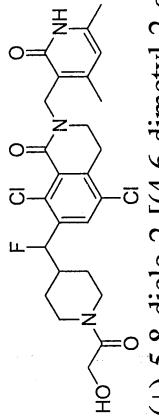
Chất raxemic (**Ví dụ 89**) được tinh chế thêm bằng các điều kiện tách SFC không đối xứng tạo ra hợp chất của Ví dụ 90 và Ví dụ 91.

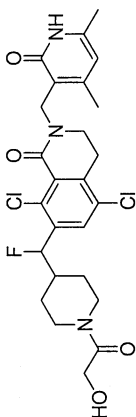
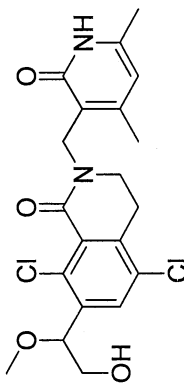
Các hợp chất khác theo sáng chế và các hợp chất tham chiếu được điều chế bằng cách cải biến các phương pháp được lấy làm ví dụ trong bản mô tả này. Các hợp chất và hợp chất tham chiếu chọn lọc điều chế được và số liệu xác định đặc điểm tương ứng được trình bày trong Bảng 1 ở dưới.

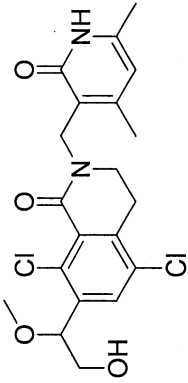
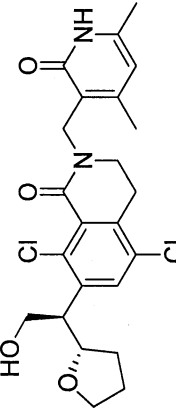
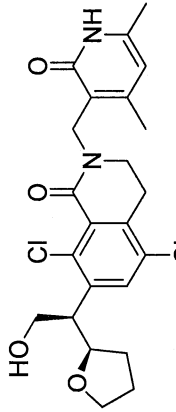
Bảng 1

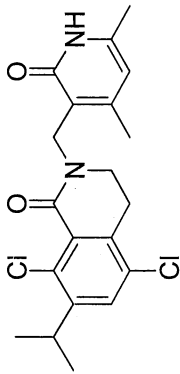
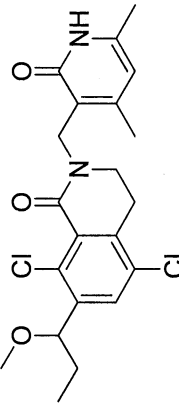
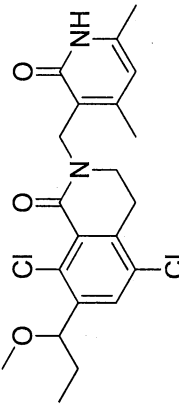
Ví dụ	Cấu trúc/tên IUPAC	Phương pháp	LCMs [M+H] ⁺	¹ H NMR (ppm)	Lưu ý hóa học lập thể
1	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R)-2-hydroxy-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,94-3,90 (m, 1H), 3,81-3,80 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 2H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,17-3,10 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,71 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 1,83-1,78 (m, 1H)	Chất đồng phân R,R; hóa học lập thể được xác định từ cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất đồng phân đối ảnh (Ví dụ 4); Độ tinh khiết không đối xứng: 95,66%; thời gian lưu giữ: 6,867 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
2	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,13-4,11 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 1H), 3,69-3,68 (m, 2H), 3,61-3,59 (m, 3H), 3,51-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, R,S hoặc S,R song không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 3; Độ tinh khiết không đối xứng: 98,70%; thời gian lưu giữ: 7,309 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
3	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R)-2-hydroxy-1-[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,62 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,12-4,11 (m, 1H), 3,80-3,78 (m, 1H), 3,69-3,67 (m, 3H), 3,67-3,62 (m, 2H), 3,61-3,50 (m, 2H), 2,98-2,95 (m, 2H), 2,65 (br s, 1H),	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, chất đồng phân S,R hoặc R,S song không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 2 Độ tinh khiết không đối xứng: 96,48%; thời gian lưu giữ: 8,021 phút; cột:

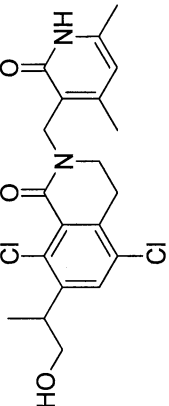
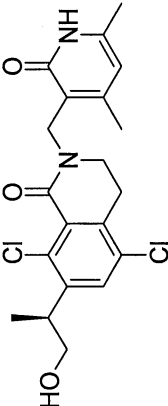
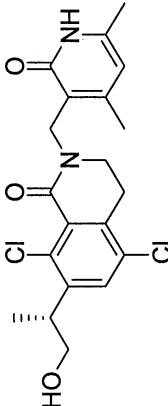
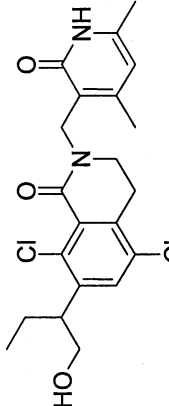
	dihydropyridin-3-yl)methyl]-7- {(1S*)-2-hydroxy-1-[(3R*)- tetrahydrofuran-3-yl]ethyl}-3,4- dihydroisoquinolin-1(2H)-on			2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,42-1,37 (m, 1H)	Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm; pha động: 5-40% ethanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
4	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2- dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1S)- 2-hydroxy-1-[(3S)-tetrahydrofuran- 3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin- 1(2H)-on	A	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,64 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,83-3,81 (m, 3H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,55- 3,52 (m, 2H), 3,32-3,19, (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,75 (br s, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,29 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 1,84-1,79 (m, 1H)	Biết là S,S nhờ cấu trúc tinh thể tia X; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 1; Độ tinh khiết không đối xứng: 99,18%; Thời gian lưu giữ: 8,429 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3µm; pha động: 5-40% ethanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
5	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2- dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1S)- [(3R)-3-flopyrolidin-1-yl]-2- hydroxyethyl]-3,4- dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	482	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,66 (br, s, 1H), 7,80 (d, J=3,67 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,15 - 5,43 (m, 1H), 4,85 (br, s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,03 - 4,13 (m, 1H), 3,66 - 3,84 (m, 2H), 3,50 - 3,63 (m, 2H), 3,02 - 3,10 (m, 1H), 2,94 - 3,02 (m, 2H), 2,71 - 2,90 (m, 2H), 2,42 - 2,55 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,09 - 2,23 (m, 1H), 1,87 - 2,08 (m, 1H)	Hỗn hợp gồm các chất đồng phân không đối quang chứa (R)-3-flopyrolidin Hỗn hợp được tách thành Ví dụ 6 và Ví dụ 7

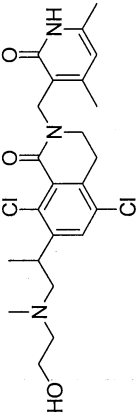
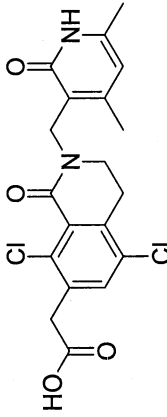
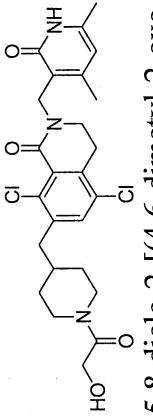
6	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)mety]-7-[(1ξ)-1-[(3R)-3-flopyrrolidin-1-yl]-2-hydroxyety]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A	B	482	HNMR không thu được do số lượng có hạn. Xem Ví dụ 5	Một thành phần của hỗn hợp Ví dụ 5. Chất đồng phân không đối quang duy nhất, chứa (R)-3-flopyrrolidin, Không xác định được tâm không đối xứng khác; >99% de (-), [α] _D = -51,3° (c 0,01 MeOH) đỉnh 1; RT 1,18 phút Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u column; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút
7	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)mety]-7-[(1ξ)-1-[(3R)-3-flopyrrolidin-1-yl]-2-hydroxyety]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B	B	482	HNMR không thu được do số lượng có hạn. Xem Ví dụ 5	Một thành phần của hỗn hợp Ví dụ 5; chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (R)-3-flopyrrolidin, Không xác định được tâm không đối xứng khác; ~88% de (+) [α] _D = +62,1° (c 0,01 MeOH) đỉnh thứ hai; RT 1,42 phút cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút;
8	 (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)mety]-7-	C	524	NMR của chất đồng phân đối ảnh, Ví dụ 9: ¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H), 7,58 (d, J=4,95 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,72 - 5,84 (m, 1 H), 4,55 (q, J=13,75 Hz, 2 H),	>99% ee (+), [α] _D = +9,9° (c 0,1 DMSO) Định mật ròi cột: Lux Cellulose-2 4,6 x 100mm 3u 60% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút Peak 1 @ 8,13 phút (prep: cột OJ-H, 21 x 250mm, 32mL

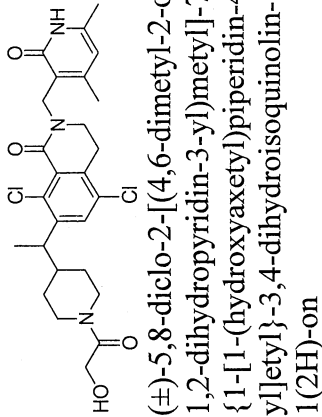
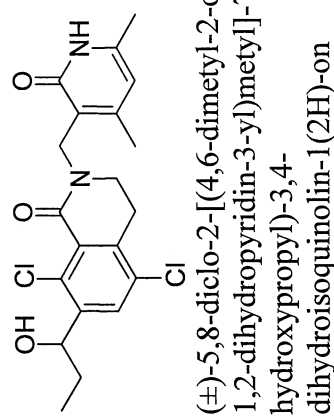
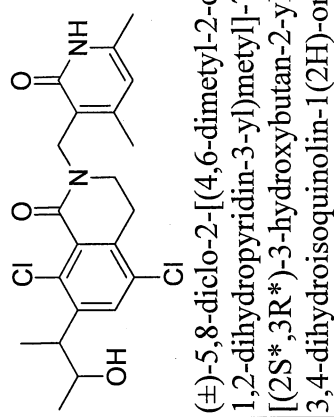
	{flo[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			4,46 (br, s, 1 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 3,69 (t, J=13,39 Hz, 1 H), 3,45 (t, J=5,78 Hz, 2 H), 2,80 - 2,98 (m, 3 H), 2,20 (d, J=18,71 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,61 (br, s, 1 H), 1,46 (br, s, 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 1,23 (s, 5 H)	MeOH: 8mL CO ₂ , 100 bar, 40mL/phút
9	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{flo[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	C	524	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11,55 (s, 1 H), 7,58 (d, J=4,95 Hz, 1 H), 5,88 (s, 1 H), 5,72 - 5,84 (m, 1 H), 4,55 (q, J=13,75 Hz, 2 H), 4,46 (br, s, 1 H), 4,30 - 4,42 (m, 1 H), 4,05 - 4,13 (m, 1 H), 3,97 - 4,04 (m, 1 H), 3,69 (t, J=13,39 Hz, 1 H), 3,45 (t, J=5,78 Hz, 2 H), 2,80 - 2,98 (m, 3 H), 2,20 (d, J=18,71 Hz, 1 H), 2,11 (s, 3 H), 1,61 (br, s, 1 H), 1,46 (br, s, 1 H), 1,34 - 1,42 (m, 1 H), 1,23 (s, 5 H)	~95% ee (-), [α]_D = -6,5° (c 0,1 DMSO) Đỉnh hai rời cột: cột Lux Cellulose-2 4,6 x 100mm 3u 60% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút Đỉnh 2 @ 10,29 phút (prep: cột OJ-H, 21 x 250mm, 32mL MeOH: 8mL CO₂, 100 bar, 40mL/phút)
10	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A	D	425	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,23 (br, s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,62 (m, 2H), 3,53-3,51 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,94 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 11; 100% ee; thời gian lưu giữ 7,717 phút; cột: Chiralpak IC-3 150 x 4,6mm I.D., 3um; pha động: 40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,35mL/phút

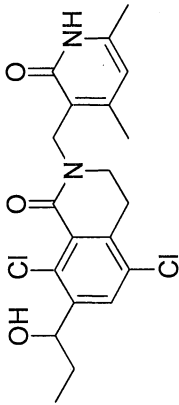
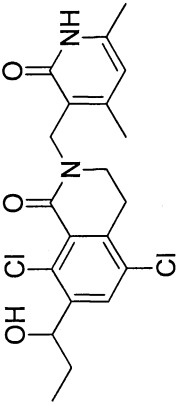
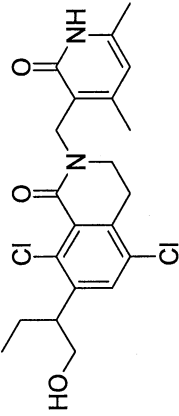
11	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxetyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B	D	425	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,15 (br, s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,92-4,89 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,80-3,71 (m, 1H), 3,68-3,63 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 10; 100% ee;; thời gian lưu giữ 11,063 phút; cột: Chiralpak IC-3 150×4,6mm I.D., 3um; pha động: 40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,35mL/phút
12	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1R)-2-hydroxy-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	E	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,10 - 4,21 (m, 1H), 3,86 - 3,99 (m, 3H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,64 - 3,72 (m, 1H), 3,46 - 3,55 (m, 2H), 2,91 - 3,01 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,73 - 1,97 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất:(R) tại benzylic cacbon và (S) tại THF 91% ee đỉnh 1; RT 2,91 phút cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 5-60% MeOH trong 3 phút, 120 bar, 4mL/phút
13	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1R)-2-hydroxy-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	E	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,66 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,27 (dt, J=7,86, 6,16 Hz, 1H), 3,72 - 3,91 (m, 3H), 3,67 (t, J=6,79 Hz, 2H), 3,49 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,01 - 2,13 (m, 1H), 1,68 - 1,92 (m, 2H), 1,49 - 1,62 (m, 1H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất (R,R); 93% ee đỉnh thứ hai; RT 3,21 phút cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 5-60% MeOH trong 3 phút, 120 bar, 4mL/phút

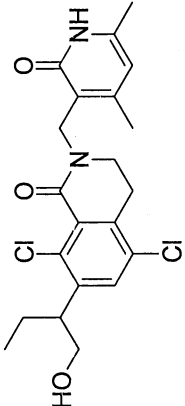
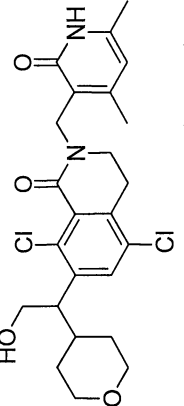
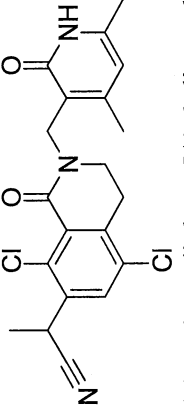
14	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(propan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	F	393	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,35 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,63 (t, J=6,30 Hz, 2H), 3,5 - 3,6 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,85 Hz, 6H)	N/A
15	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-methoxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	G	423	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,65 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 16; 100% Độ tinh khiết không đối xứng; đỉnh 1, RT 8,04 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
16	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-methoxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	G	423	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 10,88 (br s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,69-4,66 (m, 1H), 3,67-3,63 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,78-1,73 (m, 1H), 1,65-1,58 (m, 1H), 0,96 (t, J = 7,2 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 15; 99,6194% Độ tinh khiết không đối xứng; đỉnh thứ hai, RT 8,34 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút

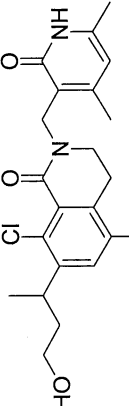
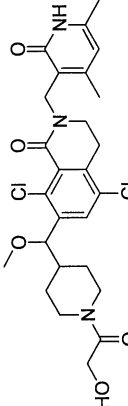
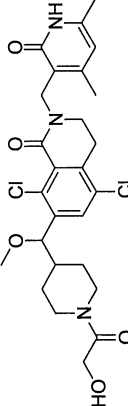
17	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-hydroxypropan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	409	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,27 (t, J = 6,4 Hz, 3H)	Hỗn hợp raxemic
18	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2S)-1-hydroxypropan-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	409	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,27 (t, J = 6,4 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, đã biết: (S) hóa học lập thể được xác định từ cấu trúc tinh thể tia X; đỉnh 1 trong các điều kiện SFC sau: cột Chiralpak AS-H 4,6 x 100mm 5μ; 20% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút
19	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2R)-1-hydroxypropan-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	409	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,79-3,71 (m, 3H), 3,64-3,61 (m, 2H), 2,91 (t, J = 6 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,43 (s, 1H), 1,27 (t, J = 6,4 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, đã biết: (R) hóa học lập thể được xác định từ cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất đồng phân đối ảnh (Ví dụ 18); đỉnh thứ hai trong các điều kiện SFC sau: cột Chiralpak AS-H 4,6 x 100mm 5μ; 20% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút
20	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-hydroxypropan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	423	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 3H), 2,95 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H)	Hỗn hợp raxemic

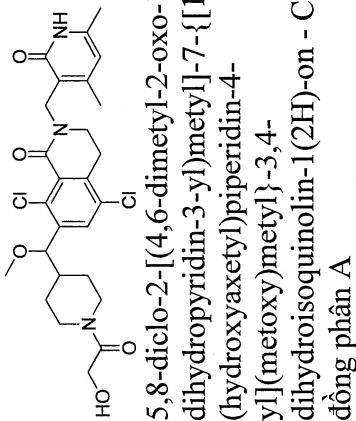
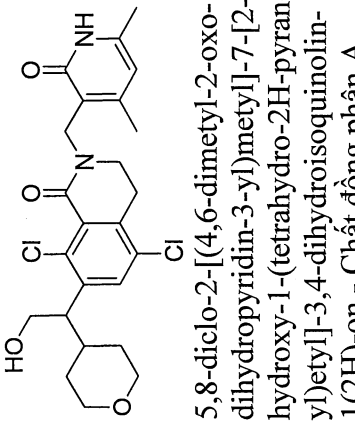
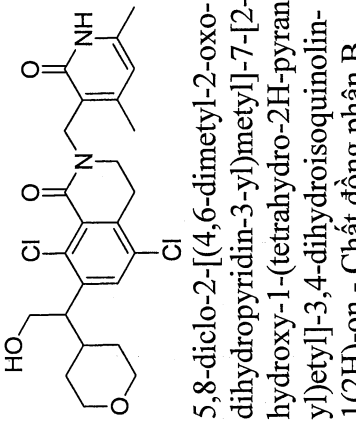
	(±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(1-hydroxybutan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,85 (t, J= 7,6 Hz, 3H)	
21	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[(2-hydroxyetyl)(metyl)amino]propan-2-yl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	466	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 3,97 (sxt, J=6,94 Hz, 1H), 3,79 (t, J=5,38 Hz, 2H), 3,52 (t, J=6,17 Hz, 2H), 3,33 - 3,40 (m, 1H), 3,00 - 3,19 (m, 3H), 2,92 - 3,00 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,33 (d, J=6,85 Hz, 3H)	Hỗn hợp raxemic
22	 {5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}axit axetic	A	409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,50 (br, s, 1H), 11,54 (br, s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,45 (t, J=5,50 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,07 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	N/A
23	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	F	506	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,50 (d, J=13,57 Hz, 1H), 4,14-4,29 (m, 2H), 3,73 (d, J=13,45 Hz, 1H), 3,48-3,56 (m, 2H), 2,92-3,03 (m, 3H), 2,79 (d, J=7,09 Hz, 2H), 2,66 (t, J=12,53 Hz, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,93-2,06 (m, 1H), 1,70 (d, J=13,57 Hz, 2H), 1,21-1,34 (m, 2H)	N/A

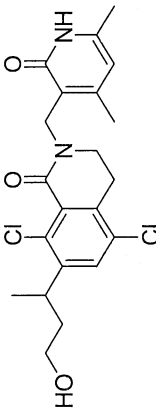
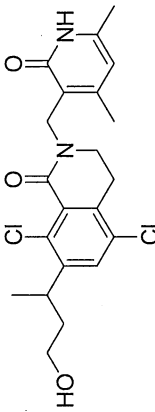
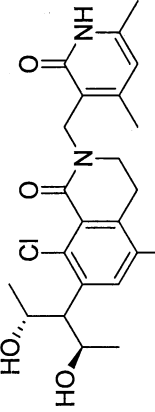
24	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{1-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-4-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	J	520	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,40 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,27-4,49 (m, 1H), 4,00-4,18 (m, 2H), 3,49-3,73 (m, 1H), 3,41 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,23-3,30 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 3H), 2,41-2,63 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,80-1,89 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 1H), 1,28-1,36 (m, 1H), 0,97-1,22 (m, 5H)	Hỗn hợp raxemic
25	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-(1-hydroxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	G	409	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 13,22 (br, s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (dd, J=7,76, 3,36 Hz, 1H), 4,85 (d, J=13,94 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13,94 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=12,50, 4,94 Hz, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,34 Hz, 3H)	Hỗn hợp raxemic
26	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2S*,3R*)-3-hydroxybutan-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	423	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 3H), 2,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J = 6,0 Hz, 3H)	Hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân (2R,3S) và (2S,3R) Các chất đồng phân đối ảnh tách được là Ví dụ 47 và Ví dụ 48

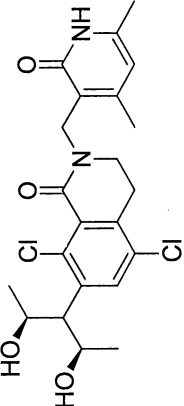
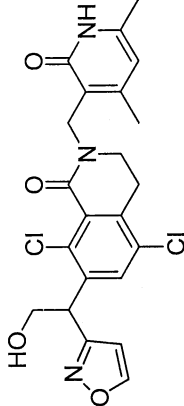
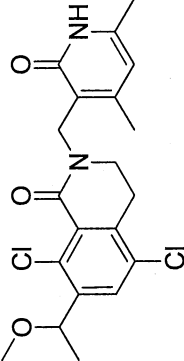
27	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-hydroxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	G	409	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 13,22 (br, s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (dd, J=7,76, 3,36 Hz, 1H), 4,85 (d, J=13,94 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13,94 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=12,50, 4,94 Hz, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,34 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 28; [α]_D = +48,8° (c 0,1 MeOH) >99% ee (+); RT 1,407 phút; cột: Chiralpak AS-3 4,6 x 100mm 3u; 20% MeOH/DEA @ 120 bar CO₂, 4mL/phút;
28	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-hydroxypropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	G	409	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 13,22 (br, s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,13 (dd, J=7,76, 3,36 Hz, 1H), 4,85 (d, J=13,94 Hz, 1H), 4,53 (d, J=13,94 Hz, 1H), 3,70 (dt, J=12,50, 4,94 Hz, 1H), 3,41 - 3,53 (m, 1H), 2,79 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,42 (s, 3H), 2,31 (s, 3H), 1,67 - 1,82 (m, 1H), 1,41 - 1,57 (m, 1H), 0,96 (t, J=7,34 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 27; [α]_D = -47,5° (c 0,1 MeOH) ~99% ee (-); RT 1,893 phút; cột: Chiralpak AS-3 4,6 x 100mm 3u; 20% MeOH/DEA @ 120 bar CO₂, 4mL/phút;
29	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-hydroxybutan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	A	423	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 3H), 2,95 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,85 (t, J=7,6 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 30; đỉnh 1 trong các điều kiện SFC sau: cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 30% MeOH @ 120 bar CO₂, 4mL/phút

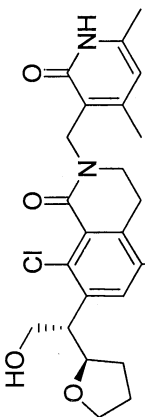
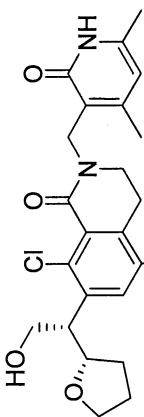
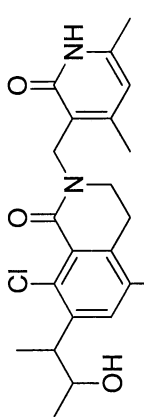
30	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-hydroxybutan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	A	423	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,49 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,71-3,66 (m, 2H), 3,52-3,50 (m, 3H), 2,95 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,65-1,55 (m, 1H), 0,85 (t, J= 7,6 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 29; đỉnh thứ hai trong các điều kiện SFC sau: cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 30% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút
31	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	479	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11,65 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,92 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,37(s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H)	Hỗn hợp raxemic
32	 (±)-2-{5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}propanenitril	G	404	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,55 (br, s, 1H), 7,77 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,61-4,68 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,42-3,50 (m, 2H), 2,87-2,95 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,56-1,63 (m, 3H)	Hỗn hợp raxemic

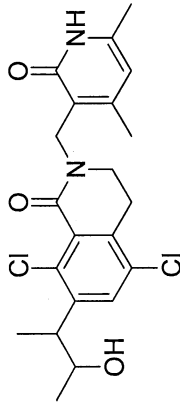
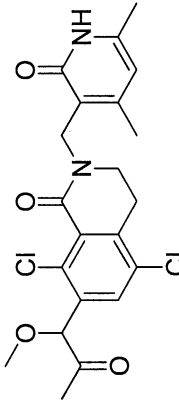
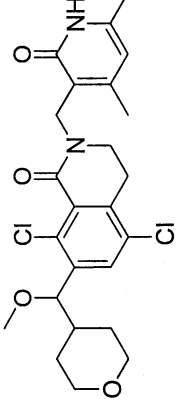
33	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(4-hydroxybutan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	Hỗn hợp racemic
34	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	536	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H)	Hỗn hợp racemic
35	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	536	NMR của Raxemat, Ví dụ 34: ¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J = 5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 36; ~97% ee; thời gian lưu giữ 13,019 phút; cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3μ; 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút

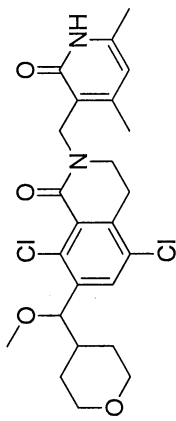
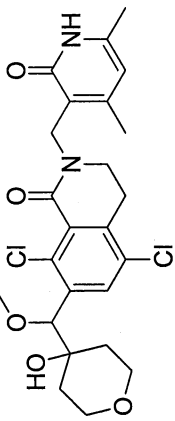
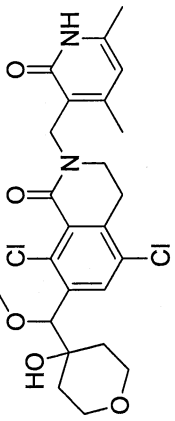
36	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	536	NMR của Raxemat, Ví dụ 34: ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,56 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,35-4,45 (m, 1H), 4,02-4,17 (m, 2H), 3,57-3,68 (m, 1H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 1H), 2,40-2,54 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,78-1,87 (m, 1H), 1,60-1,69 (m, 1H), 1,18-1,47 (m, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 35; >99% ee; thời gian lưu giữ 10,712 phút; cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u; 50% MeOH @ 120 bar CO₂, 4mL/phút
37	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	A	479	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,65 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,92 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 38; đỉnh 1 trong các điều kiện SFC sau: cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 30% MeOH @ 120 bar CO₂, 4mL/phút
38	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	A	479	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 11,65 (bs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,04-3,87 (m, 4H), 3,68-3,40 (m, 3H), 3,31-3,30 (m, 2H), 2,92 (t, J= 6,4 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,05-1,82 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 4H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 37; đỉnh thứ hai trong các điều kiện SFC sau: cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 30% MeOH @ 120 bar CO₂, 4mL/phút

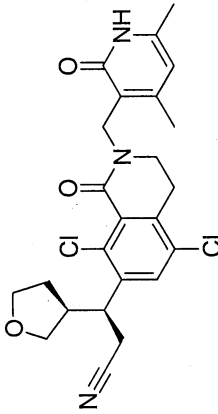
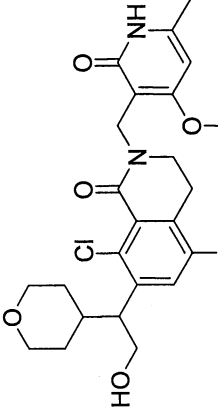
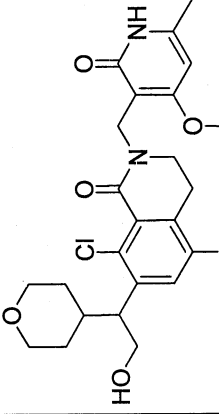
39	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(4-hydroxybutan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	A	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; định 1 trong các điều kiện SFC sau: cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u; 50% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút
40	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(4-hydroxybutan-2-yl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	A	423	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,53 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,41 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,85 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,78-1,68 (m, 2H), 1,15 (d, J = 6,8 Hz, 3H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; định thứ hai trong các điều kiện SFC sau: cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u; 50% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút
41	 (±)-5,8-dichloro-7-[(2R*,3ξ,4R*)-2,4-dihydroxypentan-3-yl]-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	G	453	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,02 (br, s, 1H), 7,78 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,58 (dq, J=3,06, 6,48 Hz, 1H), 4,24 (qd, J=6,21, 7,79 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,54 (dd, J=2,93, 8,07 Hz, 1H), 2,97 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,40 (s, 3H), 1,18 (d, J=6,36 Hz, 3H), 1,05 (d, J=6,36 Hz, 3H)	Hỗn hợp racemic của 2,4-anti diol, không biết hóa học lập thể ở vị trí 3.

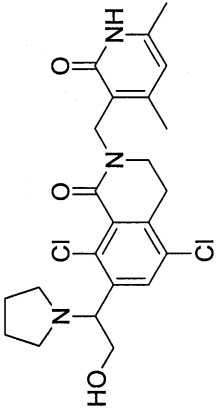
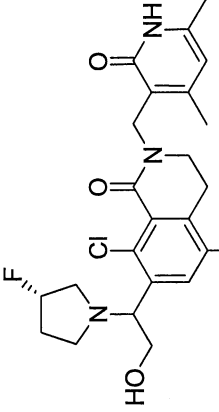
42	 5,8-diclo-7-[(2R*,3ξ,4S*)-2,4-dihydroxypentan-3-yl]-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	G	453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,74 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,54 (br, s, 2H), 4,07 (quin, J=5,81 Hz, 2H), 3,44 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,24 (t, J=5,87 Hz, 1H), 2,86 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,02 (d, J=6,11 Hz, 6H)	Đôi xứng duy nhất/meso 2,4-syn diol, không biết hóa học lập thể ở vị trí 3
43	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[2-hydroxy-1-(1,2-oxazol-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	462	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,84 (d, J=1,51 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,65 (d, J=1,51 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,14 (br, s, 1H), 4,88 (t, J=6,99 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,93-4,00 (m, 2H), 3,43 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,86 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	Hỗn hợp raxemic
44	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-methoxyethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	G	409	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,53 (br, s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,78 (q, J=6,24 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,45 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,32 (d, J=6,36 Hz, 3H)	Hỗn hợp raxemic

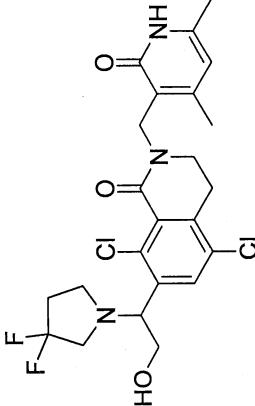
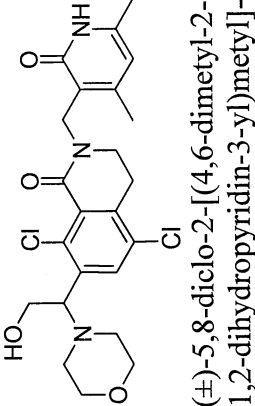
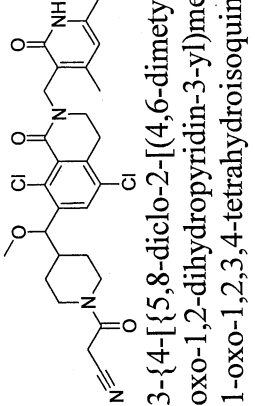
45	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1S)-2-hydroxy-1-[(2R)-tetrahydrofuran-2-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	E	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,09 - 4,22 (m, 1H), 3,86 - 4,00 (m, 3H), 3,75 - 3,84 (m, 1H), 3,62 - 3,72 (m, 1H), 3,45 - 3,55 (m, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,72 - 1,98 (m, 3H), 1,44 - 1,58 (m, 1H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, S tại benzyl, R tại THF 91% ee đỉnh 1; RT 2,91 phút cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u, 5-60% MeOH trong 3 phút, 120 bar, 4mL/phút
46	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1S)-2-hydroxy-1-[(2S)-tetrahydrofuran-2-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	E	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,66 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,23 - 4,32 (m, 1H), 3,73 - 3,91 (m, 3H), 3,67 (t, J=6,79 Hz, 2H), 3,50 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,17 Hz, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,01 - 2,11 (m, 1H), 1,80 - 1,92 (m, 1H), 1,69 - 1,80 (m, 1H), 1,49 - 1,62 (m, 1H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, S,S 92% ee đỉnh thứ hai; RT 3,21 phút cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u, 5-60% MeOH trong 3 phút, 120 bar, 4mL/phút
47	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2S*,3R*)-3-hydroxybutan-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	A	423	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 3H), 2,97 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (d, J=7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J=6,4 Hz, 3H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất; đã biết hóa học lập thể tương đối; không biết hóa học lập thể tuyệt đối; 99,08% ee; đỉnh 1, RT 9,67 phút Cột: Chiralpak AD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,5mL/phút

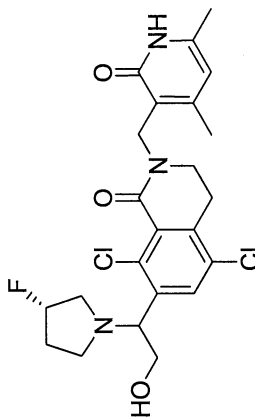
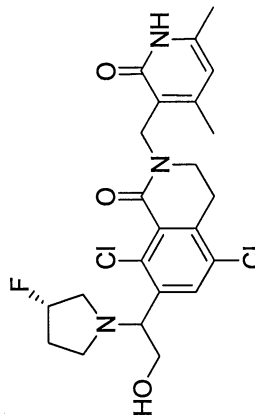
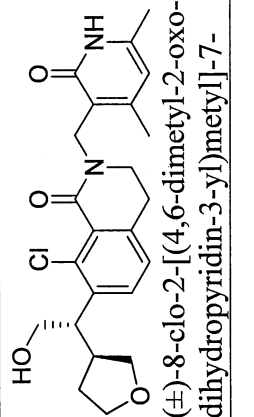
48	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2R*,3S*)-3-hydroxybutan-2-yl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	A	423	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 3,91-3,84 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 3H), 2,97 (t, J= 6,0 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,29 (d, J= 7,2 Hz, 3H), 1,14 (d, J= 6,0 Hz, 3H)	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất; đã biết hóa học lập thể tương đối; không biết hóa học lập thể tuyệt đối; 96,73% ee; đỉnh thứ hai, RT 10,21 phút Cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,5mL/phút
49	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-(1-methoxy-2-oxopropyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	D	437	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,51 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,75-3,60 (m, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,00-2,90 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,26 (s, 1H)	Hỗn hợp raxemic
50	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,56 (s, 3H), 3,74-3,89 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,14-3,24 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,76-1,90 (m, 1H), 1,32-1,56 (m, 3H), 1,17-1,27 (m, 1H)	[α]_D = -56,4° (c 0,1, MeOH) ~96% ee (-); thời gian lưu giữ 3,17 phút; cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3μ; pha động: 50% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút

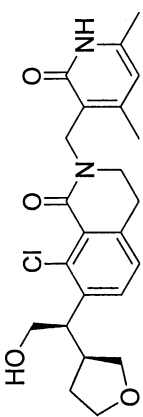
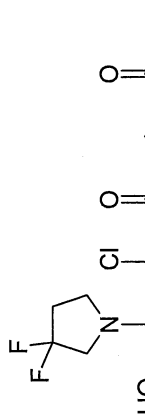
51	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	479	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,56 (s, 3H), 3,75-3,89 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,14-3,23 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,76-1,89 (m, 1H), 1,32-1,57 (m, 3H), 1,16-1,26 (m, 1H)	[α] _D = +80,9° (c 0,1, MeOH) ~99% ee (+); thời gian lưu giữ 4,15 phút; cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3μ; pha động 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút
52	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	495	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,61-3,69 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,86-2,92 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57-1,75 (m, 3H), 0,92 (d, J=12,72 Hz, 1H)	[α] _D = -51,3° (c 0,1, MeOH) >99% ee (-); thời gian lưu giữ 2,51 phút; cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3μ; pha động: 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút
53	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(4-hydroxytetrahydro-2H-pyran-4-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	495	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,65 (s, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,62-3,68 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 5H), 3,12 (s, 3H), 2,85-2,93 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,57-1,74 (m, 3H), 0,92 (d, J=13,45 Hz, 1H)	[α] _D = +73,8° (c 0,1, MeOH) ~99% ee (+); thời gian lưu giữ 3,85 phút; cột Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3μ; pha động: 50% MeOH @ 120 bar CO ₂ , 4mL/phút

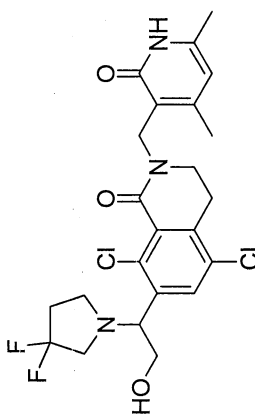
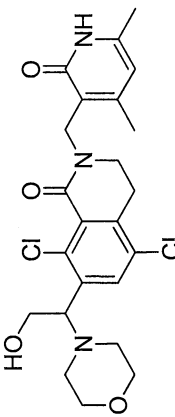
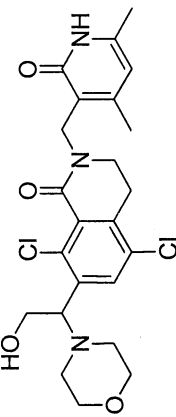
54	 (3S)-3-{5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl}-3-[(3S)-3-oxo-1,2,3,4-tetrahydrofuran-3-yl]propanitril	A	474	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,80 - 13,19 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09 (t, J=7,76 Hz, 1H), 3,82 - 3,90 (m, 1H), 3,73 - 3,81 (m, 2H), 3,64 - 3,73 (m, 2H), 3,57 - 3,64 (m, 1H), 2,87 - 3,03 (m, 2H), 2,73 - 2,87 (m, 1H), 2,59 - 2,73 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,84 - 1,97 (m, 1H), 1,34 - 1,47 (m, 1H)	chất đồng phân duy nhất từ các chất phản ứng không đối xứng; hóa học lập thể tuyệt đối S,S
55	 5,8-diclo-2-{[4-(diflometoxy)-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	A	531	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,21-6,85 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,52-3,49 (m, 5H), 2,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,46-1,43 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 56: 98,46% ee; thời gian lưu giữ: 3,767 phút; cột: Chiralpak AS-H 150*4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 3mL/phút
56	 5,8-diclo-2-{[4-(diflometoxy)-6-	A	531	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,59 (s, 1H), 7,21-6,85 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,96-3,94 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 3H), 3,52-3,43 (m, 5H), 2,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,46-1,42 (m, 1H), 1,29-1,23 (m, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 55: 99,02% ee; thời gian lưu giữ: 3,585 phút; cột: Chiralpak AS-H 150*4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 3mL/phút

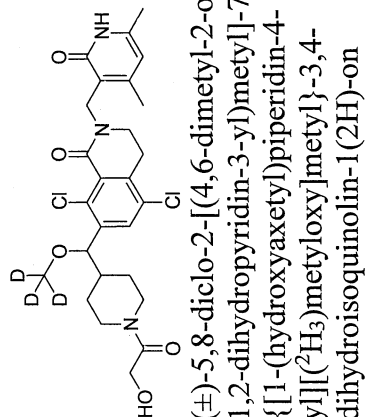
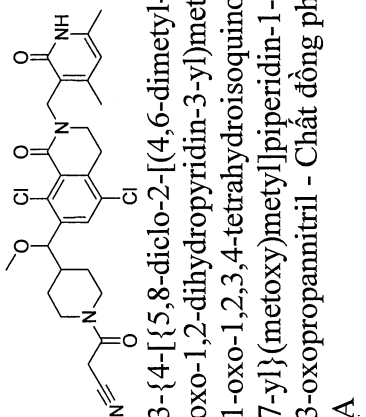
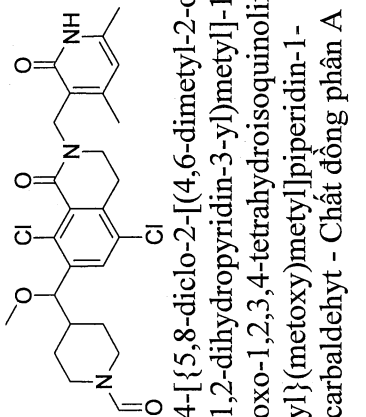
	metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]metyl}-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A					
57	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[2-hydroxy-1-(pyrrolidin-1-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,50 (br, s, 1H), 7,68 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,65 (br, s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,90 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,56 - 3,76 (m, 2H), 3,40 - 3,49 (m, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,33 - 2,44 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,67 (br, s, 4H), hai H bị che khuất bởi đỉnh DMSO.	Hỗn hợp raxemic	
58	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{1-[(3S)-3-flopyrrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	482	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,51 (br, s, 1H), 7,68 (d, J=3,55 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,03 - 5,31 (m, 1H), 4,75 (br, s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,92 - 4,01 (m, 1H), 3,54 - 3,73 (m, 2H), 3,38 - 3,52 (m, 2H), 2,91 - 2,99 (m, 1H), 2,84 - 2,91 (m, 2H), 2,59 - 2,78 (m, 2H), 2,29 - 2,43 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,99 - 2,12 (m, 1H), 1,76 - 1,97 (m, 1H)	Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang chứa (S)-3-flopyrrolidin tách hỗn hợp thu được Ví dụ 62 và Ví dụ 63	

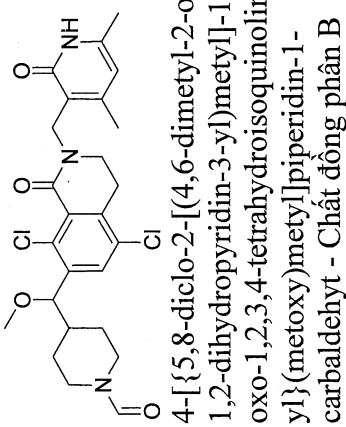
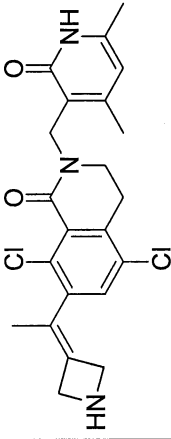
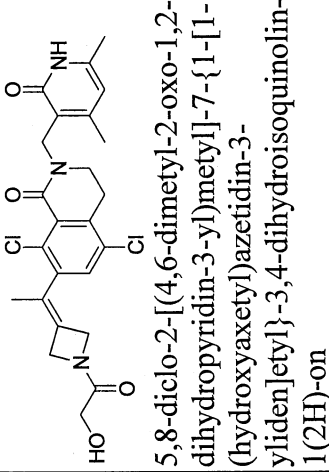
59	 (±)-5,8-dichloro-7-[1-(3,3-difluorol-1-yl)-2-hydroxyethyl]-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	500	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,51 (br, s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 (br, s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,04 (dt, J=14,37, 11,10 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	Hỗn hợp racemic
60	 (±)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[2-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	480	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,71 (br, s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (t, J=4,65 Hz, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 5H), 3,45 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,54 (br, s, 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	Hỗn hợp racemic
61	 3-{4-[(5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)}(methoxy)methyl]piperidin-1-yl}-3-oxopropionitril - Chất đồng phân B	I	545	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11,40 (br, s, 1H) 7,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,68 (t, J=5,4 Hz, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,95 (t, J=6 Hz, 2H), 2,52-2,48 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,61-1,51 (m, 2H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 71; 96,42% ee; thời gian lưu giữ: 9,135 phút; cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂; lưu tốc: 2,35mL/phút

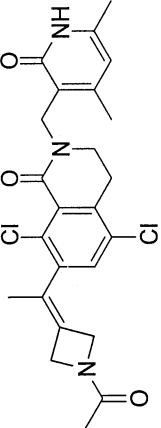
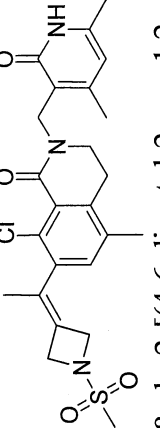
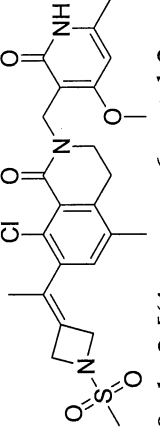
62	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1ξ)-1-[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân A	B	482	HNMR không thu được do số lượng có hạn. Xem Ví dụ 58	Một thành phần của hỗn hợp Ví dụ 58. Chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (S)-3-flopyrolidin, Không xác định được tâm không đối xứng khác; [α] _D = -58,9° (c 0,01 MeOH) ~98% de (-); đỉnh 1; RT 1,233 phút; cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút
63	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{(1ξ)-1-[(3S)-3-flopyrolidin-1-yl]-2-hydroxyetyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on – chất đồng phân B	B	482	HNMR không thu được do số lượng có hạn. Xem Ví dụ 58	Một thành phần của hỗn hợp Ví dụ 58. Chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (S)-3-flopyrolidin, Không xác định được tâm không đối xứng khác; ~90% de (+); đỉnh thứ hai; RT 1,489 phút; cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u; 10% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút
64	 (±)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-	A	431	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,50 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,20 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,95 (dt, J=3,67, 8,31 Hz, 1H), 3,76-3,87 (m, 3H), 3,58 (t, J=7,95 Hz, 2H), 3,43-3,52 (m, 2H),	Hỗn hợp racemic gồm các chất đồng phân R,R và S,S (được chỉ định theo cách tương tự như Ví dụ 4, hợp chất có cấu trúc tinh thể thể hiện hóa học lập thể S,S)

	{(1S*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on				3,18 (t, J=8,44 Hz, 1H), 2,87 (dd, J=5,14, 7,09 Hz, 2H), 2,75 (dd, J=7,83, 15,89 Hz, 1H), 2,33-2,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,83 (qd, J=8,60, 12,10 Hz, 1H)	
65	 (±)-8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	431		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=8,07 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,95 Hz, 1H), 3,78 (dt, J=4,16, 8,31 Hz, 1H), 3,55-3,73 (m, 5H), 3,47 (t, J=5,26 Hz, 2H), 2,86 (dd, J=4,40, 6,85 Hz, 2H), 2,60-2,74 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,68-1,80 (m, 1H), 1,40 (qd, J=8,56, 12,23 Hz, 1H)	Hỗn hợp racemic gồm các chất đồng phân R,S và S,R
66	 (-)-5,8-diclo-7-[1-(3,3-difluorolidin-1-yl)-2-hydroxyethyl]-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	500		¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,51 (br, s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 (br, s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,04 (dt, J=14,37, 11,10 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 67; [α] _D = -65,35° (c 0,01 MeOH) >99% ee (-); đỉnh 1; RT 2,120 phút; cột Chiralpak IC-3 4,6 x 100mm 3u; 40% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút

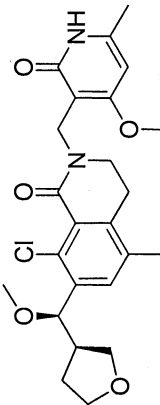
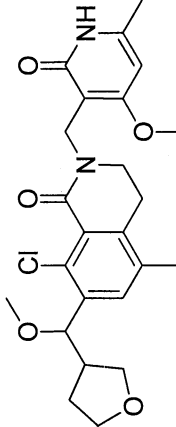
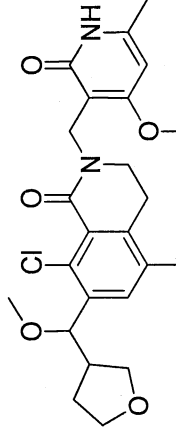
67	 (+)-5,8-dichloro-7-[1-(3,3-difluoropropyl)-2-hydroxyethyl]-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	500	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,51 (br, s, 1H), 7,66 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 (br, s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,03 (t, J=4,52 Hz, 1H), 3,54 - 3,70 (m, 2H), 3,38 - 3,50 (m, 2H), 3,04 (dt, J=14,37, 11,10 Hz, 1H), 2,79 - 2,94 (m, 3H), 2,62 - 2,78 (m, 2H), 2,18 - 2,30 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 66; [α]_D = +92,77° (c 0,01 MeOH) ~99% ee (+); đỉnh thứ hai; RT 2,866 phút; cột Chiralpak IC-3 4,6 x 100mm 3u; 40% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút
68	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[2-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	480	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,71 (br, s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (t, J=4,65 Hz, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 5H), 3,45 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,54 (br, s, 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 69; [α]_D = -52,63° (c 0,01 MeOH) >99% ee (-) ; đỉnh 1; RT 3,039 phút; cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 20% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút
69	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[2-hydroxy-1-(morpholin-4-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	B	480	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,72 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,71 (br, s, 1H), 4,58 (s, 2H), 3,95 (t, J=4,65 Hz, 1H), 3,68 - 3,78 (m, 1H), 3,51 - 3,67 (m, 5H), 3,45 (t, J=6,54 Hz, 2H), 2,87 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,54 (br, s, 2H), 2,27 - 2,39 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 68; [α]_D = +75,09° (c 0,01 MeOH) ~97,6% ee (+); đỉnh thứ hai; RT 4,327 phút; cột Chiralpak AD-3 4,6 x 100mm 3u; 20% MeOH/DEA @ 120 bar, 4mL/phút;

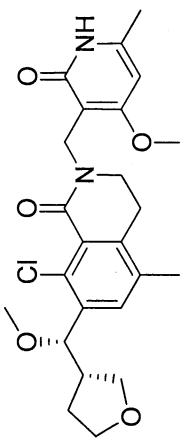
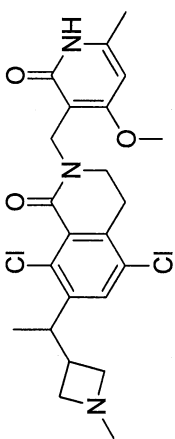
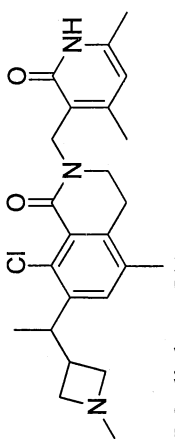
70	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-yl] [(1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl)] [(²H₃)metyloxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	539	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 4,11-4,28 (m, 2H), 3,66-3,80 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,50-2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,74 (dd, J=2,20, 13,20 Hz, 1H), 1,28-1,58 (m, 3H)	Hỗn hợp racemic
71	 3-{4-[(5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)}(metoxy)metyl]piperidin-1-yl}-3-oxopropannitril - Chất đồng phân A	I	545	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 11,61 (br, s, 1H) 7,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,64-4,57 (m, 2H), 3,68 (t, J=5,4 Hz, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 3,09-3,02 (m, 1H), 2,95 (t, J=6 Hz, 2H), 2,52-2,49 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,75-1,68 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 2H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 61; 97,43% ee; thời gian lưu giữ: 8,742 phút; cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,35mL/phút
72	 4-[(5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)}(metoxy)metyl]piperidin-1-carbaldehyt - Chất đồng phân A	I	506	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,52 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J=11,6 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6 Hz, 2H), 3,61 (t, J=13,2 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,97-2,94 (m, 3H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 4H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 73; 94,43% ee; thời gian lưu giữ: 8,623 phút; cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,35mL/phút.

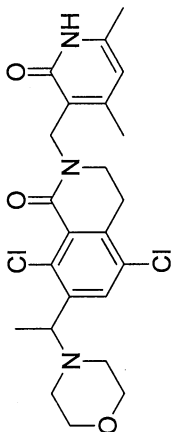
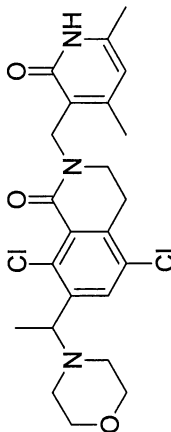
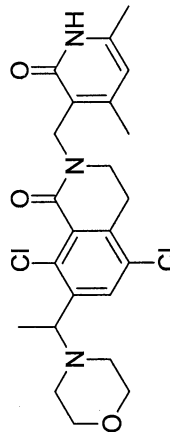
73	 4-[(5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-7-yl)(methoxymethyl)piperidin-1-yl]carbaldehyt - Chất đóng phân B	I	506	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,29 (br s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,42 (d, J=12,0 Hz, 1H), 3,68 (t, J=6 Hz, 2H), 3,61 (t, J=12,8 Hz, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,97-2,94 (m, 3H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,89-1,87 (m, 1H), 1,36-1,26 (m, 4H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 72; 92,36% ee; thời gian lưu giữ: 9,05 phút; cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,35mL/phút
74	 7-[1-(azetidin-3-yliden)ethyl]-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	H	432	N/A	N/A
75	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{1-[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yliden]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	H	490	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,81-4,99 (m, 2H), 4,51-4,60 (m, 3H), 4,48 (br, s, 1H), 4,19 (br, s, 1H), 3,83-4,01 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,88 (t, J=5,87 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (br, s, 3H)	N/A

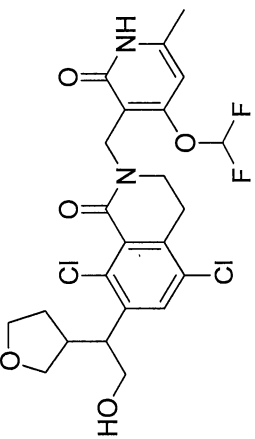
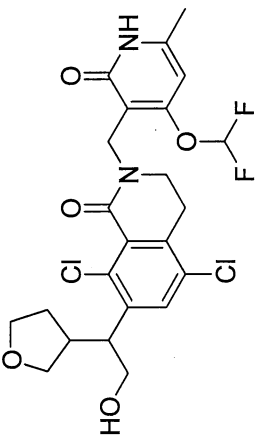
76	 7-[1-(1-axetylazetidin-3-yliden)ethyl]-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	H	474	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,46 (br, s, 1H), 7,44 (s, 0,56H), 7,43 (s, 0,44H), 5,81 (s, 1H), 4,72 (br, s, 0,88H), 4,49 (s, 2H), 4,40 (br, s, 1,12H), 4,36 (br, s, 1,12H), 4,05 (br, s, 0,88H), 3,39 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,81 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,78 (br, s, 3H), 1,76 (s, 1,32H), 1,68 (s, 1,68H) Rotame (tỷ lệ ~4:5).	N/A
77	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-{1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yliden]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	H	490	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,72 (br, s, 1H), 6,98 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,65 (br, s, 2H), 4,29 (br, s, 2H), 3,62 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,73 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,23-2,30 (m, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,87 (s, 3H)	N/A
78	 8-clo-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-{1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yliden]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	H	[M+Na] ⁺ 528	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,17 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,68 (br, s, 2H), 4,24-4,33 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,38 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,80 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,91 (t, J=1,51 Hz, 3H)	N/A

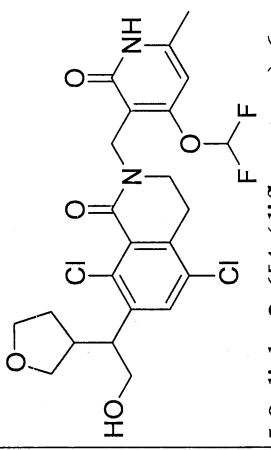
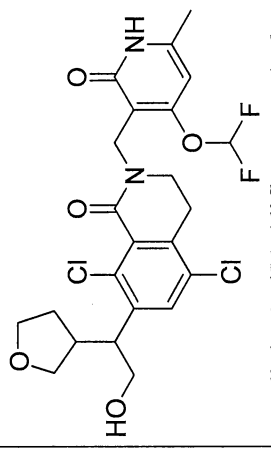
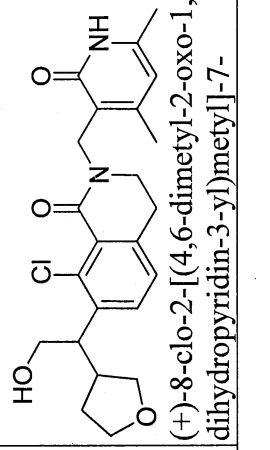
79		H	494	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,84 (d, J=5,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,15-5,00 (m, 1H), 5,00-4,95 (m, 1H), 4,80-4,75 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,50-4,45 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,47 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, J=4,8 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H).	N/A
80		H	460	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,36 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 4,78 - 4,83 (m, 2H), 3,60 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,98 - 3,12 (m, 4H), 2,91 (t, J=5,14 Hz, 2H), 2,58 - 2,69 (m, 1H), 2,47 - 2,58 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,05 (d, J=7,58 Hz, 2H), 1,97 - 2,01 (m, 3H)	N/A
81		I	[M+Na] ⁺ 489	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,34 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,61-4,78 (m, 6H), 3,88 (s, 3H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,37-3,38 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,94 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).	Các chất đồng phân R; hóa học lập thể được xác định từ cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất đồng phân đối ảnh Ví dụ 82; 100% ee; thời gian lưu giữ 9,85 phút; Cột: (R,R)Whelk O1, 250×4,6mm I.D., 5um; Pha động: 50% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; bước sóng 220 nm
82		I	467	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,38 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,05 (d, J=6,0 Hz, 1H), 4,64-4,78 (m, 6H), 3,87 (s, 3H), 3,47-3,50 (m, 2H), 3,37-3,38 (m, 1H)	Đã biết là các chất đồng phân S bằng cấu trúc tinh thể tia X; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 81; 98% ee; thời gian lưu giữ 8,65 phút; cột: (R,R)Whelk O1, 250×4,6mm I.D., 5um;

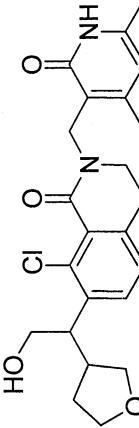
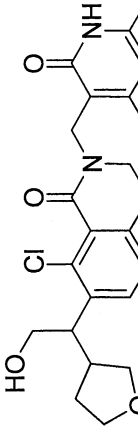
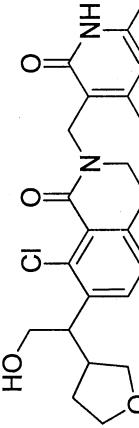
	5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(S)-metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on				¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,36 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,75-4,85 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 6H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H).	1H, 3,31 (s, 3H), 2,93 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H).	pha động: 50% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; bước sóng 220 nm
83	 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoxi[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	461		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,36 (brs, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,75-4,85 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 6H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,54-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H).	Đã biết là chất đồng phân R,R bằng cấu trúc tinh thể tia X; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 86; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 84 và Ví dụ 85; 100% ee; thời gian lưu giữ 34,91 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 50% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,0mL/phút	
84	 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(R*)-metoxi[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	461		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,33 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77-4,84 (m, 3H), 3,86-3,89 (m, 4H), 3,68-3,73 (m, 2H), 3,58-3,60 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,73-2,75 (m, 2H), 2,62-2,64 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H).	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, R,S hoặc S,R, song không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 85; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 83 và Ví dụ 86; 97% ee; thời gian lưu giữ 39,01 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 50% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,0mL/phút	
85	 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoxi[(3R)-tetrahydrofuran-3-yl]metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	461		¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,30 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,77-4,84(m, 3H), 3,86-3,89 (m, 4H), 3,66-3,74 (m, 2H), 3,58-3,59 (m, 1H), 3,44-3,46 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,73-2,75 (m, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 3H).	Chất đồng phân đối ảnh duy nhất, R,S hoặc S,R, song không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 84; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 83 và Ví dụ 86; 100% ee; thời gian lưu giữ 29,05 phút;	

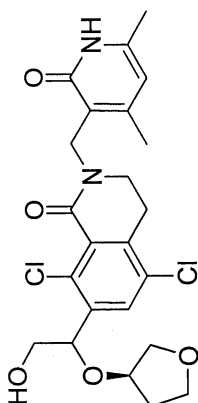
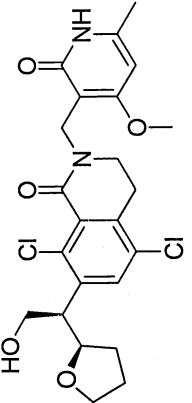
	{(S*)-methoxy[(3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]methyl}-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			3H), 2,24 (s, 3H), 1,95-1,98 (m, 2H).	cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5µm; pha động: 50% ethanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,0mL/phút
86	 8-chloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(S)-methoxy[(3S)-tetrahydrofuran-3-yl]methyl]-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	461	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,29 (brs, 1H), 7,30 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,75-4,84 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 6H), 3,69-3,71 (m, 1H), 3,44-3,47 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,73-2,76 (m, 2H), 2,56-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,70-1,73 (m, 2H).	Các chất đồng phân S,S; hóa học lập thể được xác định bằng cấu trúc tinh thể tia X của hợp chất đồng phân đối ảnh Ví dụ 83; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 84 và Ví dụ 85; 100% ee; thời gian lưu giữ 32,28 phút; cột: Chiralpak IC 250×4,6mm I.D., 5µm; pha động: 50% ethanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,0mL/phút
87	 5,8-dichloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(1-methylazetidin-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,44 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,67-3,78 (m, 2H), 3,36-3,42 (m, 3H), 3,16 (t, J=7,40 Hz, 1H), 2,90-2,96 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 88; 99% ee; thời gian lưu giữ 5,511 phút; Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3 µm; pha động: ethanol (0,05% DEA) trong CO ₂
88	 5,8-dichloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(1-methylazetidin-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	464	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,43 (s, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 2H), 3,34-3,42 (m, 3H), 3,12 (br, s, 1H), 2,93 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,83 (br, s, 2H), 2,35-2,40 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 87; 100% ee; thời gian lưu giữ 55,997 phút; Cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3 µm; pha động: ethanol (0,05% DEA) trong CO ₂

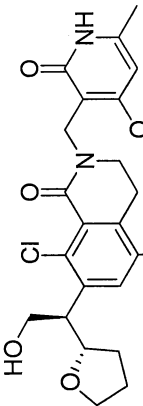
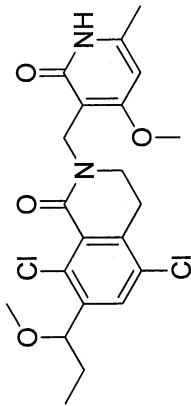
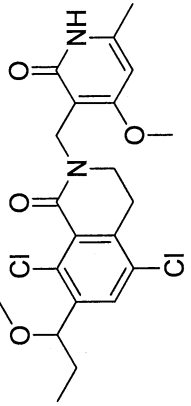
	đồng phân B					
89	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	K	464	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,74 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,87 - 4,70 (m, 2H), 4,00 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,76 - 3,59 (m, 6H), 2,99 - 2,81 (m, 2H), 2,53 (br, s, 2H), 2,36 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H)	hỗn hợp raxemic	
90	 (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	K			(+) chất đồng phân của Ví dụ 89	
91	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(morpholin-4-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	K			(-) chất đồng phân của Ví dụ 89	

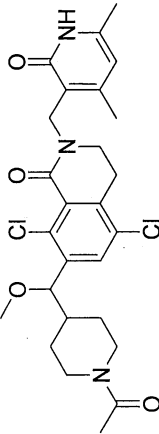
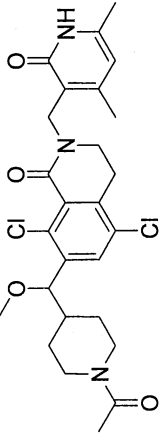
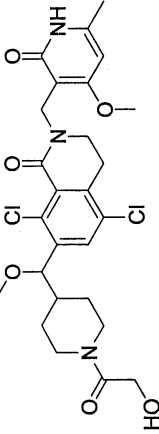
92	 5,8-diclo-2-{[4-(difluoromethoxy)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]methyl}-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	A	517	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,31 (brs, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,72 (t, J=72 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82-3,96 (m, 4H), 3,61-3,65 (m, 4H), 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,97 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,75-1,81 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 93; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 94 và Ví dụ 95; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,37 phút; cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút
93	 5,8-diclo-2-{[4-(difluoromethoxy)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]methyl}-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	A	517	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,25 (br,s,, 1H), 7,42 (s, 1H), 6,72 (t, J=72 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 3,82-3,89 (m, 4H), 3,61-3,66 (m, 4H), 3,20 (t, J=8,4 Hz, 2H), 2,98 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,70-2,72 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,21-2,23 (m, 1H), 1,76-1,81 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 92; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 94 và Ví dụ 95; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,54 phút; cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút

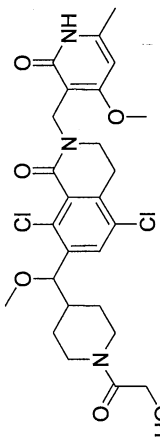
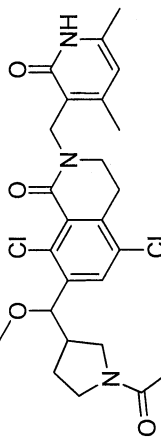
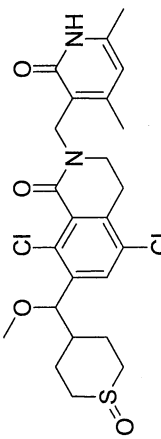
94	 5,8-diclo-2-{[4-(difluoromethoxy)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]methyl}-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân C	A	517	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,12 (br,s, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,73 (t, J=72 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,71 (t, J=13,3 Hz, 2H), 4,07-4,10 (m, 1H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,60-3,65 (m, 4H), 2,99 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,8 (m, 1H), 1,40-1,45 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 95; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 92 và Ví dụ 93; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,80 phút; cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút
95	 5,8-diclo-2-{[4-(difluoromethoxy)-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl]methyl}-7-[2-hydroxy-1-(tetrahydrofuran-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân D	A	517	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,36 (brs, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,72 (t, J=73 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,71 (q, J=13,9 Hz, 2H), 4,06-4,08 (m, 1H), 3,70-3,83 (m, 4H), 3,59-3,63 (m, 4H), 2,98(t, J=5,4 Hz, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,78-1,8 (m, 1H), 1,39-1,45 (m, 1H),	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 94; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 92 và Ví dụ 93; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,98 phút; cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: metanol (0,05% DEA) trong CO₂ từ 5% đến 40%; lưu tốc: 2,5mL/phút
96	 (+)-8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-	A	431	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=7,34 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,89-3,98 (m, 1H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,57 (t, J=7,70 Hz, 2H), 3,42-3,51 (m, 2H), 3,16 (t,	[α]_D = +51,7° (c 0,2 MeOH); (+) chất đồng phân của Ví dụ 64 raxemat; chất đồng phân R,R hoặc S,S; không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 97

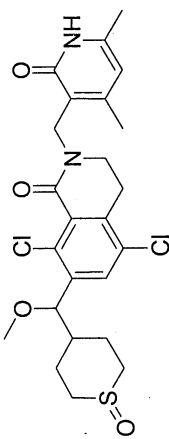
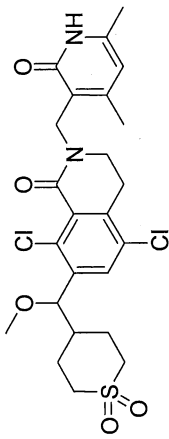
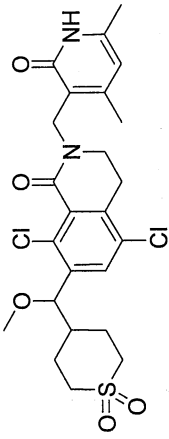
	{(1S*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			J=8,31 Hz, 1H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,64-2,80 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,74-1,89 (m, 1H)	
97	 (-)-8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R*)-2-hydroxy-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	431	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=7,58 Hz, 1H), 7,18 (d, J=7,83 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,93 (dt, J=3,79, 8,13 Hz, 1H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,57 (t, J=7,83 Hz, 2H), 3,43-3,51 (m, 2H), 3,16 (t, J=8,44 Hz, 1H), 2,85 (t, J=5,75 Hz, 2H), 2,65-2,80 (m, 1H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,75-1,89 (m, 1H)	$[\alpha]_D = -27,4^\circ$ (c 0,1 MeOH); (-) chất đồng phân của Ví dụ 64 raxemat; chất đồng phân R,R hoặc S,S; không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 96
98	 (+)-8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1R*)-2-hydroxy-1-[(3S*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	431	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,19 (d, J=7,82 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,83 Hz, 1H), 3,78 (dt, J=4,16, 8,31 Hz, 1H), 3,55-3,73 (m, 5H), 3,43-3,50 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 2,61-2,74 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,34-1,45 (m, 1H)	$[\alpha]_D = +20,5^\circ$ (c 0,1 MeOH); (+) chất đồng phân của Ví dụ 65 raxemat; chất đồng phân R,S hoặc S,R; không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 99
99	 (-)-8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1S*)-2-hydroxy-1-[(3R*)-tetrahydrofuran-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	A	431	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (d, J=7,83 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,07 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,13 (t, J=7,83 Hz, 1H), 3,78 (dt, J=4,16, 8,31 Hz, 1H), 3,56-3,74 (m, 5H), 3,42-3,52 (m, 2H), 2,82-2,89 (m, 2H), 2,59-2,75 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,24 (s, 3H)	$[\alpha]_D = -33,1^\circ$ (c 0,1 MeOH); (-) chất đồng phân của raxemat Ví dụ 65; các chất đồng phân R,S hoặc S,R; không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 98

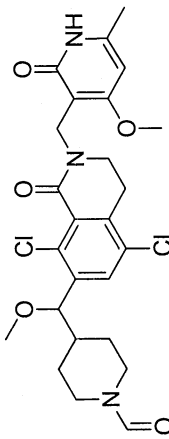
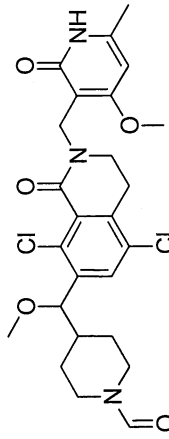
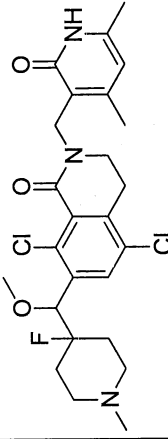
	dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-(2-hydroxy-1-metoxypopyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			(d, J=6,4 Hz, 3H).		¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,52 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,97 (dd, J=7,15, 2,87 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,00 - 4,05 (m, 1H), 3,83 - 3,91 (m, 1H), 3,72 (td, J=8,34, 4,10 Hz, 1H), 3,56 - 3,66 (m, 3H), 3,37 - 3,45 (m, 3H), 2,88 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,05 - 2,13 (m, 1H), 1,85 - 1,97 (m, 1H)	Chất đồng phân duy nhất, (R) tại tâm THF, Không xác định được tâm không đối xứng khác; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 104; 99% de; thời gian lưu giữ 1,088 phút trên cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u; 10% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút
10 3		D	481		¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,57 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,91 (dd, J=7,03, 2,87 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,04 - 4,11 (m, 1H), 3,90 (d, J=9,66 Hz, 1H), 3,78 (q, J=8,07 Hz, 1H), 3,62 - 3,69 (m, 2H), 3,59 (dd, J=11,86, 2,93 Hz, 1H), 3,37 - 3,45 (m, 3H), 2,88 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,74 - 1,96 (m, 2H)	Chất đồng phân duy nhất, (R) tại tâm THF, Không xác định được tâm không đối xứng khác; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 103; 94% de; thời gian lưu giữ 1,558 phút trên cột Chiralcel OJ-3 4,6 x 100mm 3u; 10% MeOH @ 120 bar, 4mL/phút	
10 5		E	481		¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,67 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,28-4,29 (m, 1H), 3,90-3,79 (m, 6H), 3,69 (t, J=6,8 Hz, 2H), 3,40 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,94 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,10-2,07 (m, 1H), 1,90-1,86 (m, 1H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H)	chất đồng phân 1R,2R; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 106; thời gian lưu giữ: 3,480 phút; cột: Chiralpak AD-3 150x4,6mm I.D., 3 um; pha động 40% etanol (0,05% DEA) trong CO2	

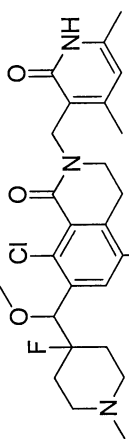
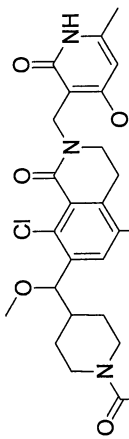
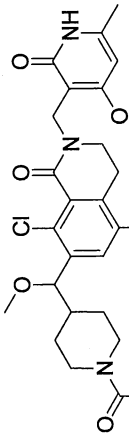
	dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on				¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ	chất đồng phân 1R,2S; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 105; thời gian lưu giữ: 2,507 phút; cột: Chiralpak AD-3 150x4,6mm I.D., 3 µm; pha động 40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
10 6		E	481		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,60 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,20-4,18 (m, 1H), 3,97-3,92 (m, 6H), 3,91-3,80 (m, 1H), 3,70 (s, 1H), 3,40 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,95 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,96-1,82 (m, 3H), 1,55-1,50 (m, 1H).	
10 7		G	439		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,74-1,79 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 0,99 (t, J=7,2 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 108; 100% ee; thời gian lưu giữ 11,41 phút; cột: Pheno Lux Cellulose-2, 150x4,6mm I.D., 5µm; pha động: 50% MeOH (0,05% DEA) trong CO ₂ ; Lưu tốc: 2,0mL/phút
10 8		G	439		¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,70-4,72 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,40-3,43 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,95-2,99 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,73-1,77 (m, 1H), 1,62-1,67 (m, 1H), 0,99 (t, J=7,4 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 107; 99% ee; thời gian lưu giữ 15,01 phút; cột: Pheno Lux Cellulose-2, 150x4,6mm I.D., 5µm; pha động: 50% MeOH (0,05% DEA) trong CO ₂ ; Lưu tốc: 2,0mL/phút

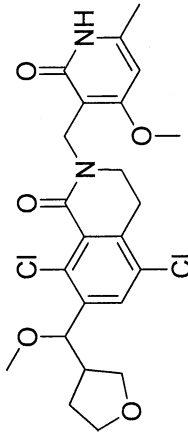
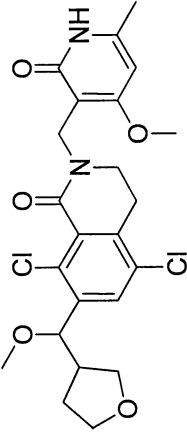
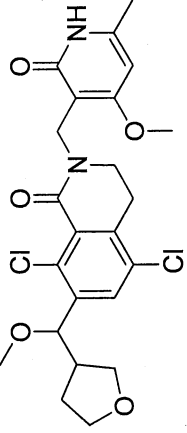
	đồng phân B				
10 9	 7-[(1-axetypiperidin-4-yl)(metoxy)-metyl]-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	520	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,03 (brs, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 2H), 4,64-4,65 (m, 2H), 3,77-3,79 (m, 1H), 3,68 (t, J=5,8 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,52-1,57 (m, 2H), 1,34-1,41 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 110; 100% ee; thời gian lưu giữ: 10,42 phút; cột: ChiralpakAD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
11 0	 7-[(1-axetypiperidin-4-yl)(metoxy)-metyl]-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	520	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,01 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,74-4,82 (m, 2H), 4,62-4,65 (m, 2H), 3,76-3,79 (m, 1H), 3,69 (t, J=6 Hz, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,90-2,96 (m, 3H), 2,41-2,47 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,83-1,86 (m, 1H), 1,52-1,58 (m, 2H), 1,34-1,40 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 109; 93% ee; thời gian lưu giữ: 11,08 phút; cột: ChiralpakAD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
11 1	 5,8-diclo-7-{[1-(hydroxyaxetyl)-piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	[M+Na] ⁺ 574	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,06 (s, 1H), 7,44 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,62-4,64 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,47-3,53 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,84-2,96 (m, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,72 (m, 1H), 1,58-1,59 (m, 2H), 1,33-1,46 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 112; 100% ee; thời gian lưu giữ: 9,21 phút; cột: Chiralpak AD-3 150x4,6mm I.D., 3um; pha động: 30% etanol(0,1% etanolamin) trong CO ₂

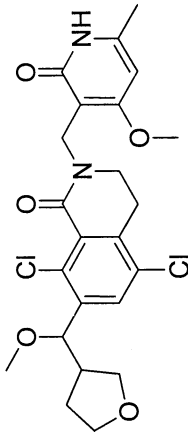
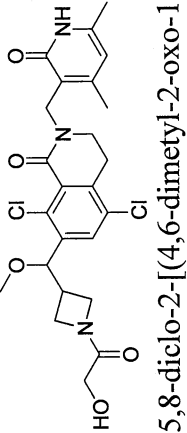
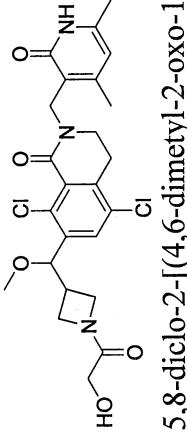
11 2	 5,8-diclo-7-([1-(hydroxyaxetyl)-piperidin-4-yl](metoxy)metyl)-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	[M+Na] ⁺ 574	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,98 (s, 1H), 7,44 (d, J=3,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77-4,81 (m, 2H), 4,59-4,64 (m, 2H), 4,10-4,14 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (s, 1H), 3,47-3,53 (m, 3H), 3,20 (s, 3H), 2,83-2,96 (m, 3H), 2,46-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 1H), 1,58-1,59 (m, 2H), 1,33-1,48 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 111; 100% ee; thời gian lưu giữ: 11,45 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 30% etanol(0,1% etanolamin) trong CO ₂
11 3	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)metyl]-7-([1-(hydroxyaxetyl)pyrolidin-3-yl](metoxy)metyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	522	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,63 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,09-4,17 (m, 2H), 3,67 (brs, 1H), 3,52-3,60 (m, 3H), 3,40-3,50 (m, 1H), 3,22-3,25 (m, 3H), 3,00-3,03 (m, 2H), 2,54-2,74 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,73-2,07 (m, 3H)	Hỗn hợp của các chất đồng phân không đối quang
11 4	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxy(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	511	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,75-4,81 (m, 2H), 4,60-4,68 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,98-2,99 (m, 2H), 2,59-2,66 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,15 (m, 1H), 1,71-1,92 (m, 4H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 115; 100% ee; thời gian lưu giữ: 6,190 phút; cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂

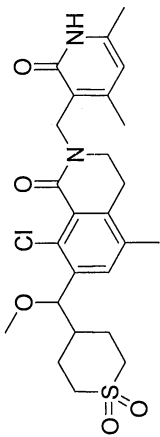
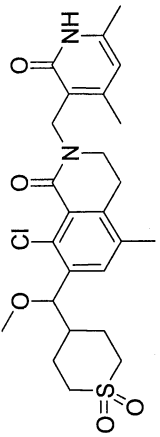
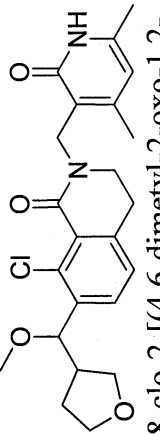
11 5	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(1-oxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	511	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,75-4,76 (m, 2H), 4,66-4,68 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,4 Hz, 2H), 3,37-3,51 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,60-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,06-2,09 (m, 1H), 1,71-1,96 (m, 4H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 114; 98% ee; thời gian lưu giữ: 6,995 phút; cột: Chiralcel OJ-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
11 6	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1,1-dioxido-2,3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one)-3,4-yl(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	527	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,70-4,75 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,2 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99-3,20 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 1,97-1,99 (m, 2H), 1,91-1,95 (m, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 117; 100% ee; thời gian lưu giữ: 1,170 phút; cột: Chiralcel OJ-3 50*4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
11 7	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1,1-dioxido-2,3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-one)-3,4-yl(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	527	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,56 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,71-4,79 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99-3,20 (m, 6H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,16 (m, 2H), 1,92-2,00 (m, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 116; 92% ee; thời gian lưu giữ: 1,364 phút; cột: Chiralcel OJ-3 50*4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

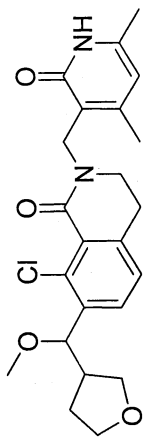
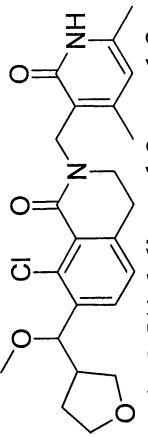
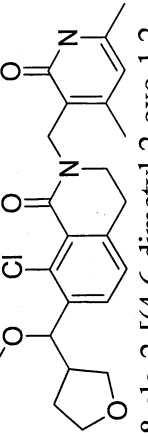
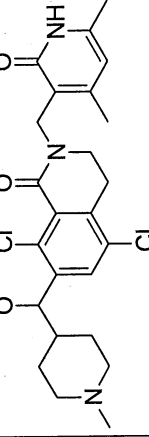
11 8	 4-[(5,8-dichloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)(methoxy)methyl]piperidin-1-carbaldehyd - Chất đồng phân A	I	522	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,40 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,0 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78-4,82 (m, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,40-4,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59-3,62 (m, 1H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,91-2,96 (m, 3H), 2,46-2,50 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,88-1,89 (m, 1H), 1,26-1,57 (m, 4H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 119; 100% ee; thời gian lưu giữ: 7,866 phút; cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 20% metanol (0,1% etanolamin) trong CO₂
11 9	 4-[(5,8-dichloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-yl)(methoxy)methyl]piperidin-1-carbaldehyd - Chất đồng phân B	I	522	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,29 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,74-4,78 (m, 2H), 4,64 (d, J=5,2 Hz, 1H), 4,41-4,44 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,59-3,63 (m, 1H), 3,51-3,52 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93-3,01 (m, 3H), 2,47-2,53 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,89-1,90 (m, 1H), 1,75-1,77 (m, 1H), 1,26-1,57 (m, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 118; 94% ee; thời gian lưu giữ: 9,458 phút; cột: Chiralpak AS-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 20% metanol (0,1% etanolamin) trong CO₂
12 0	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[4-(4-methoxy)methyl]piperidin-4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	510	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,85 (d, J=18,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,51-3,46 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,91 (t, J=6 Hz, 2H), 2,58-2,64 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,93-2,03 (m, 3H), 1,68-1,87 (m, 2H), 1,36 (t, J=10,8 Hz, 1H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 121; 90% ee; thời gian lưu giữ: 7,533 phút; cột: AD-H 250×4,6mm I.D., 5 μm; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂

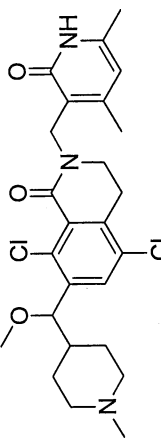
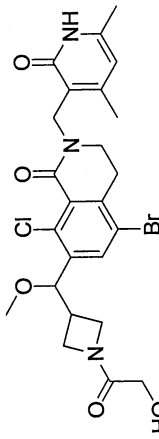
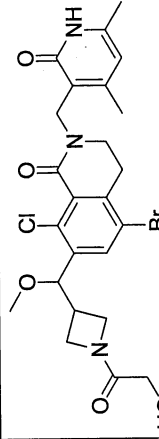
12 1	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(4-fluoro-1-methylpiperidin-4-yl)(methoxymethyl)-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	[M+Na] ⁺ 532	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,59 (s, 1H), 10,77 (brs, 1H), 7,51 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 (d, J=18,4 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,50-3,52 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,92-3,05 (m, 4H), 2,72 (s, 3H), 2,13-2,34 (m, 9H), 1,65 (brs, 1H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 120; 91% ee; thời gian lưu giữ: 7,810 phút; cột: AD-H 250x4,6mm I.D., 5 um; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂
12 2	 7-[(1-axetyl)piperidin-4-yl](methoxymethyl)-5,8-dichloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	536	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,40 (brs, 1H), 7,45 (d, J=2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77-4,79 (m, 2H), 4,63 (d, J=5,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,80-3,83 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,93-2,96 (m, 3H), 2,36-2,38 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,71-1,72 (m, 1H), 1,42-1,52 (m, 4H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 123; 100% ee; thời gian lưu giữ: 9,93 phút; cột: ChiralpakAD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
12 3	 7-[(1-axetyl)piperidin-4-yl](methoxymethyl)-5,8-dichloro-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	536	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,26 (brs, 1H), 7,45 (d, J=2,4 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,73-4,82 (m, 2H), 4,63 (d, J=4,8 Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,79-3,82 (m, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,91-2,96 (m, 3H), 2,36-2,44 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,38-1,71 (m, 5H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 122; 97% ee; thời gian lưu giữ: 10,60 phút; cột: ChiralpakAD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

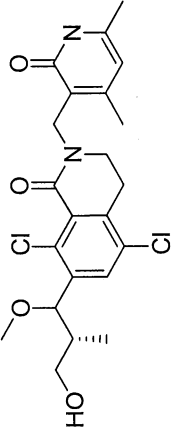
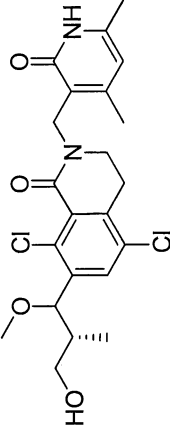
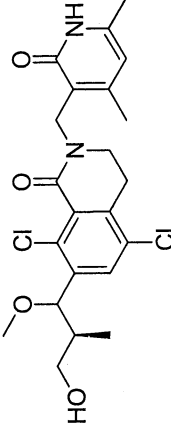
12 4	 5,8-diclo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxo(tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	481	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,35 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,78-4,84 (m, 3H), 3,72-3,88 (m, 6H), 3,51-3,70 (m, 1H), 3,48-3,50 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,95-2,96 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,76 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 126; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 125 và Ví dụ 127; 92% ee; thời gian lưu giữ: 12,59 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 40/60 hexan(0,1%D EA)/isopropanol(0,1% etanolamin)
12 5	 5,8-diclo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxo(tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	481	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,46 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,72 (d, J=8,8 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,74-3,69 (m, 3H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,30-3,29 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,51-1,47 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 127; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 124 và Ví dụ 126; 98% ee; thời gian lưu giữ: 13,43 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 70/30 hexan(0,1%D EA)/isopropanol(0,1% etanolamin)
12 6	 5,8-diclo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxo(tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân C	I	481	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,62 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,77-4,83 (m, 3H), 3,87-3,91 (m, 4H), 3,72-3,76 (m, 2H), 3,62-3,63 (m, 1H), 3,48-3,51 (m, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,94-2,96 (m, 2H), 2,63-2,65 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 1,95-1,96 (m, 1H), 1,80-1,82 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 124; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 125 và Ví dụ 127; 100% ee; thời gian lưu giữ: 13,65 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 40/60 hexan(0,1%D EA)/isopropanol(0,1% etanolamin)

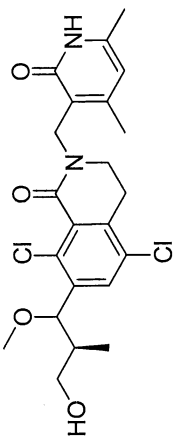
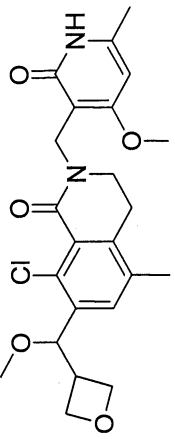
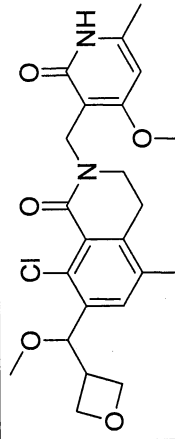
12 7	 5,8-diclo-2-[(4-metoxo-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxo(tetrahydrofuran-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân D	I	481	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,44 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,70 (d, J=6,4 Hz, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,70-3,77 (m, 4H), 3,58-3,60 (m, 2H), 3,37-3,41 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,86-2,88 (m, 2H), 2,57-2,59 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,70-1,85 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 125; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 124 và Ví dụ 126; 99% ee; thời gian lưu giữ: 14,76 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 70/30 hexan(0,1%D EA)/isopropanol(0,1% etanolamin)
12 8	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl](metoxo)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	[M+Na] ⁺ 530	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,57 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,85-4,92 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,09-4,19 (m, 1H), 3,97-4,04 (m, 1H), 3,81-3,90 (m, 3H), 3,71-3,78 (m, 1H), 3,46 (t, J=6,40 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,95-3,05 (m, 1H), 2,90 (t, J=5,9 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 129; 100% ee; thời gian lưu giữ: 8,161 phút; cột: Chiracel OD-H 150×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
12 9	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl](metoxo)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	[M+Na] ⁺ 530	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,46 (brs, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,07-4,74 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,18-4,10 (m, 1H), 4,02-3,98 (m, 1H), 3,93-3,81 (m, 3H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,46 (t, J=6 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 3,03-2,96 (m, 1H), 2,90 (t, J=6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,13 (s, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 128; 96% ee; thời gian lưu giữ: 8,511 phút; cột: Chiracel OD-H 150×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

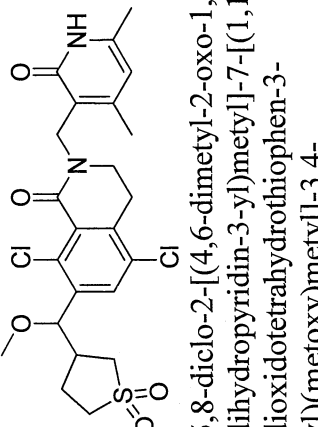
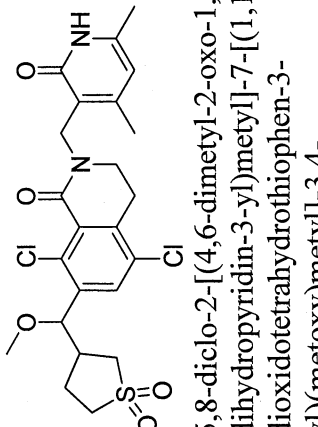
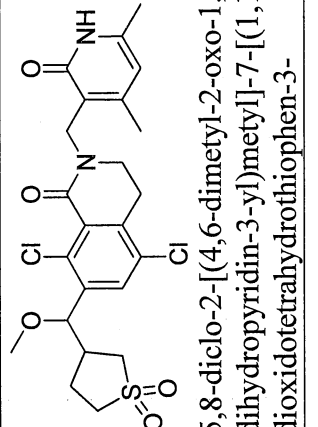
13 0	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1,1-dioxido-2,3,4-trihydro-2H-thiopyran-4-yl)(methoxy)methyl]-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	507	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,75 (brs, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78-4,83 (m, 2H), 4,69 (d, J=5,20 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,00 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,00 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,86-2,02 (m, 2H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 131; 99% ee; thời gian lưu giữ: 3,455 phút; cột: Chiralpak AD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
13 1	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1,1-dioxido-2,3,4-trihydro-2H-thiopyran-4-yl)(methoxy)methyl]-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	507	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,75 (brs, 1H), 7,24 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,78-4,83 (m, 2H), 4,69 (d, J=5,20 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,00 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,02-3,10 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 2H), 2,75 (t, J=6,00 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,03-2,22 (m, 3H), 1,86-2,02 (m, 2H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 130; 99% ee; thời gian lưu giữ: 6,221 phút; cột: Chiralpak AD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
13 2	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	431	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,11 (brs, 1H), 7,47 (d, J=8 Hz, 1H), 7,11 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,81-4,83 (m, 3H), 3,83-3,89 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,64-2,66 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,81-1,84 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 133; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 135 và Ví dụ 134; 99% ee; thời gian lưu giữ: 6,84 phút; cột: ChiralpakAD-H 250x4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

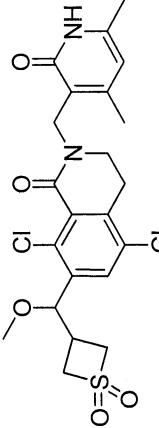
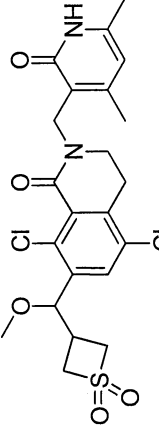
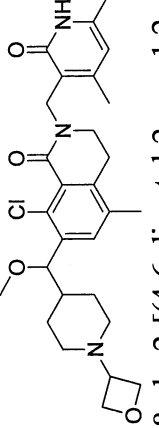
13 3		I	431	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,18 (brs, 1H), 7, 47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,81-4,83 (m, 3H), 3,87-3,89 (m, 1H), 3,70-3,73 (m, 2H), 3,61-3,64 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,82-2,85 (m, 2H), 2,64-2,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,95-1,97 (m, 1H), 1,80-1,6 (m, 1H),	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 132; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 135 và Ví dụ 134; 100% ee; thời gian lưu giữ: 7,13 phút; cột: ChiralpakAD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂
13 4		I	431	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,84 (brs, 1H), 7, 47 (d, J=8 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 3,71-3,88 (m, 3H), 3,63-3,65 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,51-2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,69-1,74 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 132 và Ví dụ 133; đồng quang của Ví dụ 132 và Ví dụ 133; 100% ee; thời gian lưu giữ: 7,21 phút; cột: ChiralpakAD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; bước sóng: 220 nm
13 5		I	431	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,71 (brs, 1H), 7, 47 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 3H), 3,64-3,72 (m, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,83-2,86 (m, 2H), 2,55-2,60 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,69-1,74 (m, 2H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 134; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 132 và Ví dụ 133; 99% ee; thời gian lưu giữ: 7,32 phút; cột: ChiralpakAD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂
13 6		I	492	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (d, J=4,65 Hz, 1H), 3,58 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 - 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 3H),	[α] _D ²² = +70,1° (c=0,2, MeOH); Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 137; ~99% ee; thời gian lưu giữ 10,03 phút;

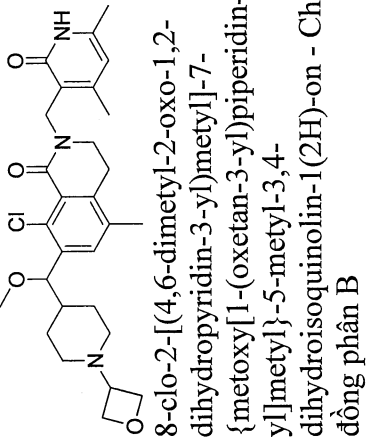
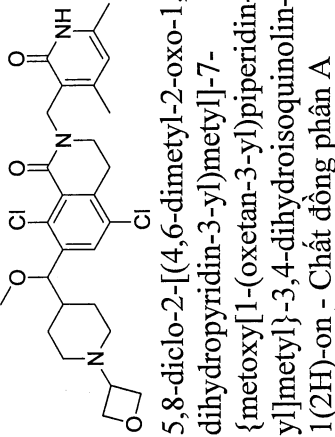
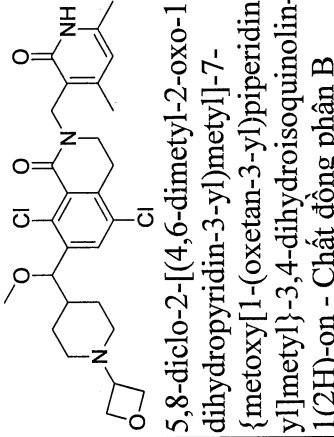
	(+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxy(1-metyl)piperidin-4-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d, J=11,86 Hz, 2H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 1,54 (d, J=7,70 Hz, 2H).	cột: Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u; pha động: 50% MeOH/DEA trong CO ₂ , 4mL/phút
13 7	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxy(1-metyl)piperidin-4-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	492	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,58 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,72 (d, J=4,65 Hz, 1H), 3,58 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,99 - 3,10 (m, 4H), 2,40 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,17 (d, J=11,86 Hz, 2H), 1,68 - 1,85 (m, 3H), 1,54 (d, J=7,70 Hz, 2H).	[α] _D 22= -59,5° (c=0,2, MeOH); Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 136; >99% ee; thời gian lưu giữ 7,25 phút; cột: Lux Cellulose-4 4,6 x 100mm 3u; pha động: 50% MeOH/DEA trong CO ₂ , 4mL/phút
13 8	 5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	554	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (d, J=4,00 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,97-4,98 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,98-4,09 (m, 5H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,40 Hz, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,97-3,00 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 139; 96% ee; thời gian lưu giữ: 6,104 phút; cột: Chiralcel OD-3 150x4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
13 9	 5-bromo-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)azetidin-3-yl](metoxy)metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	554	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,77 (d, J=4,00 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,92-4,98 (m, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 3,98-4,08 (m, 5H), 3,84-3,86 (m, 1H), 3,52 (t, J=6,40 Hz, 2H), 3,08-3,12 (m, 1H), 2,98-3,00 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 138; 98% ee; thời gian lưu giữ: 6,403 phút; cột: Chiralcel OD-3 150x4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA)

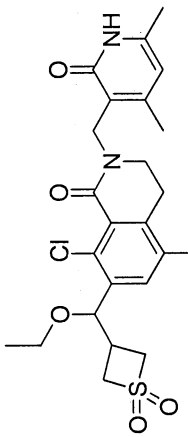
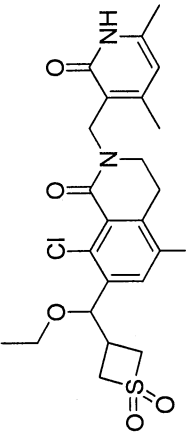
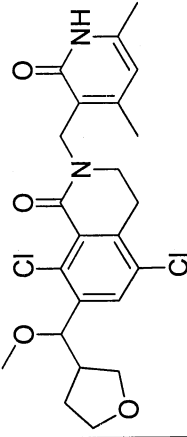
	7-{[1-(hydroxyxetyl)azetidin-3-yl](methoxy)methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B			2,25 (s, 3H).	trong CO ₂ ; lưu tốc: 2,5mL/phút
14 0	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-methylpropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	[M+Na] ⁺ 475	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,55 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,66 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,38 (t, J=5,6 Hz, 1H), 3,40-3,50 (m, 4H), 3,09 (s, 3H), 2,85-2,95 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 1H), 0,78 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân (2R) duy nhất, không biết tâm lập thể khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 142; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 143 và Ví dụ 141; 95% ee; thời gian lưu giữ 6,36 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂
14 1	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2R)-3-hydroxy-1-methoxy-2-methylpropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	[M+Na] ⁺ 475	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,65 (t, J=5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,40-3,48 (m, 3H), 3,27-3,28 (m, 1H), 3,15 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,85-1,89 (m, 1H), 0,66 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân (2R) duy nhất, không biết tâm lập thể khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 143; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 140 và Ví dụ 142; 99% ee; thời gian lưu giữ 7,69 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5μm; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO ₂
14 2	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(2S)-3-hydroxy-1-methoxy-2-methylpropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	[M+Na] ⁺ 475	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,56 (brs, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,66 (d, J=7,2 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 2,89 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,80-1,85 (m, 1H).	Chất đồng phân (2S) duy nhất, không biết tâm lập thể khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 140; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 143 và Ví dụ 141; 100% ee; thời gian lưu giữ: 6,64 phút; cột:

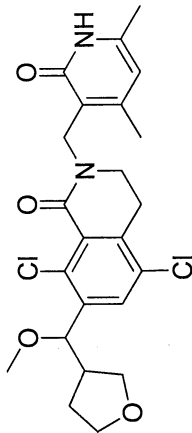
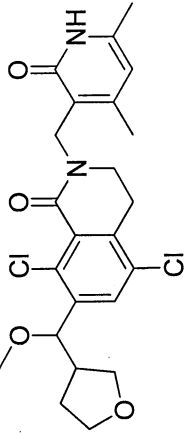
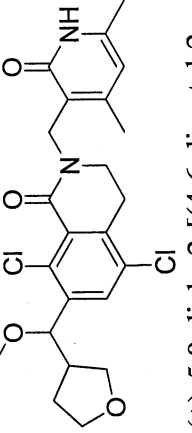
	3-hydroxy-1-methoxy-2-methylpropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A			1H), 0,78 (d, J=6,4 Hz, 3H).	Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO2
14 3	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(2S)-3-hydroxy-1-metoxi-2-metylpropyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	453	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,57 (brs, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 (d, J=2,8 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,40-3,50 (m, 5H), 3,16 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,86-1,89 (m, 1H), 0,66 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân (2S) duy nhất, không biết tâm lập thể khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 141; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 142 và Ví dụ 140; 98% ee; thời gian lưu giữ: 7,43 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5um; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO2
14 4	 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	447	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,06 (brs, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,11 (d, J=6,8 Hz, 1H), 4,75-4,79 (m, 3H), 4,62-4,68 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,74 (d, J=3,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 145; 100% ee; thời gian lưu giữ: 5,041 phút; cột: Chiralcel OD-3 150×4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO2
14 5	 8-clo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	447	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,26 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,11-5,12 (m, 1H), 4,76-4,78 (m, 3H), 4,62-4,68 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,37-3,47 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 2,74-2,75 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24 (s, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 144; 99% ee; thời gian lưu giữ: 5,168 phút; cột: Chiralcel OD-3 150×4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO2

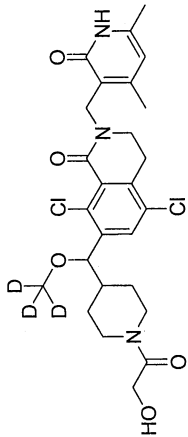
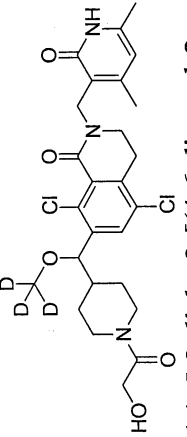
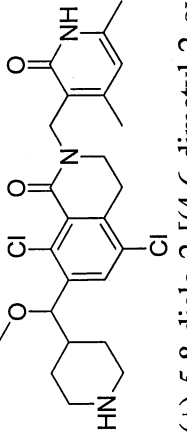
	dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A						
14 9	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)(metoxy)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I					Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 150; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 148 và Ví dụ 151; 100% ee; thời gian lưu giữ: 1,949 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3um; pha động: 15% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
15 0	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)(metoxy)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân C	I					Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 149; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 148 và Ví dụ 151; 97% ee; thời gian lưu giữ: 2,253 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3um; pha động: 15% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
15 1	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1-dioxidotetrahydrothiophen-3-yl)(metoxy)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân D	I					Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 148; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 149 và Ví dụ 150; 100% ee; thời gian lưu giữ: 2,596 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3um; pha động: 15% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

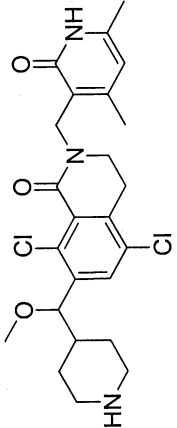
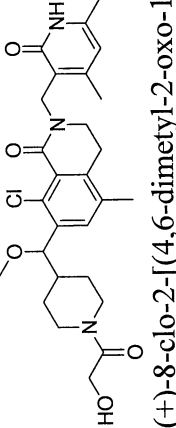
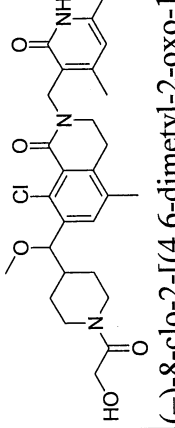
	yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân D				DEA) trong CO ₂
15 2	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	499	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,93 (d, J=4,8, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,98 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 153; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,106 phút; cột: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
15 3	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	499	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,47 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,93 (d, J=4,8, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,28 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 1H), 3,67-3,78 (m, 3H), 3,32 (s, 3H), 2,92-2,98 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,29 (s, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 152; 100% ee; thời gian lưu giữ 4,69 phút; cột: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
15 4	 8-chloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{methoxy[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]methyl}-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân C	I	514	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,56-4,70 (m, 6H), 3,42-3,53 (m, 3H), 3,19 (s, 3H), 2,72-2,87 (m, 5H), 2,31 (s, 6H), 2,25-2,28 (m, 3H), 1,64-1,83 (m, 5H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 155; 99% ee; thời gian lưu giữ: 4,001 phút; cột: Chiralpak AD-3 100x4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂

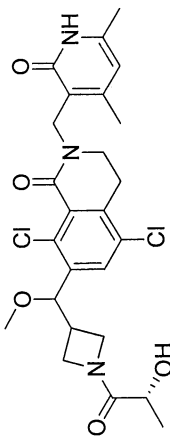
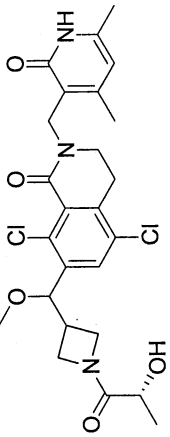
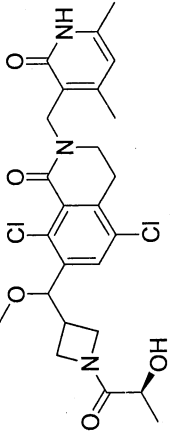
	đồng phân A				
15 5	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)methyl]-7-{methoxy[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]methyl}-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	514	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,54-4,69 (m, 6H), 3,41-3,51 (m, 4H), 3,19 (s, 3H), 2,73-2,86 (m, 4H), 2,30 (s, 6H), 2,26 (s, 3H), 1,64-1,86 (m, 5H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 154; 96% ee; thời gian lưu giữ: 4,312 phút; cột: Chiralpak AD-3 100x4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂
15 6	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)methyl]-7-{methoxy[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,57 (brs, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50-4,65 (m, 3H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,30-3,35 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,89 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,35-1,45 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 157; 100% ee; thời gian lưu giữ: 2,263 phút; cột: Chiralpak AY 100x4,6mm I.D., 3 um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂
15 7	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihdropyridin-3-yl)methyl]-7-{methoxy[1-(oxetan-3-yl)piperidin-4-yl]methyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,58 (brs, 1H), 7,44 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,50-4,65 (m, 3H), 4,45-4,50 (m, 2H), 4,35-4,40 (m, 2H), 3,46 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,30-3,35 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,89 (t, J=5,6 Hz, 2H), 2,60-2,70 (m, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,50-1,65 (m, 4H), 1,35-1,45 (m, 1H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 156; 100% ee; thời gian lưu giữ: 3,339 phút; cột: Chiralpak AY 100x4,6mm I.D., 3 um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂

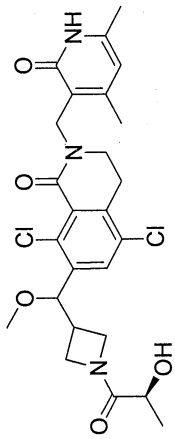
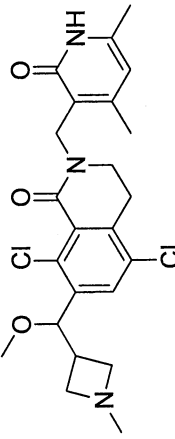
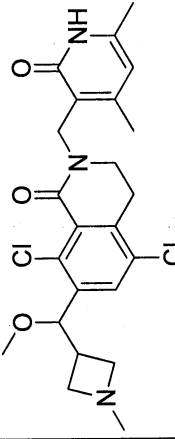
15 8	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-yl)(etoxy)metyl]-1,2-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	513	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,26 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,03 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,03-4,04 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,94-2,97 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (t, J=7 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 159; 100% ee; thời gian lưu giữ: 2,535 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂
15 9	 5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-yl)(etoxy)metyl]-1,2-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	513	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,35 (brs, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,02 (d, J=4,8 Hz, 1H), 4,77-4,8 (m, 2H), 4,21-4,26 (m, 2H), 4,03-4,04 (m, 1H), 3,68-3,76 (m, 3H), 3,40-3,48 (m, 2H), 2,94-2,97 (m, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,25 (t, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 158; 100% ee; thời gian lưu giữ: 22,782 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂
16 0	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[(1,1-dioxidothietan-3-yl)(etoxy)metyl]-1,2-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	I	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,83-3,91 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,58 (t, J=7,83 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-2,05 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H) một proton bị che khuất bởi dung môi.	[α]_D = -48,0° (c 0,1 MeOH), >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 161; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 162 và Ví dụ 163

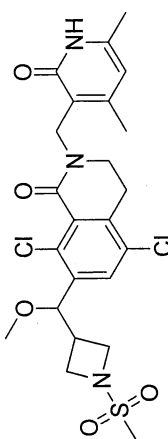
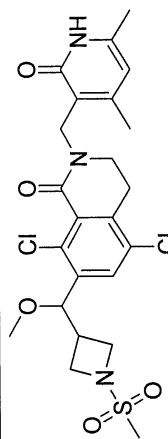
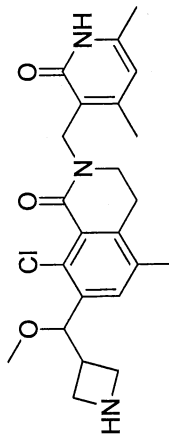
16 1	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	I	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,83-3,92 (m, 1H), 3,67-3,76 (m, 2H), 3,58 (t, J=7,82 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,22 (s, 3H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,64 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,93-2,04 (m, 1H), 1,78-1,92 (m, 1H) một proton bị che khuất bởi dung môi.	$[\alpha]_D = +74,7^\circ$ (c 0,1 MeOH), 90% ee, Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 160; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 162 và Ví dụ 163
16 2	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân C	I	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76-3,90 (m, 3H), 3,70 (q, J=7,50 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,97-3,03 (m, 2H), 2,54-2,66 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,62-1,81 (m, 2H) một proton bị che khuất bởi dung môi.	$[\alpha]_D = -68,8^\circ$ (c 0,1 MeOH); >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 163; các chất đồng phân không đối quang Ví dụ 160 và Ví dụ 161
16 3	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(tetrahydrofuran-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân D	I	465	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,61 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,76-3,91 (m, 3H), 3,70 (q, J=7,58 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,96-3,03 (m, 2H), 2,60 (sxt, J=7,38 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,63-1,81 (m, 2H) một proton bị che khuất bởi dung môi.	$[\alpha]_D = +59,4^\circ$ (c 0,1 MeOH); >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 162; Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 160 và Ví dụ 161

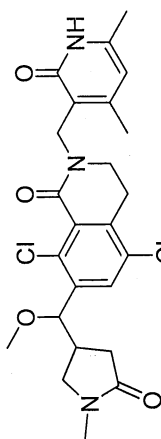
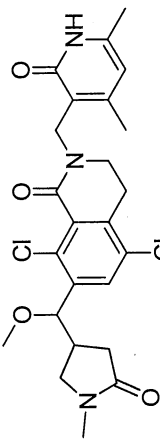
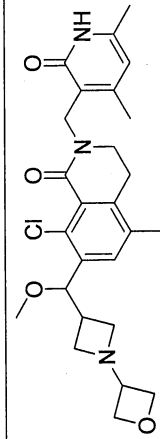
16 4	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl][(2H₃)metyloxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	539	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,44-4,56 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 3,66-3,78 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,86-2,00 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,31-1,54 (m, 3H)	[α]_D = -36,9° (c 0,1 MeOH); Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 165; (-) chất đồng phân của raxemat Ví dụ 70
16 5	 (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl][(2H₃)metyloxy]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	539	¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7,54 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,66 (d, J=5,62 Hz, 1H), 4,43-4,56 (m, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 3,67-3,78 (m, 1H), 3,53 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,99 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,84-2,96 (m, 1H), 2,49-2,67 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,86-2,01 (m, 1H), 1,69-1,79 (m, 1H), 1,32-1,56 (m, 3H)	[α]_D = +139,1° (c 0,1 MeOH); Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 164; (+) chất đồng phân của raxemat Ví dụ 70
16 6	 (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxy(piperidin-4-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	478	¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51 (d, J=5,50 Hz, 1H), 3,43 - 3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,87 (t, J=5,59 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,45 - 1,74 (m, 2H), 1,20 - 1,40 (m, 3H) Bốn proton bị che khuất bởi dung môi	[α]_D = +73,0° (c 0,1 MeOH); 97% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 167

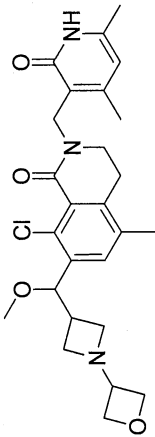
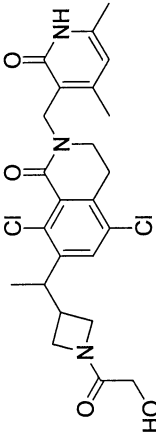
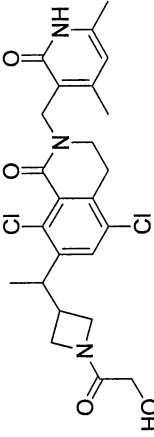
16 7	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxy(piperidin-4-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	478	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,54 - 4,58 (m, 2H), 4,52 (d, J=5,72 Hz, 1H), 3,46 (t, J=5,94 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,83 - 3,00 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,62 - 1,72 (m, 1H), 1,51 - 1,62 (m, 1H), 1,29 - 1,42 (m, 1H), 1,19 - 1,28 (m, 2H), Hai proton bị che khuất bởi dung môi	$[\alpha]_D = -59,7^\circ$ (c 0,1 MeOH); 99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 166
16 8	 (+)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	516	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,55 (br, s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,52-4,62 (m, 3H), 4,44 (br, s, 1H), 4,28-4,39 (m, 1H), 4,04-4,11 (m, 1H), 3,96-4,04 (m, 1H), 3,57-3,71 (m, 1H), 3,40 (br, s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, J=11,88 Hz, 1H), 2,72 (t, J=5,94 Hz, 2H), 2,43-2,48 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79-1,88 (m, 1H), 1,65-1,74 (m, 1H), 1,15-1,37 (m, 3H)	$[\alpha]_D = +60,2^\circ$ (c 0,1 MeOH); 99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 169
16 9	 (-)-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-[1-(hydroxyaxetyl)piperidin-4-yl](metoxy)metyl}-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	516	¹ H NMR (700 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,55 (br, s, 1H), 7,26 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,51-4,60 (m, 3H), 4,44 (br, s, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 4,04-4,10 (m, 1H), 3,95-4,04 (m, 1H), 3,58-3,70 (m, 1H), 3,40 (br, s, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,82 (t, J=11,99 Hz, 1H), 2,72 (t, J=5,94 Hz, 2H), 2,43-2,47 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,79-1,87 (m, 1H),	$[\alpha]_D = -31,2^\circ$ (c 0,1 MeOH); ~80% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 168

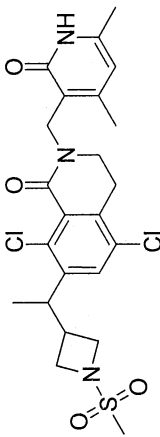
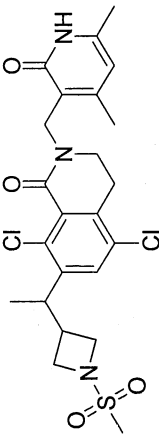
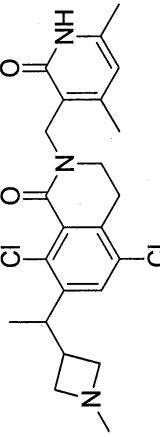
17 0	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]azetidin-3-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,00 (dd, J=4,89, 5,87 Hz, 1H), 4,91 (d, J=4,89 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,02-4,24 (m, 3H), 3,78-3,89 (m, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 3,46 (t, J=5,99 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,94-3,04 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,85 Hz, 3H)	1,66-1,72 (m, 1H), 1,16-1,36 (m, 3H)	[α] _D = +123,5° (c=0,1, MeOH); >99% de; Chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (R)-2-hydroxypropanamit; Không xác định được tâm không đối xứng khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 173 Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 171 và Ví dụ 172
17 1	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1-[(2R)-2-hydroxypropanoyl]azetidin-3-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,97 (dd, J=6,05, 15,34 Hz, 1H), 4,91 (t, J=6,42 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,17-4,29 (m, 1H), 4,00-4,14 (m, 2H), 3,70-3,86 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,62 Hz, 2H), 3,21 (d, J=1,96 Hz, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,90 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,14 (dd, J=4,34, 6,66 Hz, 3H)		[α] _D = -110,6° (c=0,1, MeOH); >99% de; Chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (R)-2-hydroxypropanamit; Không xác định được tâm không đối xứng khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 172 Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 170 và Ví dụ 173
17 2	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[(1-[(2S)-2-hydroxypropanoyl]azetidin-3-yl)(methoxy)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,53 (br, s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,96 (dd, J=6,11, 15,41 Hz, 1H), 4,90 (t, J=6,36 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,17-4,27 (m, 1H), 4,00-4,12 (m, 2H), 3,68-3,87 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,87 Hz, 2H), 3,21 (d, J=1,96 Hz, 3H), 2,93-3,02 (m, 1H),		[α] _D = +69,5° (c=0,1, MeOH); >99% de; Chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (S)-2-hydroxypropanamit; Không xác định được tâm không đối xứng khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 171 Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 173 và Ví dụ 170

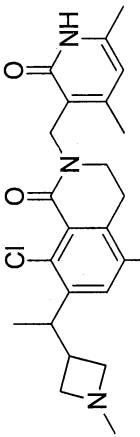
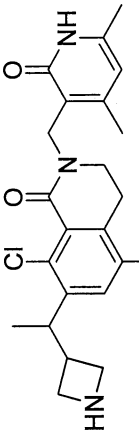
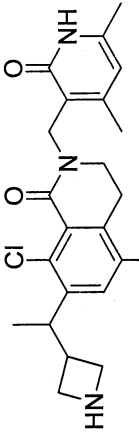
	yl}(methoxy)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on			2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,16 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,14 (dd, J=4,16, 6,60 Hz, 3H).	
17 3	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(2S)-2-hydroxypropanoyl]azetidin-3-yl(methoxy)methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	522	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,54 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,00 (t, J=5,26 Hz, 1H), 4,91 (d, J=4,89 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,01-4,26 (m, 3H), 3,77-3,90 (m, 1H), 3,66-3,74 (m, 1H), 3,46 (t, J=5,87 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,36 Hz, 3H)	$[\alpha]_D = -105,1^\circ$ (c=0,1, MeOH); ~88% de; Chất đồng phân không đối quang duy nhất chứa (S)-2-hydroxypropanamit; Không xác định được tâm không đối xứng khác; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 170 Chất đồng phân không đối quang của Ví dụ 172 và Ví dụ 171
17 4	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,48 (br, s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, J=7,09 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = +88,5^\circ$ (c=0,1, MeOH); >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 175
17 5	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(1-methylazetidin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	464	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,48 (br, s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, J=7,09 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,46 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,10-3,19 (m, 4H), 2,97-3,09 (m, 2H), 2,79-2,94 (m, 3H), 2,62-2,71 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = -70,2^\circ$ (c=0,1, MeOH); >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 174

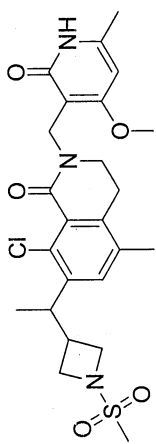
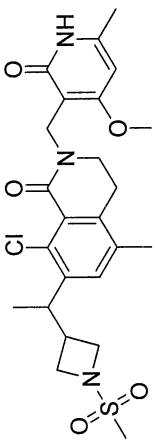
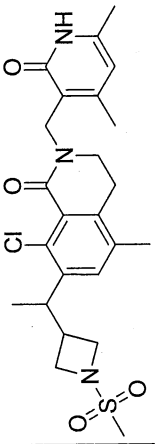
	yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on				
17 6	 (+)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{metoxy[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	528	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (t, J=7,46 Hz, 1H), 3,75-3,87 (m, 2H), 3,67 (t, J=8,31 Hz, 1H), 3,45 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,93-3,03 (m, 1H), 2,89 (t, J=5,99 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	[α] _D = +104,4° (c=0,2, MeOH); >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 177
17 7	 (-)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-7-{metoxy[1-(metylsulfonyl)azetidin-3-yl]metyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	528	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,61 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87 (d, J=5,14 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (t, J=7,34 Hz, 1H), 3,76-3,86 (m, 2H), 3,67 (t, J=8,31 Hz, 1H), 3,45 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 2,94-3,02 (m, 1H), 2,89 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	[α] _D = -111,7° (c=0,1, MeOH); ~97% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 176
17 8	 (±)-7-[azetidin-3-yl(metoxy)metyl]-8-clo-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-metyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	430	¹ H NMR (400 MHz, CD3OD) δ 7,37 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,99 (d, J=5,50 Hz, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,79-3,95 (m, 2H), 3,55-3,72 (m, 2H), 3,46 (t, J=5,99 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,16 (dd, J=7,76, 14,12 Hz, 1H), 2,81 (t, J=5,93 Hz, 2H), 2,29 (s, 6H), 2,25 (s, 3H)	hỗn hợp raxemic

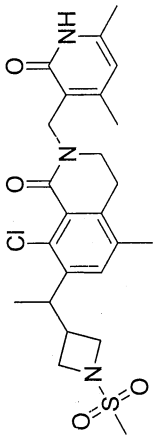
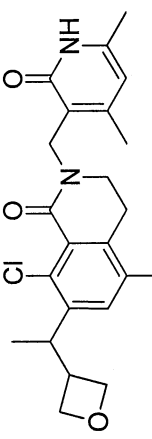
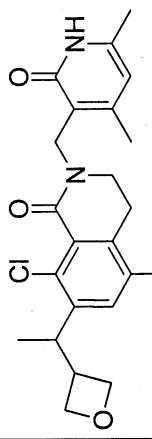
17 9	 (+)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(1-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (br, s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74 (d, J=5,87 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (dd, J=6,36, 9,54 Hz, 1H), 2,90 (t, J=5,87 Hz, 2H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,26-2,35 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,07-2,16 (m, 4H) một proton trong đỉnh nước.	$[\alpha]_D = +51,2^\circ$ (c=0,1, MeOH); >99% de; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 180
18 0	 (-)-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy(1-methyl-5-oxopyrrolidin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	492	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,54 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,74 (d, J=6,11 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,47 (t, J=6,24 Hz, 2H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (dd, J=6,24, 9,66 Hz, 1H), 2,90 (t, J=6,11 Hz, 2H), 2,69-2,77 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,26-2,34 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,08-2,16 (m, 4H) một proton trong đỉnh nước.	$[\alpha]_D = -69,5^\circ$ (c=0,1, MeOH); ~99% de; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối và tương đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 179
18 1	 (+)-8-chloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[methoxy[1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl]methyl]-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	486	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,52 (br, s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 (d, J=6,85 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,52 (t, J=6,48 Hz, 2H), 4,28-4,38 (m, 2H), 3,60-3,74 (m, 1H), 3,40 (t, J=6,11 Hz, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 3,06-3,15 (m, 4H), 2,97-3,06 (m, 1H), 2,68-2,79 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	$[\alpha]_D = +110,8^\circ$ (c=0,1, MeOH); ~99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 182

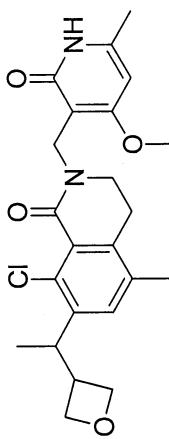
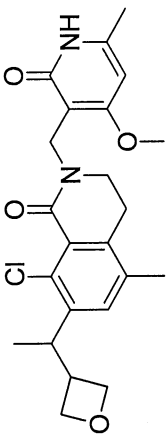
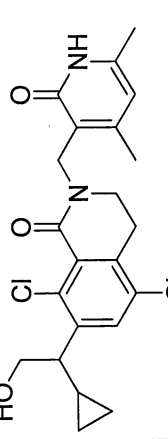
18 2	 (-)-8-chloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{[1-(oxetan-3-yl)azetidin-3-yl]methyl}-5-methyl-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	I	486	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,53 (br, s, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 (d, J=7,09 Hz, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,52 (t, J=6,48 Hz, 2H), 4,33 (td, J=5,93, 8,19 Hz, 2H), 3,66 (quin, J=5,93 Hz, 1H), 3,40 (t, J=5,99 Hz, 2H), 3,15-3,23 (m, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (t, J=7,46 Hz, 1H), 3,00 (t, J=6,97 Hz, 1H), 2,68-2,78 (m, 3H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,12 (s, 3H)	[α]_D = -85,3° (c=0,1, MeOH); >99% ee; Không xác định được hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 181
18 3	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{[1-(hydroxyacetyl)azetidin-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	492	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,37 (brs, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,19-4,27 (m, 1H), 3,92-4,00 (m, 4H), 3,57-3,74 (m, 4H), 3,16-3,22 (m, 1H), 3,01-2,88 (m 3H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,01 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 184; 96% ee; thời gian lưu giữ: 2,459 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
18 4	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-{[1-(hydroxyacetyl)azetidin-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	492	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,70 (brs, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,22-4,38 (m, 1H), 3,89-4,00 (m, 4H), 3,55-3,75 (m, 4H), 3,16-3,23 (m, 1H), 2,99-2,86 (m 3H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,19 (d, J=6,01 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 183; 94% ee; thời gian lưu giữ: 2,661 phút; cột: Chiralcel OJ-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

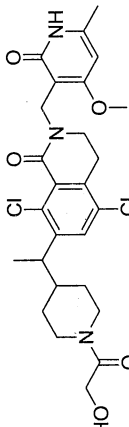
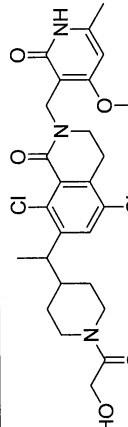
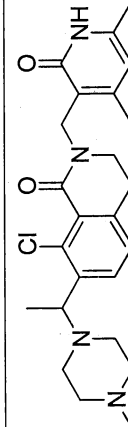
18 5	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	[M+Na] ⁺ 534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,59 (br, s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (br, s, 1H), 4,57 (br, s, 2H), 3,97 (br, s, 2H), 3,77 (d, J=12,30 Hz, 2H), 3,62 (br, s, 2H), 3,44-3,47 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,85 (br, s, 2H), 2,15 (d, J=14,05 Hz, 6H), 1,13 (d, J=6,02 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 186; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,299 phút; cột: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
18 6	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	[M+Na] ⁺ 534	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 11,57 (br, s, 1H), 7,55 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,97 (t, J=8,03 Hz, 2H), 3,74-3,83 (m, 2H), 3,62 (d, J=9,29 Hz, 2H), 3,44 (br, s, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (d, J=6,02 Hz, 2H), 2,15 (d, J=16,56 Hz, 6H), 1,13 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 185; 99% ee; thời gian lưu giữ 5,807 phút; cột: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
18 7	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(1-methylazetidin-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	448	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,50 (br, s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,13 (d, J=7,53 Hz, 2H), 3,77-4,02 (m, 3H), 3,68 (d, J=10,29 Hz, 1H), 3,53 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,88-3,01 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,22 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 188; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,295 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂

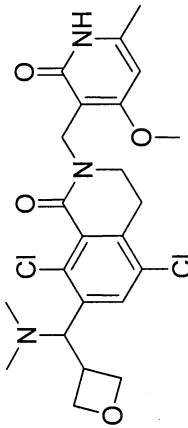
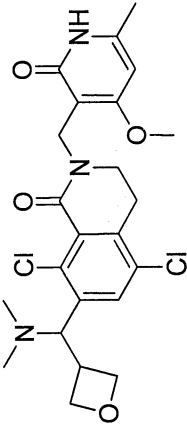
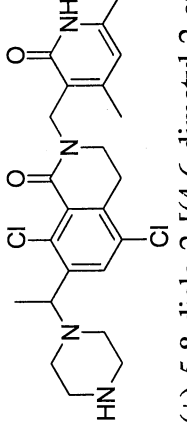
18 8	 5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(1-methylazetidin-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	448	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,48 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,09 (t, J=8,41 Hz, 1H), 3,73-3,89 (m, 3H), 3,53 (t, J=6,27 Hz, 2H), 3,44 (t, J=8,53 Hz, 1H), 3,07-3,19 (m, 1H), 2,97 (q, J=5,77 Hz, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 187; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,420 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO ₂
18 9	 7-[1-(azetidin-3-yl)ethyl]-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	[M+Na] ⁺ 456	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,12 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 4,89-4,93 (m, 1H), 4,36-4,39 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 3,65-3,70 (m, 3H), 3,19-3,23 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,80 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 190; 100% ee; thời gian lưu giữ 6,673 phút; cột: Chiralcel OD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
19 0	 7-[1-(azetidin-3-yl)ethyl]-5,8-dichloro-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	434	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 7,15 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,33-5,37 (m, 1H), 4,82-4,92 (m, 1H), 4,38-4,42 (m, 1H), 4,13-4,17 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 3H), 3,65-3,70 (m, 3H), 3,19-3,23 (m, 1H), 2,88-2,91 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,15 (d, J=6,80 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 189; 97% ee; thời gian lưu giữ 5,996 phút; cột: Chiralcel OD-3 150×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂

19 1	 8-clo-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-{1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	508	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,69-4,78 (m, 2H), 4,10 (t, J=8,03 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,74-3,85 (m, 3H), 3,46 (dd, J=6,78, 8,03 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,02 (dd, J=6,78, 17,32 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,77 (t, J=6,27 Hz, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 192; 96% ee; thời gian lưu giữ 4,765 phút; cột: Chiralpak AD-3 100x4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
19 2	 8-clo-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-{1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	[M+Na] ⁺ 530	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,23 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,74 (d, J=1,25 Hz, 2H), 4,10 (t, J=8,16 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,74-3,86 (m, 3H), 3,46 (dd, J=6,65, 7,91 Hz, 1H), 3,34-3,38 (m, 2H), 3,05 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,74-2,81 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,20 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 191; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,207 phút; cột: Chiralpak AD-3 100x4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂
19 3	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-{1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]ethyl}-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	492	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,33 (br, s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,72-4,87 (m, 2H), 4,10 (t, J=8,03 Hz, 1H), 3,69-3,84 (m, 3H), 3,60 (t, J=6,02 Hz, 2H), 3,50 (t, J=7,28 Hz, 1H), 2,85-2,95 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 194; 100% ee; thời gian lưu giữ 5,024 phút; cột: Chiralpak AD-3 100x4,6mm I.D., 3um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO ₂

19 4	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-[1-[1-(methylsulfonyl)azetidin-3-yl]ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	492	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,82 (br, s, 1H), 6,96 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,72-4,87 (m, 2H), 4,09 (t, J=8,03 Hz, 1H), 3,67-3,84 (m, 3H), 3,60 (t, J=6,02 Hz, 2H), 3,50 (t, J=7,28 Hz, 1H), 2,89 (d, J=9,29 Hz, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,71 (t, J=6,15 Hz, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,17 (d, J=6,78 Hz, 3H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 193; 95% ee; thời gian lưu giữ 5,219 phút; cột: Chiralpak AD-3 100x4,6mm I.D., 3 um; pha động: 5-40% etanol (0,05% DEA) trong CO₂
19 5	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-[1-(oxetan-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	415	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,67 (brs, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,86 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,80 (2H, s), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,30 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,60 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 2,70 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 196; 99% ee; thời gian lưu giữ: 2,854 phút; cột: OJ-3 100x4,6mm I.D., 3 um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂
19 6	 8-clo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-5-methyl-7-[1-(oxetan-3-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	415	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 11,72 (brs, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,86 (t, J=6,8 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,55-4,65 (m, 2H), 4,31 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,90-4,00 (m, 1H), 3,60 (t, J=6,0 Hz, 2H), 3,25-3,40 (m, 1H), 2,70 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 195; 99% ee; thời gian lưu giữ: 3,078 phút; cột: OJ-3 100x4,6mm I.D., 3 um; pha động: 5-40% metanol (0,05% DEA) trong CO₂

19 7	 8-clo-2-[(4-methoxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-metyl-7-[1-(oxetan-3-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	431	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,75 (brs, 1H), 6,89 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,80-4,88 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,28 (t, J=6,4 Hz, 1H), 3,86-3,93 (m, 4H), 3,31-3,42 (m, 3H), 2,70 (t, J=6,0 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 198; 97% ee; thời gian lưu giữ: 1,521 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3um; pha động: 40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂
19 8	 8-clo-2-[(4-methoxy-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-5-metyl-7-[1-(oxetan-3-yl)etyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	431	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,39 (brs, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,81-4,89 (m, 3H), 4,57-4,61 (m, 2H), 4,30 (t, J=6,0 Hz, 1H), 3,87-3,94 (m, 4H), 3,31-3,43 (m, 3H), 2,71 (t, J=5,2 Hz, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,13 (d, J=6,8 Hz, 3H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 197; 94% ee; thời gian lưu giữ: 2,081 phút; cột: Chiralpak AD-3 150×4,6mm I.D., 3um; pha động: 40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO₂
19 9	 (±)-5,8-diclo-7-(1-xyclopropyl-2-hydroxyetyl)-2-[(4,6-dimetyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	J	435	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δ 7,67 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,76 (s, 2H), 3,77-3,90 (m, 2H), 3,45-3,55 (m, 2H), 2,96 (t, J=6,24 Hz, 2H), 2,79-2,86 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,11-1,22 (m, 1H), 0,64-0,74 (m, 1H), 0,35-0,50 (m, 2H), 0,02-0,11 (m, 1H)	hỗn hợp raxemic

20 0	 5,8-diclo-7-{1-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-4-yl]ethyl}-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	J	536	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,19 (s, 1H), 7,23 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,15-4,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,54-3,40 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,64-2,58 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 5H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 201; 90% ee; thời gian lưu giữ 26,03 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5μ; pha động: 50/50 hexan(0,1% DEA)/etanol(0,1% etanolamin)
20 1	 5,8-diclo-7-{1-[1-(hydroxyacetyl)piperidin-4-yl]ethyl}-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	J	536	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,03 (s, 1H), 7,23 (d, J=3,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,82-4,73 (m, 2H), 4,70-4,50 (m, 1H), 4,14-4,11 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,70-3,66 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 4H), 2,92-2,86 (m, 3H), 2,64-2,61 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,84-1,62 (m, 2H), 1,50-1,40 (m, 1H), 1,26-1,19 (m, 5H).	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Enantiomer Ví dụ 200; 97% ee; thời gian lưu giữ: 51,00 phút; cột: Chiralpak AD-H 250×4,6mm I.D., 5μ; pha động: 50/50 hexan(0,1% DEA)/etanol(0,1% etanolamin);
20 2	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(4-methylpiperazin-1-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	K	477	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,84 - 4,71 (m, 2H), 4,01 (q, J=6,3 Hz, 1H), 3,63 (t, J=6,1 Hz, 2H), 2,90 (d, J=3,5 Hz, 2H), 2,42 (br, s, 6H), 2,35 (s, 3H), 2,28 (s, 6H), 1,79 (br, s, 2H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H)	hỗn hợp racemic

20 3	 5,8-diclo-7-[(dimethylamino)(oxetan-3-yl)methyl]-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân A	K	480	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,34 (brs, 1H), 7,43 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,61-4,88 (m, 4H), 4,48 (d, J=10,04 Hz, 1H), 4,25-4,34 (m, 1H), 4,21 (t, J=6,90 Hz, 1H), 3,82-3,95 (m, 3H), 3,49 (d, J=1,76 Hz, 3H), 2,89 (t, J=6,02 Hz, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,13 (s, 6H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 204; 88% ee; thời gian lưu giữ 3,994 phút; cột: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO ₂
20 4	 5,8-diclo-7-[(dimethylamino)(oxetan-3-yl)methyl]-2-[(4-methoxy-6-methyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on - Chất đồng phân B	K	480	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 12,32 (brs, 1H), 7,46 (brs, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,57-4,88 (m, 4H), 4,50 (brs, 1H), 4,28 (t, J=6,90 Hz, 1H), 4,19 (d, J=6,27 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,52 (br, s, 3H), 2,88 (brs, 2H), 2,37 (brs, 4H), 2,15 (brs, 5H)	Chất đồng phân duy nhất, không biết hóa học lập thể tuyệt đối; Chất đồng phân đối ảnh của Ví dụ 203; 97% ee; thời gian lưu giữ 4,325 phút; cột: Chiralpak AD-3 100×4,6mm I.D., 3μm; pha động: 5-40% isopropanol (0,05% DEA) trong CO ₂
20 5	 (±)-5,8-diclo-2-[(4,6-dimethyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)methyl]-7-[1-(piperazin-1-yl)ethyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on	K	463	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 7,72 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,85 - 4,69 (m, 2H), 4,02 (q, J=6,4 Hz, 2H), 3,62 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,90 (br, s, 6H), 2,55 (br, s, 2H), 2,42 - 2,31 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 1,24 (d, J=6,5 Hz, 3H)	hỗn hợp racemic

Thử nghiệm sinh học và số liệu

Tinh chế Y641N EZH2 dạng WT và dạng đột biến

EZH2 dạng WT và dạng đột biến được tinh chế bằng cách sử dụng quy trình giống nhau. Tách dòng các gen mã hóa các protein EZH2, EED, SUZ12 và RBBP4 trong các vectơ pBacPAK9 (Clontech). RBBP4 được gắn đuôi FLAG trên đầu tận cùng N. việc biểu hiện các protein này ở baculovirus được sử dụng để gây nhiễm đồng thời các tế bào côn trùng SF9. Làm tan các tế bào côn trùng trong dung dịch đệm chứa Tris 25mM có độ pH 8,0, NaCl 300mM, TCEP 0,5mM, chất ức chế proteaza không chứa EDTA hoàn toàn (Roche), NP-40 0,1%. Ủ dịch nổi thu được từ dịch tan tế bào với nhựa kháng thể **FLAG® M2** (Sigma). Rửa nhựa này trên cột sắc ký và giải hấp bằng peptit FLAG 0,2mg/ml. Ủ nước giải hấp với omnicleave nuclease (Epicentre Technologies) ở 4°C qua đêm, tiếp theo cô và nạp lên cột Superdex 200 (GE Healthcare). Giải hấp cột Superdex 200 bằng Tris 25mM có độ pH 8,0, NaCl 150mM, TCEP 0,5mM. Thu gom các phân đoạn chứa phức chất PRC2.

Quy trình thử nghiệm nucleosom: (quy trình này được sử dụng đối với các thử nghiệm EZH2 Y6412N dạng WT và dạng đột biến)

A. Điều chế hợp chất

1. Điều chế dung dịch gốc 10mM trong DMSO 100% từ chất rắn
2. Pha loãng các dung dịch gốc hợp chất 10mM theo bậc 2 hoặc 3 lần trong DMSO 100% để tạo ra các hợp chất cho đáp ứng liều 11 điểm

B. Điều chế chất phản ứng

1. Điều chế dung dịch đệm thử nghiệm 1x chứa Tris 100mM có độ pH 8,5, DTT 4mM và Tween-20 0,01%
2. Pha loãng oligonucleosom HeLa và histon tái tổ hợp H1 (New England Biolabs) trong dung dịch đệm thử nghiệm đến 1,67x.
3. Dilute PRC2 4 protein complex (EZH2, EED, SUZ12, RbAp48) to 3.5x trong dung dịch đệm thử nghiệm
4. Điều chế dung dịch 10x ^3H SAM trong dung dịch đệm thử nghiệm bằng cách sử dụng 0,94 $\mu\text{Ci/lỗ}$ SAM có hoạt tính phóng xạ (Perkin Elmer) và SAM không đánh dấu hoàn toàn (Sigma) cho nồng độ cuối 1,5 μM .
5. Pha loãng TCA đến 20% trong nước DI

C. Phản ứng enzym

1. Các điều kiện phản ứng cuối là phức chất 4 protein PRC2 ở 4nM khi sử dụng EZH2 dạng WT hoặc 6nM khi sử dụng Y641N EZH2 dạng đột biến, SAM 1,5 μ M, oligonucleosom 25 μ g/mL, rH1 50nM trong thể tích phản ứng 50 μ l.
2. Thêm 1 μ l hợp chất đã pha loãng vào đĩa thử nghiệm (đĩa polypropylen đáy chữ V loại 96 lỗ) hoặc 1 μ l DMSO đối với các lỗ đối chứng.
3. Thêm 30 μ l nucleosom vào đĩa thử nghiệm.
4. Thêm 14 μ l phức chất 4 protein PRC2 Y641N dạng WT hoặc dạng đột biến vào đĩa thử nghiệm.
5. Thêm 5 μ l ^{3} H SAM để bắt đầu phản ứng.
6. Dập tắt phản ứng sau 60 phút bằng cách thêm 100 μ l TCA 20%.
7. Chuyển 150 μ l hỗn hợp phản ứng đã dập tắt vào đĩa lọc điều chế (Millipore #MSIPN4B10).
8. Hút đĩa lọc bằng chân không để lọc hỗn hợp phản ứng qua màng.
9. Rửa đĩa lọc bằng 5x200 μ l PBS, thấm khô và sấy khô trong lò trong 30 phút.
10. Thêm 50 μ l microscint-20 scintillation fluid (Perkin Elmer) vào mỗi lỗ, đợi 30 phút và đếm bằng máy đếm nhấp nháy lỏng.
11. Thử nghiệm một số hợp chất trong điều kiện SAM cao. Trong trường hợp này, thử nghiệm là như được mô tả ở trên ngoại trừ hỗn hợp phản ứng chứa SAM 15 μ M. Thêm SAM vào dưới dạng dung dịch gốc 3,3x với tổng 14,5 μ Ci/lỗ.

D. Phân tích số liệu

1. Các trị số IC₅₀ được xác định bằng cách khớp số liệu vào phương trình IC₅₀ 4 thông số bằng cách sử dụng phần mềm khớp đường cong riêng.
2. Đối với các hợp chất được thử nghiệm trong các điều kiện SAM cao, các trị số K_i^{app} được thu bằng cách khớp đường cong liều-đáp ứng với mô hình ức chế cạnh tranh bằng cách sử dụng phần mềm khớp đường cong riêng.

Điều chế oligonucleosom HeLa:

Chất phản ứng

- Cell Pellet: 15L HeLa S3 (Accelgen) + 6L HeLa S3 (nội bộ)

- Mnase (Worthington Biochemicals)

Thiết bị

- SW-28 Rotor
- Dounce Homogenizer/ B Pestle

Dung dịch đệm

- Làm tan: Hepes 20mM có độ pH 7,5, Sucroza 0,25M, $MgCl_2$ 3mM, Nonidet P-40 0,5%, TCEP 0,5mM, 1 Roche Protease Tablet
- B: Hepes 20mM có độ pH 7,5, $MgCl_2$ 3mM, EDTA 0,5mM, TCEP 0,5mM, 1 Roche Protease Tablet
- MSB: Hepes 20mM có độ pH 7,5, NaCl 0,4M, EDTA 1mM, Glyxerol 5% thể tích/thể tích, TCEP 0,5mM, PMSF 0,2mM
- LSB: Hepes 20mM có độ pH 7,5, NaCl 0,1M, EDTA 1mM, TCEP 0,5mM, PMSF 0,2mM
- NG: Hepes 20mM có độ pH 7,5, EDTA 1mM, NaCl 0,4mM, PMSF 0,2mM, TCEP 0,5mM
- Bảo quản: Hepes 20mM có độ pH 7,5, EDTA 1mM, Glyxerol 10%, PMSF 0,2mM, TCEP 0,5mM

Quy trình

A. Nhân

1. Tạo huyền phù lại ~10L viên trong 2x40mL dung dịch đệm làm tan bằng cách sử dụng thiết bị đồng nhất hóa dounce
2. Ly tâm ở 3000xg trong 15 phút
3. Lặp 2 lần hoặc hơn
4. Tạo huyền phù lại viên trong 2x40mL B
5. Ly tâm ở 3000xg trong 15 phút

B. Tạo huyền phù lại nhân

1. Tạo huyền phù lại viên trong 2x40mL MSB. Ly tâm ở 5000xg trong 20 phút
2. Tạo huyền phù lại viên trong 2x15mL HSB
3. Thu gom và đồng nhất hóa 40 chu kỳ để cắt ADN
4. Tạo viên ở 10000xg trong 20 phút
5. Thẩm tách O/N 4°C trong LSB ngoại trừ Mẽ A được thẩm tách LSB ở NaCl 50nM trong 3 giờ

C. Cắt bằng Mnase

Thử nghiệm cắt bằng Mnase (200ul)

1. Làm ấm tới 37°C trong 5 phút
2. Thêm CaCl₂ đến 3mM và thêm 10U Mnase
3. 37°C 30 phút lấy 25μL mẫu mỗi 5 phút
4. Xử lý hỗn hợp phản ứng bằng 1μL EDTA 0,5M, 40μL H₂O, 15μL SDS 10%, 10μL NaCl 5M, và 100μL phenol-clorofom bằng cách rung sau mỗi lần thêm
5. Ly tâm trong 5 phút ở 13k
6. Chạy 5μL pha nước trên gel agarosa 1%
7. Tính thời gian để thu được các đoạn ~2kb
8. Chọn 15 phút cho A & B và 20 phút cho C & D để tăng thêm

Thêm NaCl đến 0,6M

D. Gradien Sucroza 1

1. Rót 6x 34mL gradien từ 5 đến 35% sucroza trong NG bằng cách sử dụng máy tinh chế AKTA trong các ống polyalome 38,5mL
2. Dẫn ~4,0mL trên đỉnh cắt MN1
3. Ly tâm ở 26k trong 16 giờ ở 4°C
4. Lấy 2mL phân đoạn từ đỉnh
5. Chạy trên Page Gel
6. Thẩm tách các phân đoạn 7-14 0/N 4°C trong 4L LSB ngoại trừ Mẽ D có 2x 2 giờ
7. Lặp 3X

E. Sản phẩm cuối

1. Gom toàn bộ và cô trong Amicon (có độ đục nhất định)
2. Thêm Glyxerol 10%
3. Ly tâm ở 5K trong 15 phút
4. 1,8mg/mL ở 80mL trong tổng 144mg

Hoạt tính sinh học

Hoạt tính sinh học của các ví dụ được chọn trong thử nghiệm nucleosom EZH2 được thể hiện trong Bảng 3. Số liệu được trình bày dưới dạng trị số IC₅₀ (μM) hoặc K_i^{app} (μM) của Y641N EZH2 dạng WT hoặc dạng đột biến như được chỉ ra.

Bảng 2.

Ví dụ	WT EZH2 Thử nghiệm Nucleosom IC₅₀ (μM)	WT EZH2 Thử nghiệm Nucleosom (10X SAM) Ki (μM)	EZH2 Y641N đột biến Thử nghiệm Nucleosom IC₅₀ (μM)
1	0,001		0,003
2	0,002		0,004
3	0,066		0,302
4	0,316		1,954
5		0,033	0,189
6		0,019	0,136
7		0,171	1,617
8		0,652	5,016
9		0,005	0,035
10	0,326		1,980
11	0,038		0,174
12		0,004	0,016
13		0,003	0,018
14	0,008		0,040
15		0,003	0,019
16		0,004	0,040
17	0,035		0,125
18	0,126	0,115	0,995
19	0,013	0,010	0,132
20	0,011		0,053
21	0,015		0,109
22	7,817		95,165
23	0,009		0,067
24	0,004		0,008
25	0,084		0,693
26	0,027		0,057
27	0,037		0,300
28	0,126		1,894
29	0,017		0,107
30	0,004		0,020
31	0,004		0,006
32	0,093		1,133
33	0,012		0,070
35	0,002	0,000	0,002

25812

36	0,105	0,136	0,443
37	0,001		0,002
38	0,378		0,740
39	0,040		0,242
40	0,006		0,024
41	0,012		0,082
42	0,012		0,102
43		0,039	0,348
44		0,022	0,144
45		0,103	0,345
46		0,121	0,423
47		0,138	0,847
48		0,008	0,050
49		0,215	0,996
50		0,077	0,129
51		0,000	0,002
52		0,298	1,038
53		0,001	0,017
54		0,004	0,012
55		0,162	0,843
56		0,000	0,004
57		0,406	1,352
58		0,057	0,513
59		0,025	0,155
60		0,031	0,180
61		0,031	0,127
62		0,035	0,262
63		0,528	4,104
64		0,007	0,043
65		0,006	0,047
66		0,009	0,081
67		1,599	19,543
68		0,007	0,074
69		0,417	4,308
70		0,000	0,006
71		0,000	0,003
72		0,041	0,128
73		0,000	0,002
74		0,005	0,051

25812

75		0,002	0,020
76		0,005	0,043
77		0,022	0,132
78		0,004	0,040
79		0,017	0,133
80		0,001	0,007
81		0,0002	0,003
82		0,006	0,131
83		0,0004	0,004
84		0,0002	0,002
85		0,052	0,238
86		0,061	0,637
87		0,00001	0,002
88		0,028	0,122
89		0,008	0,088
90		0,459	5,634
91		0,001	0,023
92		0,001	0,009
93		0,159	1,332
94		0,323	4,870
95		0,001	0,012
96		0,204	2,99
97		0,003	0,027
98		1,22	8,72
99		0,003	0,017
100		0,309	3,73
101		0,0003	0,007
102		0,018	0,178
103		0,052	0,320
104		0,673	7,77
105		0,0008	0,013
106		0,0006	0,008
107		0,0019	0,018
108		0,0017	0,016
109		0,086	0,911
110		0,00004	0,002
111		0,00002	0,001
112		0,021	0,125
113		0,0008	0,005

114		0,016	0,152
115		0,0003	0,005
116		0,071	0,340
117		0,0004	0,005
118		0,0001	0,003
119		0,015	0,100
120		0,002	0,014
121		0,029	0,255
122		0,073	0,236
123		0,0002	0,005
124		0,058	0,892
125		0,0009	0,008
126		0,056	0,165
127		0,0002	0,0022
128		0,184	1,167
129		0,0008	0,008
130		0,220	1,99
131		0,0007	0,005
132		0,001	0,013
133		0,837	8,635
134		0,131	1,926
135		0,002	0,014
136		0,0001	0,003
137		0,133	1,166
138		0,046	0,249
139		0,0005	0,0085
140		0,103	1,17
141		0,002	0,016
142		0,008	0,109
143		0,276	1,77
144		0,0002	0,005
145		0,070	0,272
146		0,0001	0,0035
147		0,128	0,543
148		0,056	0,439
149		0,539	2,267
150		0,0001	0,003
151		0,0008	0,009
152		0,0003	0,004

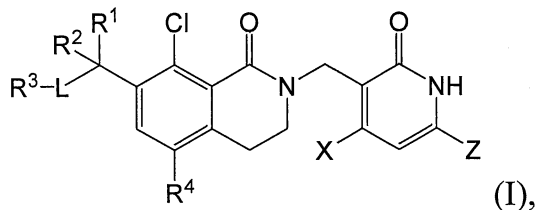
153		0,416	3,10
154		0,0446	0,553
155		0,0013	0,027
156		0,375	1,711
157		0,0006	0,009
158		0,578	5,13
159		0,0016	0,017
160		0,021	0,086
161		0,0004	0,004
162		0,148	2,971
163		0,0004	0,004
164		0,200	1,971
165		0,0003	0,005
166		0,0002	0,002
167		0,062	0,850
168		0,0007	0,008
169		0,0151	0,070
170		0,0008	0,014
171		0,328	2,63
172		0,0008	0,012
173		0,016	0,206
174		0,0006	0,013
175		0,085	1,00
176		0,0003	0,005
177		0,049	0,282
178		0,003	0,020
179		0,001	0,009
180		0,390	2,16
181		0,001	0,041
182		2,23	9,15
183		0,056	0,517
184		0,0006	0,005
185		0,001	0,012
186		0,014	0,240
187		0,001	0,010
188		0,014	0,151
189		0,0007	0,006
190		0,016	0,100
191		0,0003	0,005

25812

192		0,117	0,605
193		0,001	0,010
194		0,044	0,309
195		0,046	0,216
196		0,0002	0,003
197		0,033	0,062
198		0,00001	0,001
199		0,003	0,037
200		0,0001	0,002
201		0,007	0,037
202		0,016	0,207
203		0,055	0,204
204		0,002	0,062
205		0,0007	0,008

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó :

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm F, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, C(O)R⁵, C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶, và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷;

R² là H, F hoặc C₁-C₄ alkyl;

L là liên kết hoặc C₁-C₄ alkylen;

R³ được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, OH, CN, C(O)R⁸, COOR⁹, NR¹⁰R¹¹, OR¹², C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl hoặc C₁-C₄ alkoxy nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶, và mỗi C₃-C₈ xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁷;

R⁴ là H, halo hoặc C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R⁶;

R⁵ là C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

mỗi R⁶ độc lập là OH, F, CN hoặc C₁-C₄ alkoxy;

mỗi R⁷ độc lập là C₁-C₄ alkyl, OH, F, CN, C₁-C₄ alkoxy, =O, hoặc C(O)R¹³;

R⁸ là C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

R⁹ là H hoặc C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

R¹⁰ và R¹¹ độc lập là H hoặc C₁-C₄ alkyl, trong đó mỗi C₁-C₄ alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R¹⁴;

R^{12} được chọn từ nhóm bao gồm C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh và heteroaryl có 5-12 cạnh, trong đó mỗi C_3 - C_8 xycloalkyl, heteroxyclyl có 3-12 cạnh hoặc heteroaryl có 5-12 cạnh nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

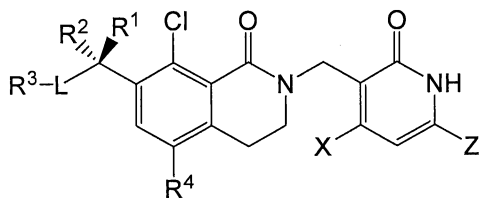
mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{14} và R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1, trong đó R^2 là H.
3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 hoặc 2, trong đó R^4 là Cl, F, Br hoặc CH_3 .
4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó X là CH_3 , OCH_3 hoặc $OCHF_2$ và Z là CH_3 .
5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là C_1 - C_4 alkoxy tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .
6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 5 trong đó C_1 - C_4 alkoxy nói trên là OCH_3 .
7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó R^1 là C_1 - C_4 alkyl tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^6 .
8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó L là liên kết và R^3 là heteroxyclyl có 3-12 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 .
9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 8, trong đó heteroxyclyl có 3-12 cạnh nói trên được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 .

10. Hợp chất có công thức (I-A):



(I-A)

hoặc muối được dùng của nó, trong đó :

R^1 là C_1 - C_4 alkoxy;

R^2 là H;

L là liên kết;

R^3 là heterocyclyl có 3-12 cạnh, tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 ;

R^4 là H hoặc Cl;

mỗi R^7 độc lập là C_1 - C_4 alkyl, OH, F, CN, C_1 - C_4 alkoxy, =O, hoặc $C(O)R^{13}$;

mỗi R^{13} độc lập là C_1 - C_4 alkyl, trong đó mỗi C_1 - C_4 alkyl nói trên tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^{15} ;

mỗi R^{15} độc lập là OH, F, CN hoặc C_1 - C_4 alkoxy; và

X và Z độc lập là C_1 - C_4 alkyl, C_1 - C_4 floalkyl, C_1 - C_4 alkoxy hoặc C_1 - C_4 floalkoxy.

11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 10, trong đó R^3 là heterocyclyl có 3-12 cạnh được chọn từ nhóm bao gồm oxetanyl, tetrahydrofuranyl và tetrahydropyranyl, mỗi nhóm này tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều R^7 .

12. Hợp chất 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on, hoặc muối được dùng của nó.

13. Hợp chất 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[(R)-metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2H)-on.

14. Hợp chất 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on, hoặc muối được dụng của nó.
15. Hợp chất 5,8-diclo-2-[(4-metoxi-6-metyl-2-oxo-1,2-dihydro-pyridin-3-yl)metyl]-7-[(*S*)-metoxi(oxetan-3-yl)metyl]-3,4-dihydroisoquinolin-1(2*H*)-on, hoặc muối được dụng của nó.
16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, và chất mang hoặc tá dược được dụng.
17. Tổ hợp gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, hoặc muối được dụng của nó, và một hoặc nhiều chất chống ung thư.
18. Hợp chất được chọn từ nhóm gồm:

