(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) **1-0027301**

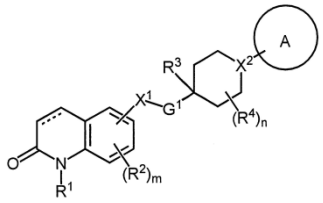
(51)[7] **C07D 401/14**; A61P 31/06; C07D 401/06; A61K 31/4709; C07D 215/227

(13) **B**

(21) 1-2017-01097
(22) 28/08/2015
(86) PCT/JP2015/004371 28/08/2015
(87) WO 2016/031255 A1 03/03/2016
(30) 2014-174528 28/08/2014 JP
(45) 25/02/2021 395
(43) 25/07/2017 352A
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-9, Kanda Tsukasa-machi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
(72) SHIMIZU, Hiroshi (JP); KAWANO, Yoshikazu (JP); ISHIKAWA, Shunpei (JP); UEMATSU, Yukitaka (JP); SHINOHARA, Toshio (JP); ITOTANI, Motohiro (JP); HARAGUCHI, Yoshikazu (JP); TAKEMURA, Isao (JP); KANESHIGE, Atsunori (JP); NAKAI, Yuya (JP); HARIGUCHI, Norimitsu (JP); HAYASHI, Yohei (JP); MATSUMOTO, Makoto (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT DỊ VÒNG HAI VÒNG VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn chống lại vi khuẩn lao, vi khuẩn lao kháng đa thuốc và/hoặc vi khuẩn lao không điển hình. Cụ thể, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung (1):



(1)

trong đó các biến là như được xác định trong phần mô tả, hoặc muối của chúng. Sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất này để chuẩn đoán, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị bệnh lao.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng hai vòng và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Vi khuẩn lao ở người (Mycobacterium tuberculosis) đã được biết đến rộng rãi trong số các mycobacteria, mà một phần ba số người bị nhiễm mycobacteria được cho là nhiễm loại vi khuẩn này. Mycobacterium africanum, Mycobacterium bovis, Mycobacterium caprae, Mycobacterium pinnipedii, và Mycobacterium microti được biết là thuộc nhóm vi khuẩn lao giống vi khuẩn lao ở người, và được biết là mycobacteria có khả năng gây bệnh chống lại người.

Hóa trị liệu đa thuốc trong 6 tháng được khuyến nghị là phương pháp điều trị đối với các vi khuẩn lao này. Liệu pháp thông thường bao gồm điều trị bằng 4 chất rifampixin, isoniazid, pyrazinamit, và ethambutol (hoặc streptomyxin) trong 2 tháng đầu; và điều trị bằng 2 chất rifampixin và isoniazid trong 4 tháng còn lại.

Tuy nhiên sự tuân thủ dùng thuốc trong điều trị bệnh lao được xác định là kém do điều trị trong thời gian dài và các tác dụng phụ của thuốc được sử dụng thường làm cho việc điều trị bị gián đoạn.

Tác dụng phụ của các thuốc này đã được báo cáo (các tài liệu phi sáng chế 1 và 2), ví dụ, rifampixin có tác dụng phụ là rối loạn gan, hội chứng cúm, dị ứng thuốc, và chống chỉ định dùng kết hợp với thuốc khác gây ra bởi enzym có liên quan đến P450; isoniazid có tác dụng phụ là bệnh thần kinh ngoại vi và rối loạn gan nghiêm trọng gây ra bởi việc sử dụng kết hợp với rifampixin; ethambutol có tác dụng phụ là mất khả năng nhìn gây ra bởi rối loạn thần kinh thị giác; streptomyxin có tác dụng phụ là mất khả năng nghe gây ra bởi sự tham gia của dây thần kinh sọ số tám; pyrazinamit có tác dụng phụ là rối loạn gan, cơn tấn công bệnh gút kết hợp với hàm lượng axit uric, và nôn. Trong số các tác dụng phụ của 5 chất nêu trên dùng làm thuốc dòng thứ nhất, cụ thể là, đã biết rằng tính độc hại gan thường gây ra bởi rifampixin, isoniazid, và pyrazinamit là tác dụng phụ hay xảy ra nhất.

Thực tế đã có báo cáo rằng các trường hợp mà phương pháp hóa trị liệu tiêu chuẩn không thể thực hiện được do tác dụng phụ chiếm 70% các trường hợp mà việc dùng thuốc bị gián đoạn (khoảng 23%, 52 trường hợp) của tổng số các trường hợp (tổng cộng 228 trường hợp bệnh nhân nội trú được khảo sát) (tài liệu phi sáng chế 3).

Vi khuẩn lao kháng với chất chống lao, vi khuẩn lao kháng đa thuốc, ví dụ gần đây đã tăng lên, làm cho việc điều trị bệnh lao khó khăn hơn.

Tổ chức y tế thế giới (WHO) đã báo cáo rằng trong số những người bị mắc bệnh lao kháng đa thuốc (MDR-TB) kháng với rifampixin và isoniazid có hiệu lực, 450.000 người phát triển mới và 170.000 người chết mỗi năm, và ước tính số bệnh

nhân lao kháng đa thuốc hiện nay trên thế giới là 1.500.000. Bệnh lao kháng thuốc phổ rộng (XDR-TB) kháng với nhiều thuốc đã được xác định, trở thành mối nguy đối với sức khỏe cộng đồng trên thế giới (tài liệu phi sáng chế 4).

Một phần ba số người nhiễm HIV trên thế giới bị nghi ngờ đồng mắc bệnh lao mặc dù vậy không tiến triển thành bệnh lao hoạt động (tài liệu phi sáng chế 5). Việc đồng nhiễm HIV và lao gây chết, trong đó bệnh này có thể làm tăng tốc sự tiến triển của bệnh kia và bệnh lao có thể dễ dàng tiến triển thành bệnh lao hoạt động. Vào năm 2012, khoảng 320.000 người chết vì bệnh lao kết hợp với HIV, có nghĩa là khoảng 25% ca chết của những người nhiễm HIV bị gây ra bởi bệnh lao. Cũng đã có báo cáo rằng những bệnh nhân bị nhiễm cả HIV và lao có thể phát triển bệnh lao với nguy cơ cao hơn từ 20 đến 37 lần so với thông thường (tài liệu phi sáng chế 6).

Hiệp hội ngực và Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa bệnh Hoa Kỳ gần đây đã báo cáo về quan điểm rằng bản thân tình trạng mang vi khuẩn lao là bệnh tiềm tàng mặc dù không phát triển thành bệnh lao, và sự hữu dụng của việc điều trị tích cực đã được thiết lập đối với các bệnh nhân có nguy cơ phát triển thành bệnh cao hơn.

Trong trường hợp này, biên dạng mong muốn đối với chất chống lao bao gồm (1) các chất hữu hiệu đối với vi khuẩn lao kháng đa thuốc, (2) các chất giúp cho có thể làm hóa trị liệu thời gian ngắn, (3) các chất có ít tác dụng phụ, (4) các chất hữu hiệu đối với sự nhiễm lao tiềm ẩn (LTBI).

Mycobacterium avium và Mycobacterium intracellulare, mà là các vi khuẩn chịu trách nhiệm về triệu chứng MAC tăng lên gần đây (triệu chứng phức hợp Mycobacterium avium-intracellulare), cũng như là các vi khuẩn lao không điển hình khác như Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum, Mycobacterium simiae, Mycobacterium scrofulaceum, Mycobacterium szulgai, Mycobacterium xenopi, Mycobacterium malmoense, Mycobacterium haemophilum, Mycobacterium ulcerans, Mycobacterium shimoidei, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium chelonae, Mycobacterium smegmatis, và Mycobacterium aurum đã được biết là các vi khuẩn có khả năng gây bệnh ở người.

Phương pháp hóa trị liệu thông thường của triệu chứng MAC phổi là kê đơn nhiều thuốc dựa trên ba thuốc rifampixin, ethambutol, và clarithromyxin, và streptomyxin hoặc kanamyxin, nếu cần, được dùng kết hợp. Phương pháp điều trị khác đối với triệu chứng lao không điển hình hiện nay bao gồm sử dụng kết hợp với chất chống lao như rifampixin, isoniazid, ethambutol, streptomyxin, kanamyxin, chất trị liệu đối với sự nhiễm khuẩn thông thường như chất newquinolon, chất kháng khuẩn macrolit, chất kháng khuẩn aminoglycosit, và chất kháng khuẩn tetraxyclin.

Tuy nhiên đã có báo cáo rằng phương pháp điều trị đối với vi khuẩn lao không điển hình cần dùng thuốc trong thời gian dài hơn so với sự nhiễm khuẩn thông thường, phương pháp điều trị này có xu hướng trở nên khó chịu đựng, và đôi khi dẫn đến tử vong. Để giải quyết vấn đề này, điều mong muốn là phát triển các thuốc hiệu nghiệm hơn.

Ví dụ, tài liệu sáng chế 1 bộc lộ rằng hợp chất 6-nitro-1,2,3,4-tetrahyđro[2,1-b]imiđazopyran có hoạt tính diệt khuẩn chống lại vi khuẩn lao (chủng H37Rv) và vi khuẩn lao kháng đa thuốc in vitro và hữu hiệu để điều trị khi dùng qua đường miệng đối với mẫu động vật nhiễm lao, và do đó chúng hữu dụng để làm chất chống lao.

Tài liệu sáng chế 2 và tài liệu sáng chế 3 bộc lộ rằng hợp chất 2,3-đihyđroimiđazo[2,1-b]oxazol có hoạt tính diệt khuẩn chống lại vi khuẩn lao, vi khuẩn lao kháng đa thuốc, và mycobacteria không điển hình.

Tài liệu sáng chế 4 bộc lộ rằng các hợp chất nitroimiđazooxazin và nitroimiđazooxazol có thể được dùng làm thuốc chống lại vi khuẩn lao ở người (Mycobacterium tuberculosis).

Tài liệu sáng chế 5 bộc lộ rằng hợp chất 6,7-đihyđroimiđazo[2,1-b][1,3]oxazin có hoạt tính diệt khuẩn tốt chống lại vi khuẩn lao và vi khuẩn lao kháng đa thuốc.

Tuy nhiên, các hợp chất được bộc lộ trong các tài liệu tham khảo ở trên khác biệt về mặt cấu trúc và không tương tự với hợp chất theo sáng chế này.

Danh mục viện dẫn:

Tài liệu sáng chế:

Tài liệu sáng chế 1: WO 97/01562 (JP-A-11-508270)

Tài liệu sáng chế 2: JP-A-2004-149527

Tài liệu sáng chế 3: JP-A-2005-320316

Tài liệu sáng chế 4: WO 2011/014776

Tài liệu sáng chế 5: WO 2012/141338

Tài liệu phi sáng chế:

Tài liệu phi sáng chế 1: A Clinician's Guide To Tuberculosis, Michael D. Iseman 2000 by Lippincott Williams & Wilkins, in tại Hoa Kỳ, ISBN 0-7817-1749-3

Tài liệu phi sáng chế 2: Kekkaku 2nd edition, Fumiyuki Kuze, Takahide Izumi, Igaku-shoin 1992

Tài liệu phi sáng chế 3: Kekkaku Vol.74: 77-82, 1999

Tài liệu phi sáng chế 4: Global tuberculosis report 2013

Tài liệu phi sáng chế 5: The Internet Journal of Pulmonary Medicine 2008: Volume 10 Number 1

Tài liệu phi sáng chế 6: The Global Plan To Stop TB 2011-2015

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết

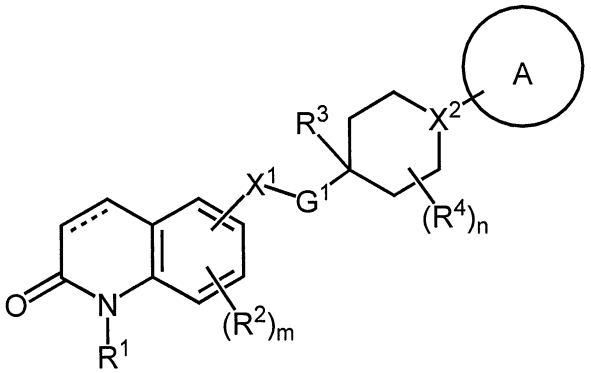
Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn tốt chống lại vi khuẩn lao và vi khuẩn lao kháng đa thuốc. Mục đích khác của sáng chế là đề xuất hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn tốt chống lại vi khuẩn lao không điển hình.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tìm ra phương pháp tổng hợp hợp chất dị vòng hai vòng mới có hoạt tính diệt khuẩn tốt chống lại vi khuẩn lao, vi khuẩn lao kháng đa thuốc, và vi khuẩn lao không điển hình là kết quả của các nghiên cứu bao quát để giải quyết vấn đề kỹ thuật đặt ra. Sáng chế được hoàn thành trên cơ sở phát hiện này.

Theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm hợp chất có công thức chung (1):

[Công thức hóa học 1]



(1)

hoặc muối của chúng,

trong đó R^1 là:

(1) hyđro,

(2) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau hoặc

(3) alkyl bậc thấp;

R^2 là:

(1) halogen,

(2) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(3) alkyl bậc thấp,

(4) alkoxy bậc thấp, hoặc

(5) hyđroxy;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

với điều kiện là khi m bằng 2 hoặc 3, R^2 có thể khác nhau;

X^1 là $-CH_2-$, -O-, $-N(R^5)-$, -S-, -SO- hoặc $-SO_2-$;

R5 là:

(1) hyđro,

(2) alkyl bậc thấp, hoặc

(3) alkanoyl bậc thấp;

G^1 là alkylen bậc thấp;

R^3 là:

(1) hyđro,

(2) carboxy,

(3) halogen,

(4) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều hyđroxy,

(5) xyano,

(6) amino mà có thể có một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ

(a) alkyl bậc thấp và

(b) $-C(=O)-R^6$ hoặc

(7) $-O-R^7$;

R^6 là:

(1) alkoxy bậc thấp, hoặc

(2) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc hai amino giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là:

(1) hyđro,

(2) amino,

(3) alkanoyl bậc thấp, hoặc

(4) alkyl bậc thấp;

R^4 là:

(1) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(2) halogen,

(3) xyano,

(4) alkyl bậc thấp,

(5) oxo,

(6) $-O-R^8$ hoặc

(7) $-O-C(=O)-R^9$;

R^8 là:

(1) hyđro,

(2) alkyl bậc thấp,

(3) $-PH(=O)OH$ hoặc

(4) benzyl mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là:

(1) alkyl bậc thấp,

(2) $-G^2-COOH$,

(3) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(4) alkoxy bậc thấp, hoặc

(5) pyrazinyl;

G^2 là alkylen bậc thấp;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 8;

với điều kiện là khi n bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R^4, R^8, R^9, và G^2 có thể khác nhau và có thể được thế trên cùng một nguyên tử cacbon;

X^2 là N hoặc CH;

với điều kiện là khi X^2 là CH, H của nhóm này có thể được thế bằng R^4 mà được xác định như trên hoặc có thể khác với R^4 khác;

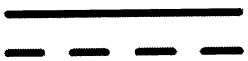
Vòng A là:

(1) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc

(2) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

gốc có công thức:

[Công thức hóa học 2]



thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi; mà được đề cập đến ở phần mô tả dưới đây là Hợp chất (1).

Hiệu quả đạt được của sáng chế

Hợp chất (1) theo sáng chế có các hoạt tính cụ thể cụ thể là chống lại mycobacteria (như chi vi khuẩn lao và chi vi khuẩn lao không điển hình), và cũng có các hoạt tính tốt chống lại vi khuẩn lao kháng đa thuốc.

Hợp chất (1) theo sáng chế không chỉ thể hiện các hoạt tính in vitro mà còn có các hoạt tính in vivo khi dùng qua đường miệng bởi vì hợp chất được dùng được phân phối thuận lợi ở mô phổi mà là cơ quan chính mắc bệnh nhiễm mycobacteria.

Hợp chất (1) theo sáng chế không gây ra tiêu chảy như đã thấy ở các chất kháng khuẩn đã biết với phổ rộng đối với các vi khuẩn thông thường như vi khuẩn gram-dương và vi khuẩn gram-âm, và bằng cách đó có thể trở thành chất chữa bệnh mà cho phép dùng trong thời gian dài.

Hợp chất (1) theo sáng chế là hữu hiệu đối với vi khuẩn ký sinh nội bào như vi khuẩn lao có nguồn gốc từ người mà ký sinh trong đại thực bào, và có hoạt tính diệt khuẩn ở nồng độ thấp ngay cả trong thử nghiệm diệt khuẩn mạnh hơn so với các chất chống lao thông thường. Do đó kỳ vọng là tỷ lệ tái phát của bệnh lao sẽ được giảm đi, thậm chí là cho phép hóa trị liệu thời gian ngắn.

Hợp chất (1) theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế thấp chống lại enzym chuyển hóa thuốc, khả năng để cảm ứng enzym của CYP3A thấp, và quan ngại về

tương tác thuốc thấp. Do đó, hợp chất này được kỳ vọng là để sử dụng kết hợp với các thuốc thông thường hoặc các thuốc HIV.

Ngoài ra, Hợp chất (1) có độ độc thấp hơn so với các thuốc thông thường, và do vậy hợp chất này cũng được kỳ vọng là để dùng trong thời gian dài trong phương pháp điều trị đối với bệnh lao tiềm tàng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Các cụm từ và thuật ngữ dùng trong bản mô tả này được mô tả chi tiết dưới đây.

Các ví dụ về "alkyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và cụ thể là bao gồm, ví dụ, metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, sec-butyl, tert-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, và 3-metylpentyl.

Các ví dụ về "alkenyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 liên kết đôi, và bao gồm, ví dụ, vinyl (etenyl), 1-propenyl, 2-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-metyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-metyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, và 5-hexenyl.

Các ví dụ về "alkynyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 liên kết ba, và bao gồm, ví dụ, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butynyl, 2-butynyl, 3-butynyl, 1-pentynyl, 2-pentynyl, 3-pentynyl, 4-pentynyl, 1-hexynyl, 2-hexynyl, 3-hexynyl, 4-hexynyl, và 5-hexynyl.

Các ví dụ về "alkoxy bậc thấp" bao gồm nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, isohexyloxy, và 3-metylpentyloxy.

Các ví dụ về "alkenyloxy bậc thấp" bao gồm nhóm alkenyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 liên kết đôi, và bao gồm, ví dụ, vinyloxy (etenyloxy), 1-propenyloxy, 2-propenyloxy, 2-metyl-1-propenyloxy, 1-butenyloxy, 2-butenyloxy, 3-butenyloxy, 3-metyl-2-butenyloxy, 1-pentenyloxy, 2-pentenyloxy, 3-pentenyloxy, 4-pentenyloxy, 4-metyl-3-pentenyloxy, 1-hexenyloxy, 3-hexenyloxy, và 5-hexenyloxy.

Các ví dụ về "alkynyloxy bậc thấp" bao gồm nhóm alkynyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 liên kết ba, và bao gồm, ví dụ, etynyloxy, 1-propynyloxy, 2-propynyloxy, 1-butynyloxy, 2-butynyloxy, 3-butynyloxy, 1-pentynyloxy, 2-pentynyloxy, 3-pentynyloxy, 4-pentynyloxy, 1-hexynyloxy, 2-hexynyloxy, 3-hexynyloxy, 4-hexynyloxy, và 5-hexynyloxy.

Các ví dụ về "alkanoyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, formyl, axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, tert-butylcacbonyl, và hexanoyl.

Các ví dụ về "alkenylcacbonyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkenylcacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 liên kết đôi, và bao gồm, ví dụ, vinylcacbonyl (etenylcacbonyl), 1-propenylcacbonyl, 2-propenylcacbonyl, 2-metyl-1-propenylcacbonyl, 1-butenylcacbonyl, 2-butenylcacbonyl, 3-butenylcacbonyl, 3-metyl-2-butenylcacbonyl, 1-pentenylcacbonyl, 2-pentenylcacbonyl, 3-pentenylcacbonyl, 4-pentenylcacbonyl, 4-metyl-3-pentenylcacbonyl, 1-hexenylcacbonyl, 3-hexenylcacbonyl, và 5-hexenylcacbonyl.

Các ví dụ về "alkynylcacbonyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkynylcacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon và từ 1 đến 3 liên kết ba, và bao gồm, ví dụ, etynylcacbonyl, 1-propynylcacbonyl, 2-propynylcacbonyl, 1-butynylcacbonyl, 2-butynylcacbonyl, 3-butynylcacbonyl, 1-pentynylcacbonyl, 2-pentynylcacbonyl, 3-pentynylcacbonyl, 4-pentynylcacbonyl, 1-hexynylcacbonyl, 2-hexynylcacbonyl, 3-hexynylcacbonyl, 4-hexynylcacbonyl, và 5-hexynylcacbonyl.

Các ví dụ về "alkanoyloxy bậc thấp" bao gồm nhóm alkanoyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, formyloxy, axetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, pentanoyloxy, tert-butylcacbonyloxy, và hexanoyloxy.

Các ví dụ về "alkoxycacbonyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkoxycacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 7 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, butoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, pentyloxycacbonyl, và hexyloxycacbonyl.

Các ví dụ về "alkylsulfanyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkylsulfanyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metylsulfanyl, etylsulfanyl, propylsulfanyl, isopropylsulfanyl, butylsulfanyl, tert-butylsulfanyl, pentylsulfanyl, và hexylsulfanyl.

Các ví dụ về "alkylsulfinyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkylsulfinyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metylsulfinyl, etylsulfinyl, propylsulfinyl, isopropylsulfinyl, butylsulfinyl, tert-butylsulfinyl, pentylsulfinyl, và hexylsulfinyl.

Các ví dụ về "alkylsulfonyl bậc thấp" bao gồm nhóm alkylsulfonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, pentylsulfonyl, và hexylsulfonyl.

Các ví dụ về "xyclo-alkyl bậc thấp" bao gồm nhóm xycloalkyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl.

Các ví dụ về "xyclo-alkenyl bậc thấp" bao gồm nhóm xycloalkenyl có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, 2-xyclopentenyl, 3-xyclopentenyl, 2-xyclohexenyl, và 3-xyclohexenyl.

Các ví dụ về "xyclo-alkoxy bậc thấp" bao gồm nhóm xycloalkoxy có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, xyclopropyloxy, xyclobutyloxy, xyclopentyloxy, và xyclohexyloxy.

Các ví dụ về "xyclo-alkenyloxy bậc thấp" bao gồm nhóm xycloalkenyloxy có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, 2-xyclopentenyloxy, 3-xyclopentenyloxy, 2-xyclohexenyloxy, và 3-xyclohexenyloxy.

Các ví dụ về "xyclo-alkylcacbonyl bậc thấp" bao gồm nhóm xycloalkylcacbonyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, xyclopropylcacbonyl, xyclobutylcacbonyl, xyclopentylcacbonyl, và xyclohexylcacbonyl.

Các ví dụ về "xyclo-alkoxycacbonyl bậc thấp" bao gồm nhóm xycloalkoxycacbonyl có từ 4 đến 7 nguyên tử cacbon, và bao gồm, ví dụ, xyclopropyloxycacbonyl, xyclobutyloxycacbonyl, xyclopentyloxycacbonyl, và xyclohexyloxycacbonyl.

Các ví dụ về "aryl" bao gồm nhóm hyđrocacbon thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, phenyl, naphtyl, anthryl, và phenanthryl.

Các ví dụ về "aryloxy" bao gồm nhóm hyđrocacbon-oxy thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, phenyloxy, naphtyloxy, anthryloxy, và phenanthryloxy.

Các ví dụ về "arylcacbonyl" bao gồm nhóm hyđrocacbon-cacbonyl thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, phenylcacbonyl, naphtylcacbonyl, anthrylcacbonyl, và phenanthrylcacbonyl.

Các ví dụ về "aryloxycacbonyl" bao gồm nhóm hyđrocacbon-oxycacbonyl thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, phenyloxycacbonyl, naphtyloxycacbonyl, anthryloxycacbonyl, và phenanthryloxycacbonyl.

Các ví dụ về "aralkyl" bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon mà được thế bằng nhóm hyđrocacbon thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, benzyl, 1-phenyletyl, 2-phenyletyl, 1-naphtylmetyl, và 2-naphtylmetyl.

Các ví dụ về "aralkyloxy" bao gồm nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 3 nguyên tử cacbon mà được thế bằng nhóm hyđrocacbon thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, benzyloxy, 1-phenyletyloxy, 2-phenyletyloxy, 1-naphtylmetyloxy, và 2-naphtylmetyloxy.

Các ví dụ về "aralkylcacbonyl" bao gồm nhóm alkylcacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon mà được thế bằng nhóm hyđrocacbon thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, benzylcacbonyl, 1-phenyletylcacbonyl, 2-phenyletylcacbonyl, 1-naphtylmetylcacbonyl, và 2-naphtylmetylcacbonyl.

Các ví dụ về "aralkyloxycacbonyl" bao gồm nhóm alkyloxycacbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 2 đến 4 nguyên tử cacbon mà được thế bằng nhóm hyđrocacbon thơm mono-, bi-, hoặc tri-xyclic, và bao gồm, ví dụ, benzyloxycacbonyl, 1-phenyletyloxycacbonyl, 2-phenyletyloxycacbonyl, 1-naphtylmetyloxycacbonyl, 2-naphtylmetyloxycacbonyl, và biphenylylmetyloxycacbonyl.

Các ví dụ về "heteroxyclyl" bao gồm nhóm heteroxyclyl đơn vòng hoặc đa vòng (ví dụ bixyclic, trixyclic, dạng spiro, hoặc dạng bixyclo) no hoặc chưa no có chứa ít nhất là một (ví dụ từ 1 đến 5) nguyên tử khác loại được chọn làm nguyên tử cấu thành vòng từ nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh (mà có thể tạo thành sulfoxit), và nguyên tử nitơ (mà có thể tạo thành amin oxit) ngoài nguyên tử cacbon, và ví dụ bao gồm:

(a) nhóm heteromonoxyclic có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 4 nguyên tử nitơ, ví dụ, pyrolyl, pyrolinyl, imiđazolyl, pyrazolyl, pyriđyl, N-oxit pyriđyl, tetrahyđropyriđyl, pyrimiđinyl, pyrazinyl, pyriđazinyl, triazolyl, tetrazolyl, đihyđrotriazinyl, azetiđinyl, pyroliđinyl, imiđazoliđinyl, piperiđyl, pyrazoliđinyl, piperazinyl, azepanyl, 1,4-điazepanyl;

(b) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 5 nguyên tử nitơ, ví dụ, đecahyđroquinolyl, inđolyl, đihyđroinđolyl, isoinđolyl, inđolizinyl, benzoimiđazolyl, đihyđrobenzoimiđazolyl, quinolyl, đihyđroquinolyl, tetrahyđroquinolyl, isoquinolyl, đihyđroisoquinolyl, tetrahyđroisoquinolyl, carbostyryl, đihyđrocarbostyryl, inđazolyl, benzotriazolyl, tetrazolopyriđyl, tetrazolopyriđazinyl, đihyđrotriazolopyriđazinyl, imiđazopyriđyl, naphthyriđinyl, cinnolinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, pyrazolopyriđyl, tetrahyđropyridoinđolyl;

(c) nhóm heteromonoxyclic có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) no hoặc chưa no có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy, ví dụ, furyl, tetrahyđropyranyl, tetrahyđrofuryl, đioxanyl;

(d) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử oxy, ví dụ, benzofuryl, đihyđrobenzofuryl, chromanyl, benzođioxanyl, benzođioxolyl;

(e) nhóm heteromonoxyclic có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) no hoặc chưa no có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, ví dụ, oxazolyl, isoxazolyl, oxađiazolyl, morpholinyl;

(f) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử oxy và từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, ví dụ, benzooxazolyl, benzooxađiazolyl, benzoisoxazolyl, đihyđrobenzooxazinyl, furopyriđyl, furopyrolyl;

(g) nhóm heteromonoxyclic có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) no hoặc chưa no có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, ví dụ, thiazolyl, thiazolinyl, thiađiazolyl, isothiazolyl, thiazoliđinyl;

(h) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa 1 hoặc 2 nguyên tử lưu huỳnh và từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ, ví dụ, benzothiazolyl,

benzothiađiazolyl, thienopyriđyl, imiđazothiazolyl, đihyđroimiđazothiazolyl, thienopyrazinyl;

(i) nhóm heteromonoxyclic có từ 3 đến 8 cạnh (tốt hơn là 5 hoặc 6 cạnh) no hoặc chưa no có chứa 1 nguyên tử lưu huỳnh, ví dụ, thienyl;

(j) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 3 nguyên tử lưu huỳnh, ví dụ, benzothienyl;

(k) nhóm spiro heteroxyclic có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, ví dụ, azaspirounđecanyl; và

(l) nhóm bixyclo heteroxyclyl có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no, ví dụ, azabixyclo-xyclooctanyl.

"Heteroxyclyloxy" dùng để chỉ nhóm "(heteroxyclyl)-O-", và các ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm nhóm như được minh họa ở trên trong "heteroxyclyl".

"Heteroxyclylcacbonyl" dùng để chỉ nhóm "(heteroxyclyl)-CO-", và các ví dụ về nhóm heteroxyclyl bao gồm nhóm như được minh họa ở trên trong "heteroxyclyl".

"Heteroxyclyloxycacbonyl" dùng để chỉ nhóm "(heteroxyclyl)-O-CO-", và các ví dụ về heteroxyclyl bao gồm nhóm như được minh họa ở trên trong "heteroxyclyl".

Các ví dụ về "mono- hoặc đi-alkylamino bậc thấp" bao gồm nhóm amino mà được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, và ví dụ, bao gồm nhóm mono-alkylamino bậc thấp như nhóm metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-butylamino, và tert-butylamino; đi-alkylamino bậc thấp như đimetylamino, đietylamino, đipropylamino, đibutylamino, điisobutylamino, đi-sec-butylamino, đi-tert-butylamino, và N-etyl-N-metylamino.

Các ví dụ về "mono- hoặc đi-alkanoylamino bậc thấp" bao gồm nhóm amino mà được thế một lần hoặc hai lần bằng nhóm alkanoyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm mono-alkanoylamino bậc thấp như formylamino, axetylamino, propionylamino, butyrylamino, isobutyrylamino, pentanoylamino, tert-butylcacbonylamino, và hexanoylamino; nhóm đi-alkanoylamino bậc thấp như điformylamino, điaxetylamino, đipropionylamino, đibutyrylamino, điisobutyrylamino, đipentanoylamino, đi-tert-butylcacbonylamino, và đihexanoylamino.

Các ví dụ về "tri-alkylsilyl bậc thấp" bao gồm nhóm silyl mà được thế ba lần bằng nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, tert-butylđimetylsilyl.

Các ví dụ về "alkylen bậc thấp" bao gồm nhóm alkylen mạch thẳng hoặc mạch nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, $-CH_2-$, $-(CH_2)_2-$, $-(CH_2)_3-$, $-(CH_2)_4-$, $-(CH_2)_5-$, $-(CH_2)_6-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, -

$C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$-, -$CH(CH(CH_3)_2)$-, -$C(CH_3)(CH(CH_3)_2)$-, -$C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)$-, -$CH_2$-$CH(CH_3)$-, -$CH(CH_3)$-$CH_2$-, -$CH_2$-$CH(CH_2CH_3)$-, -$CH(CH_2CH_3)$-$CH_2$-, -$(CH(CH_3))_2$-, -$CH(CH_3)$-$CH_2$-$CH_2$-, -$CH_2$-$CH(CH_3)$-$CH_2$-, -$CH_2$-$CH_2$-$CH(CH_3)$-, -$CH_2$-$CH_2$-$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-$CH_2$-$CH_2$-, -$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-$C(CH_3)_2$-, -$C(CH_3)_2$-$CH_2$-$CH_2$-$CH_2$-.

Các ví dụ về "halogen" bao gồm flo, clo, brom, và iot.

Cụm từ "β mà có thể có α" có nghĩa là β có thể được thế bằng ít nhất là một (thường là từ 1 đến 10, tốt hơn là từ 1 đến 6, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3, và 1 hoặc 2 trong trường hợp mà β là amino hoặc carbamoyl) α, mỗi β có thể được thay thế ở cùng vị trí hoặc các vị trí khác nhau.

Các ví dụ về "phần tử thế" trong cụm từ "có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" bao gồm nhóm độc lập được chọn từ:

(A) halogen,

(B) xyano,

(C) nitro,

(D) hyđroxy,

(E) carboxy,

(F) sulfo,

(G) sulfanyl,

(H) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(I) alkenyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(J) alkynyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(K) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(L) alkenyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(M) alkynyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(N) alkanoyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(O) alkenylcacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(P) alkynylcacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(Q) alkanoyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(R) alkoxycacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(S) alkylsulfanyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(T) alkylsulfinyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(U) alkylsulfonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib),

(V) xyclo-alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(W) xyclo-alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(X) xyclo-alkenyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(Y) xyclo-alkenyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(Z) xyclo-alkylcacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(AA) nhóm xyclo-alkoxycacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(BB) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(CC) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(DD) arylcacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(EE) aryloxycacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(FF) aralkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(GG) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(HH) aralkylcacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(II) aralkyloxycacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic),

(JJ) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(KK) heteroxyclyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(LL) heteroxyclylcacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(MM) heteroxyclyloxycacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), (Ic), và oxo,

(NN) amino mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ic), và

(OO) carbamoyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ic).

Số lượng của phần tử thế bất kỳ trong Hợp chất (1) không bị giới hạn miễn là thích hợp về mặt hóa học, trừ khi có chỉ dẫn khác.

"Nhóm (Ia)" bao gồm phần tử thế được chọn từ:

(a) alkanoyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(b) alkenylcacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(c) alkynylcacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(d) alkoxycacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(e) alkylsulfanyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(f) alkylsulfinyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(g) alkylsulfonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(h) xyclo-alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(i) xyclo-alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(j) xyclo-alkenyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(k) xyclo-alkylcacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(l) xyclo-alkoxycacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(m) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(n) arylcacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(o) aryloxycacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(p) aralkyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(q) aralkylcacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(r) aralkyloxycacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(s) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(t) heteroxyclylcacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(v) heteroxyclyloxycacbonyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo, và

(w) carbamoyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIc).

"Nhóm (Ib)" bao gồm phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen,

(b) xyano,

(c) nitro,

(d) hyđroxy,

(e) carboxy,

(f) sulfo,

(g) sulfanyl,

(h) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(i) alkenyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(j) alkynyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(k) alkanoyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(l) xyclo-alkenyloxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo,

(m) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(n) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), và (IIc),

(o) heteroxyclyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa), (IIb), (IIc), và oxo, và

(p) amino mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIc).

"Nhóm (Ic)" bao gồm phần tử thế được chọn từ:

(a) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb),

(b) alkenyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb), và

(c) alkynyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (IIa) và (IIb).

"Nhóm (IIa)" bao gồm phần tử thế được chọn từ alkanoyl bậc thấp, alkenylcacbonyl bậc thấp, alkynylcacbonyl bậc thấp, alkoxycacbonyl bậc thấp, alkylsulfonyl bậc thấp, xyclo-alkyl bậc thấp, xyclo-alkoxy bậc thấp, xyclo-alkenyl bậc thấp, xyclo-alkylcacbonyl bậc thấp, xyclo-alkoxycacbonyl bậc thấp, aryl, arylcacbonyl, aryloxycacbonyl, aralkyl, aralkylcacbonyl, aralkyloxycacbonyl, heteroxyclyl, heteroxyclylcacbonyl, heteroxyclyloxycacbonyl, mono- hoặc đi-alkanoylcarbamoyl bậc thấp, và mono- hoặc đi-alkylcarbamoyl bậc thấp.

"Nhóm (IIb)" bao gồm phần tử thế được chọn từ halogen, xyano, nitro, hyđroxy, carboxy, sulfo, sulfanyl, amino, alkoxy bậc thấp, alkenyloxy bậc thấp, alkynyloxy bậc thấp, alkanoyloxy bậc thấp, alkylsulfanyl bậc thấp, alkylsulfinyl bậc thấp, xyclo-alkenyloxy bậc thấp, aryloxy, aralkyloxy, heteroxyclyloxy, mono- hoặc đi-alkylamino bậc thấp, và mono- hoặc đi-alkanoylamino bậc thấp.

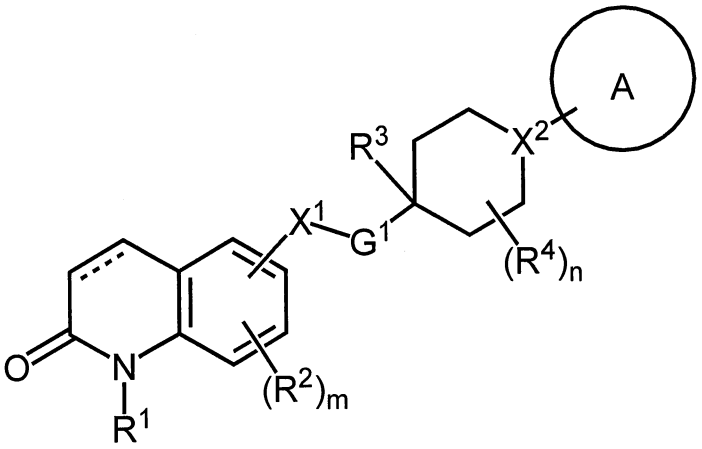
"Nhóm (IIc)" bao gồm phần tử thế được chọn từ alkyl bậc thấp, alkenyl bậc thấp, và alkynyl bậc thấp.

Mỗi ký hiệu và cấu trúc trong công thức chung (1) được giải thích chi tiết dưới đây.

Theo một khía cạnh, sáng chế bao gồm các phương án sau đây:

[1] Hợp chất có công thức chung (1):

[Công thức hóa học 3]



(1)

hoặc muối của chúng,

trong đó R^1 là:

(1) hyđro,

(2) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau hoặc

(3) alkyl bậc thấp;

R^2 là:

(1) halogen,

(2) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(3) alkyl bậc thấp,

(4) alkoxy bậc thấp, hoặc

(5) hyđroxy;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

với điều kiện là khi m bằng 2 hoặc 3, R^2 có thể khác nhau;

X^1 là $-CH_2-$, -O-, $-N(R^5)-$, -S-, -SO- hoặc $-SO_2-$;

R^5 là:

(1) hyđro,

(2) alkyl bậc thấp, hoặc

(3) alkanoyl bậc thấp;

G^1 là alkylen bậc thấp;

R^3 là:

(1) hyđro,

(2) carboxy,

(3) halogen,

(4) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều hyđroxy,

(5) xyano,

(6) amino mà có thể có một hoặc hai phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) alkyl bậc thấp và

(b) $-C(=O)-R^6$ hoặc

(7) $-O-R^7$;

R^6 là:

(1) alkoxy bậc thấp, hoặc

(2) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc hai amino giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là:

(1) hyđro,

(2) amino,

(3) alkanoyl bậc thấp, hoặc

(4) alkyl bậc thấp;

R^4 là:

(1) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(2) halogen,

(3) xyano,

(4) alkyl bậc thấp,

(5) oxo,

(6) -O-R^8 hoặc

(7) -O-C(=O)-R^9;

R^8 là:

(1) hyđro,

(2) alkyl bậc thấp,

(3) -PH(=O)OH hoặc

(4) benzyl mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là:

(1) alkyl bậc thấp,

(2) -G^2-COOH,

(3) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(4) alkoxy bậc thấp, hoặc

(5) pyrazinyl;

G^2 là alkylen bậc thấp;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 8;

với điều kiện là khi n bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R^4, R^8, R^9, và G^2 có thể khác nhau và có thể được thế trên cùng một nguyên tử cacbon;

X^2 là N hoặc CH;

với điều kiện là khi X^2 là CH, H của nhóm này có thể được thế bằng R^4 mà được xác định như trên hoặc có thể khác với R^4 khác;

Vòng A là

(1) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc

(2) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế;

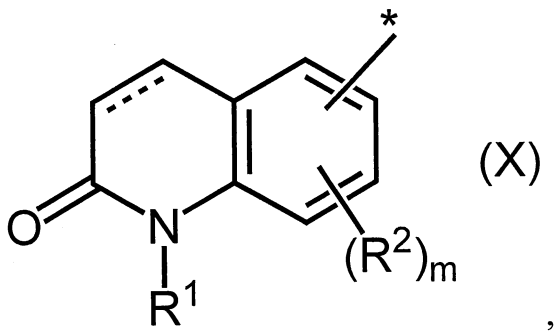
gốc có công thức:

[Công thức hóa học 4]

dùng để chỉ liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

[2] Hợp chất [1], hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (X):

[Công thức hóa học 5]

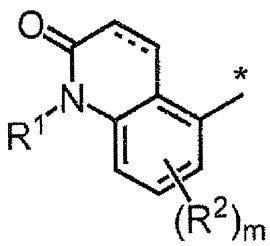


(X)

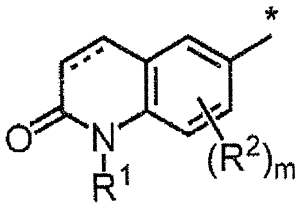
,

trong đó * là điểm liên kết với X^1; và các ký hiệu khác như được xác định trong [1], là cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (X1) đến (X6) sau đây:

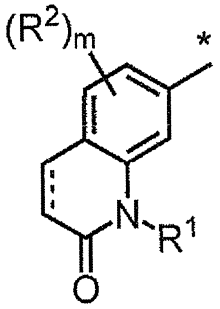
[Công thức hóa học 6]



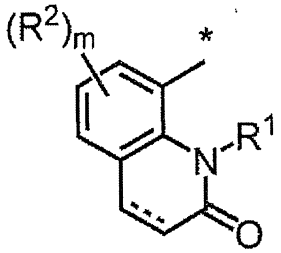
(X1)



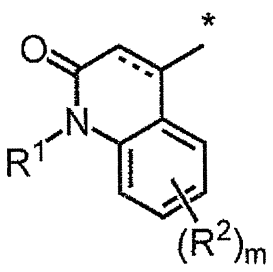
(X2)



(X3)

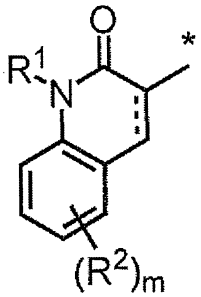


(X4)



(X5)

và

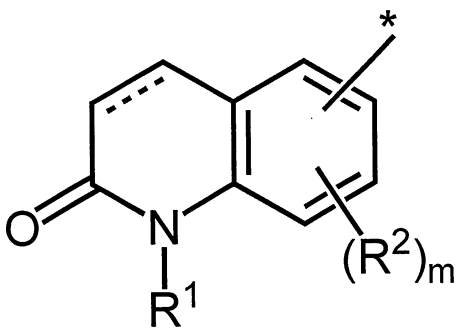


(X6)

trong đó các ký hiệu như được xác định ở trên và [1].

[2A] Hợp chất [1], hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (X):

[Công thức hóa học 7]



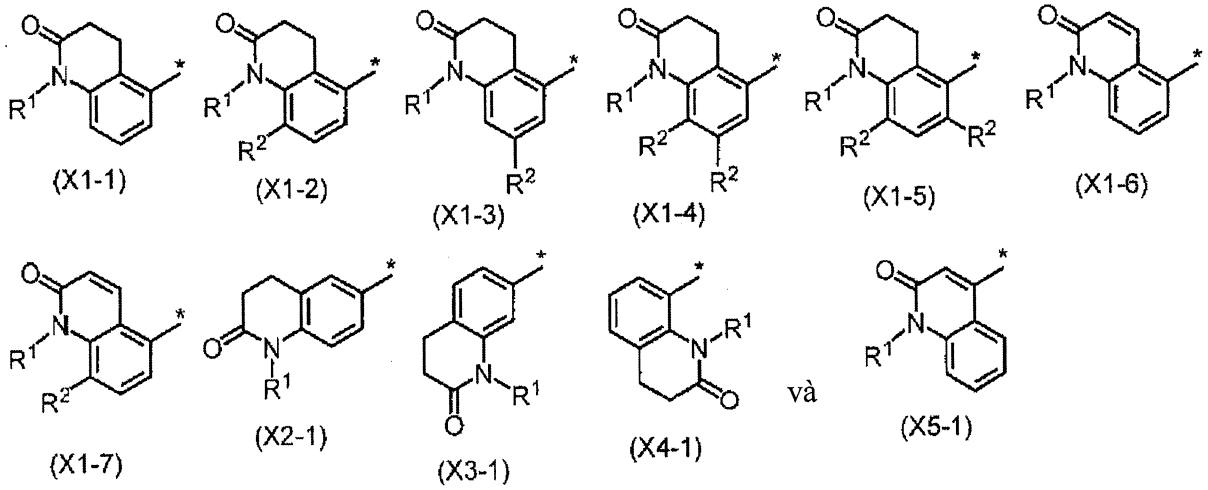
(X)

,

trong đó * là điểm liên kết với X^1; và các ký hiệu khác như được xác định trong [1],

là cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (X1-1) đến (X5-1) sau đây:

[Công thức hóa học 8]



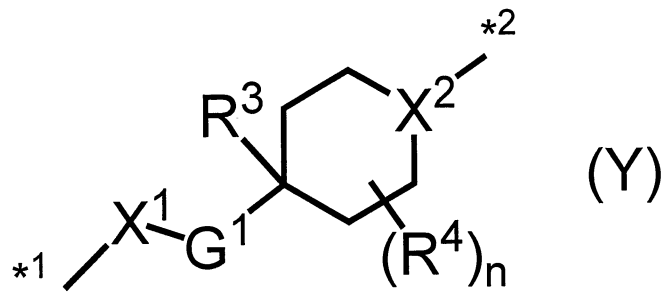
,

,

trong đó các ký hiệu như được xác định ở trên và [1].

[3] Hợp chất bất kỳ trong số [1], [2] hoặc [2A], hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (Y):

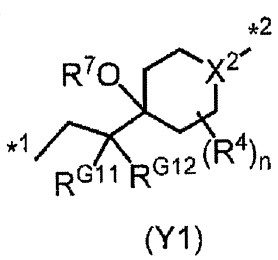
[Công thức hóa học 9]

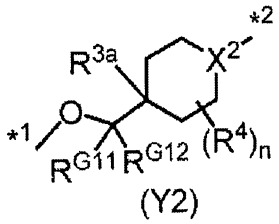


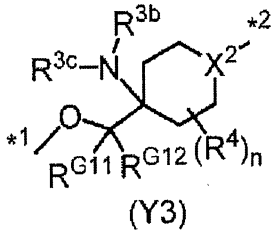
(Y)

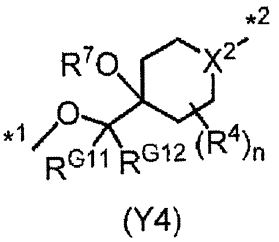
trong đó *1 là điểm liên kết với cấu trúc riêng phần có công thức (X); *2 là điểm liên kết với Vòng A; và các ký hiệu khác như được xác định trong [1],
là cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (Y1) đến (Y8) sau đây:

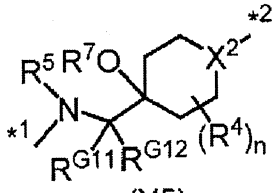
[Công thức hóa học 10]

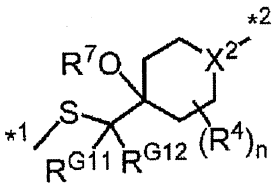

(Y1)

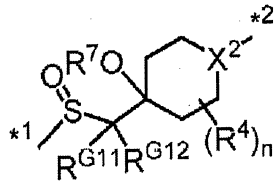

(Y2)


(Y3)

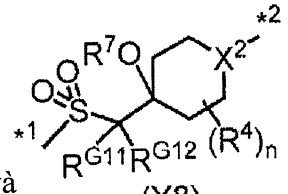

(Y4)


(Y5)


(Y6)


(Y7)

và


(Y8),

trong đó R^{3a} là (1) hyđro, (2) carboxy, (3) halogen, (4) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều hyđroxy, hoặc (5) xyano;

mỗi R^{3b} và R^{3c} độc lập là (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp, hoặc (3) $-C(=O)-R^6$;

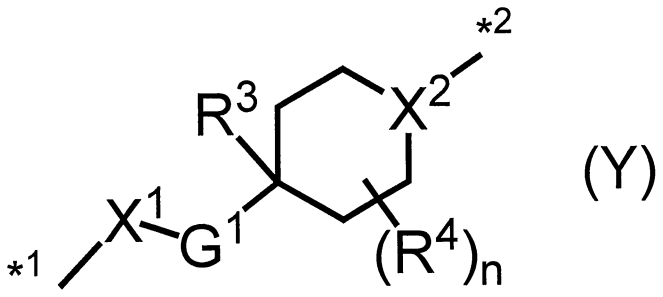
mỗi R^{G11} và R^{G12} độc lập là hyđro hoặc alkyl bậc thấp;

tổng số nguyên tử cacbon trong R^{G11} và R^{G12} nằm trong khoảng từ 0 đến 5; và

các ký hiệu khác như được xác định trong [1].

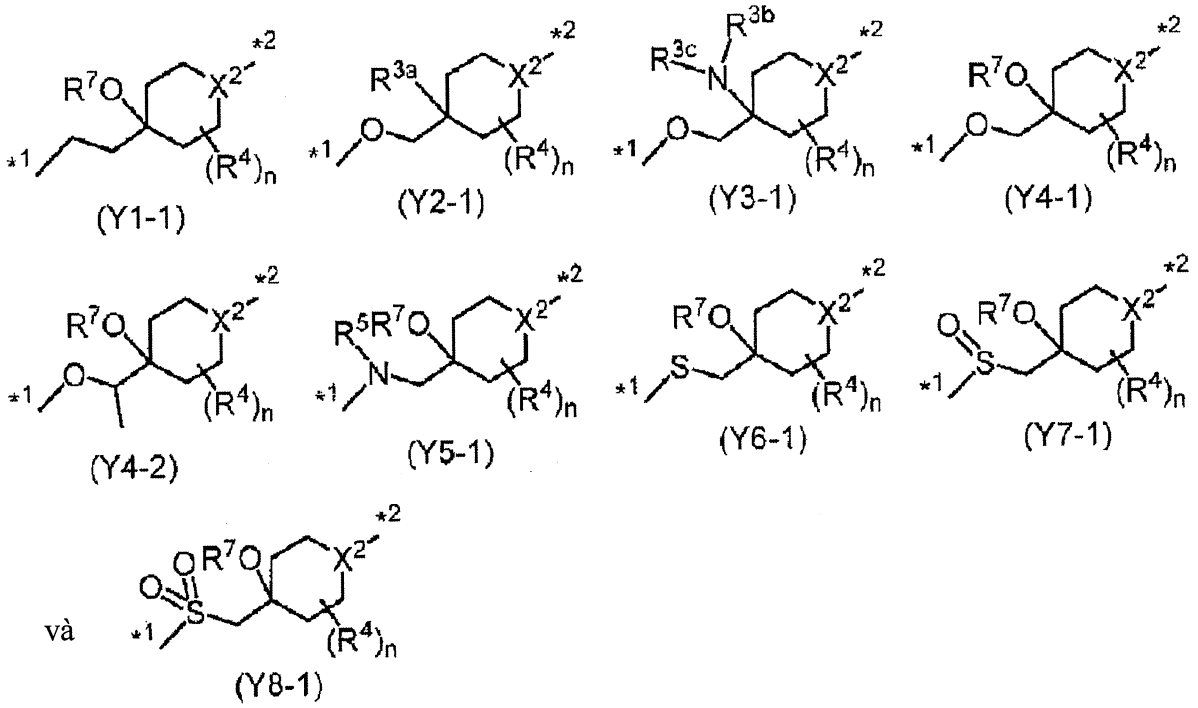
[3A] Hợp chất bất kỳ trong số [1], [2] hoặc [2A], hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (Y):

[Công thức hóa học 11]


(Y)

trong đó *1 là điểm liên kết với cấu trúc riêng phần có công thức (X); *2 là điểm liên kết với Vòng A; và các ký hiệu khác như được xác định trong [1],
là cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (Y1-1) đến (Y8-1) sau đây:

[Công thức hóa học 12]



trong đó R^{3a} là (1) hyđro, (2) carboxy, (3) halogen, (4) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều hyđroxy, hoặc (5) xyano;

mỗi R^{3b} và R^{3c} độc lập là (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp, hoặc (3) -C(=O)-R^6; và các ký hiệu khác như được xác định trong [1].

[4] Hợp chất bất kỳ trong số [1], [2], [2A], [3] hoặc [3A], hoặc muối của chúng, trong đó Vòng A là aryl hoặc heteroxyclyl mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) hyđroxy,

(iii) alkoxy bậc thấp, và

(iv) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(iii) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(iv) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(v) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp;

(h) alkylsulfanyl bậc thấp;

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(j) aryloxy; và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(iii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[4A] Hợp chất bất kỳ trong số [1], [2], [2A], [3] hoặc [3A], hoặc muối của chúng, trong đó Vòng A là aryl, hoặc heteroxyclyl mono- hoặc bi-xyclic no hoặc chưa no mà có chứa từ 1 đến 5 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh, và nitơ, mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) hyđroxy,

(iii) alkoxy bậc thấp, và

(iv) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(iii) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(v) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp;

(h) alkylsulfanyl bậc thấp;

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(j) aryloxy; và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(iii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[4B] Hợp chất bất kỳ trong số [1], [2], [2A], [3] hoặc [3A], hoặc muối của chúng, trong đó Vòng A là:

(1) aryl;

(2) nhóm heteromonoxyclic có 5 hoặc 6 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 4 nitơ;

(3) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 5 nitơ;

(4) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 3 oxy;

(5) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa 1 hoặc 2 oxy và từ 1 đến 3 nitơ;

(6) nhóm heteromonoxyclic có 5 hoặc 6 cạnh no hoặc chưa no có chứa 1 lưu huỳnh; hoặc

(7) nhóm heteroxyclyl dung hợp có từ 7 đến 12 cạnh no hoặc chưa no có chứa từ 1 đến 3 lưu huỳnh,

mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) hyđroxy,

(iii) alkoxy bậc thấp, và

(iv) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(iii) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(v) amino mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp;

(h) alkylsulfanyl bậc thấp;

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(j) aryloxy; và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(iii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[4C] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3] hoặc [3A], hoặc muối của chúng, trong đó Vòng A là nhóm được chọn từ:

(a1) phenyl,

(a2) pyriđyl,

(a3) N-oxit pyriđyl,

(a4) thienyl,

(a5) quinolyl,

(a6) isoquinolyl,

(a7) benzothienyl,

(a8) quinoxalinyl,

(a9) benzofuryl,

(a10) benzođioxolyl,

(a11) benzoxazolyl, và

(a12) benzimiđazolyl,

mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế giống nhau hoặc khác nhau.

[4D] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3] hoặc [3A], hoặc muối của chúng, trong đó Vòng A là nhóm được chọn từ:

(a1) phenyl,

(a2) pyriđyl,

(a3) N-oxit pyriđyl,

(a4) thienyl,

(a5) quinolyl,

(a6) isoquinolyl,

(a7) benzothienyl,

(a8) quinoxalinyl,

(a9) benzofuryl,

(a10) benzođioxolyl,

(a11) benzoxazolyl, và

(a12) benzimiđazolyl,

mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) hyđroxy,

(iii) alkoxy bậc thấp, và

(iv) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(iii) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(v) amino mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp;

(h) alkylsulfanyl bậc thấp;

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(j) aryloxy; và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(iii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau.

[4E] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3] hoặc [3A], hoặc muối của chúng, trong đó Vòng A là:

(A1) phenyl mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) hyđroxy,

(iii) alkoxy bậc thấp, và

(iv) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(iii) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(v) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp;

(h) alkylsulfanyl bậc thấp;

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(j) aryloxy; và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(iii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(A2) pyriđyl mà có thể có từ 1 đến 2 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau; và

(d) alkoxy bậc thấp;

(A3) N-oxit pyriđyl mà có thể có từ 1 đến 2 halogen;

(A4) thienyl,

(A5) quinolyl mà có thể có từ 1 đến 2 halogen;

(A6) isoquinolyl;

(A7) benzothienyl;

(A8) quinoxalinyl;

(A9) benzofuryl;

(A10) benzođioxolyl mà có thể có từ 1 đến 3 halogen;

(A11) benzoxazolyl mà có thể có từ 1 đến 2 halogen; hoặc

(A12) benzimiđazolyl mà có thể có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen; và

(b) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau.

[5] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], hoặc [4E], hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là: hyđro.

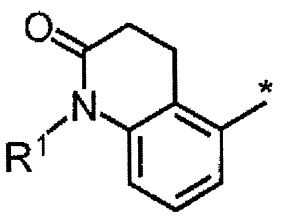
[6] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], hoặc [5], hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là: halogen.

[7] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], hoặc [6], trong đó m bằng 0, 1 hoặc 2, hoặc muối của chúng.

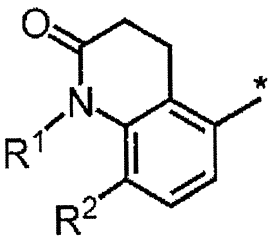
[8] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], hoặc [7], hoặc muối của chúng, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2.

[9] Hợp chất theo mục [1], hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (X) là cấu trúc có công thức được chọn từ nhóm gồm có các công thức (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-6), và (X1-7):

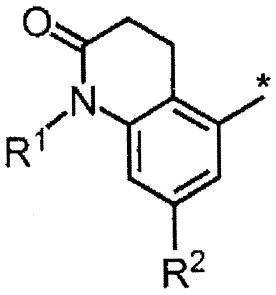
[Công thức hóa học 13]



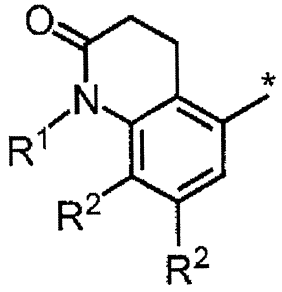
(X1-1)



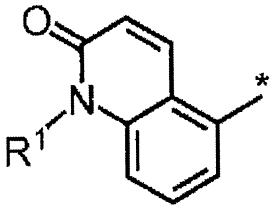
(X1-2)



(X1-3)

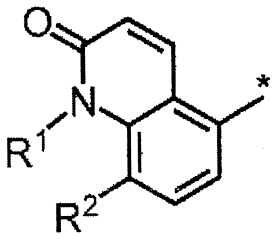


(X1-4)



(X1-6)

và



(X1-7)

trong đó * là điểm liên kết với X^1;

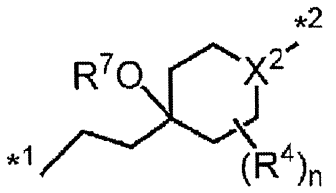
R^1 là: hyđro;

R^2 là: phần tử thế được chọn từ (1) halogen hoặc (2) alkyl bậc thấp;

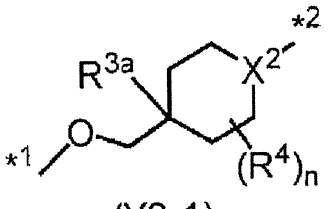
với điều kiện là khi R^2 có thể là nhiều nhóm, mỗi nhóm này có thể khác với nhóm kia;

cấu trúc riêng phần (Y) là cấu trúc có công thức được chọn từ nhóm gồm có các công thức (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y5-1), và (Y6-1):

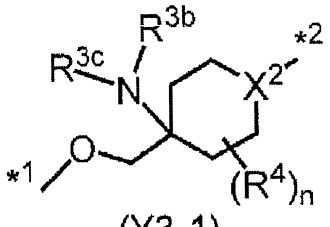
[Công thức hóa học 14]



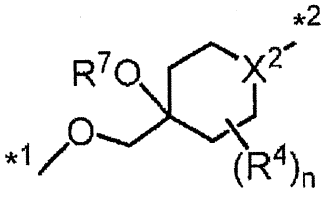
(Y1-1)



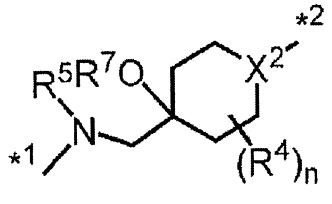
(Y2-1)



(Y3-1)

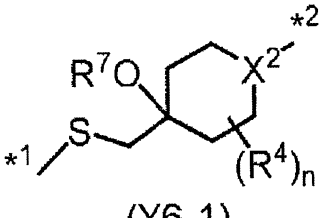


(Y4-1)



(Y5-1)

và



(Y6-1)

trong đó *1 là điểm liên kết với cấu trúc riêng phần có Công thức (X);

*2 là điểm liên kết với Vòng A;

R^5 là: hyđro;

R^{3a} là (1) hyđro hoặc (2) halogen;

mỗi R^{3b} và R^{3c} là hyđro;

R^7 là: hyđro;

R^4 là: phần tử thế được chọn từ (1) halogen, (2) -O-R^8, (3) -O-C(=O)-R^9, hoặc (4) xyano;

R^8 là: (1) hyđro hoặc (2) alkyl bậc thấp;

R^9 là: (1) alkyl bậc thấp, hoặc (2) alkoxy bậc thấp;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

với điều kiện là khi n bằng 2, mỗi R^4, R^8, và R^9 có thể khác nhau và có thể được thế trên cùng nguyên tử cacbon;

X^2 là N hoặc CH;

với điều kiện là khi X^2 là CH, H của nhóm này có thể được thế bằng R^4 như được xác định ở trên hoặc có thể khác với R^4 khác; và

Vòng A là phenyl hoặc pyriđyl mà có thể có từ 1 đến 3 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) alkoxy bậc thấp mà có thể có (i) một hoặc nhiều halogen và (ii) một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp; hoặc

(c) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau; hoặc

quinolyl mà có thể có từ 1 đến 2 halogen.

[10] Hợp chất theo mục [1], mà được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:

5-{[4-amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-cloquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-flo-5-{[1-(2-flo-4-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-7-flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3-bromo-6-cloquinolin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on,

5-({[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-flopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etyl cacbonat,

(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat,

5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{2-[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đihyđroxycyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[cis-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2,4-trihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

trans-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxyxyclohexancacbonitril, và

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on, hoặc muối của chúng.

[11] Hợp chất theo mục [1], mà được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:

5-{[4-amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-cloquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-flo-5-{[1-(2-flo-4-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-7-flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3-bromo-6-cloquinolin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on,

5-({[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-flopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etyl cacbonat,

(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat,

5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{2-[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[cis-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2,4-trihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

trans-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxyxyclohexancacbonitril, và

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on.

[12] Dược phẩm, có chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10], hoặc [11], hoặc muối của chúng và chất mang dược dụng.

[13] Chất để chẩn đoán, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị bệnh lao, có chứa hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10], hoặc [11], hoặc muối của chúng và chất mang dược dụng.

[14] Hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10], hoặc [11], hoặc muối của chúng, để sử dụng trong chẩn đoán, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị bệnh lao.

[15] Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10], hoặc [11], hoặc muối của chúng, trong việc sản xuất thuốc để chẩn đoán, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị bệnh lao.

[16] Sử dụng hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10], hoặc [11], hoặc muối của chúng, làm dược phẩm.

[17] Phương pháp chẩn đoán, ngăn ngừa, và/hoặc điều trị bệnh lao, bao gồm bước dùng cho bệnh nhân lượng hữu hiệu của hợp chất theo mục bất kỳ trong số các mục [1], [2], [2A], [3], [3A], [4], [4A], [4B], [4C], [4D], [4E], [5], [6], [7], [8], [9], [10], hoặc [11], hoặc muối của chúng.

Theo một phương án, m tốt hơn là bằng 0, 1, hoặc 2.

Theo phương án khác, G^1 tốt hơn là $-C(R^{G11})(R^{G12})-$; tốt hơn nữa là $-CH_2-$ hoặc $-CH(CH_3)-$.

Theo phương án khác, mỗi R^{G11} và R^{G12} độc lập là hyđrogen hoặc alkyl bậc thấp; và tổng số nguyên tử cacbon trong R^{G11} và R^{G12} nằm trong khoảng từ 0 đến 5. Tốt hơn là mỗi R^{G11} và R^{G12} độc lập là hyđro hoặc metyl; tốt hơn nữa là R^{G11} là hyđro hoặc metyl, và R^{G12} là hyđro.

Các ví dụ về "$-C(R^{G11})(R^{G12})-$" trong G^1 bao gồm, ví dụ, $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)_2-$, $-CH(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-$, $-CH(CH(CH_3)_2)-$, $-C(CH_3)(CH(CH_3)_2)-$, $-C(CH_2CH_3)(CH(CH_3)_2)-$.

Theo phương án khác, n tốt hơn là bằng 0, 1, hoặc 2.

"Aryl" của "(1) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" trong Vòng A tốt hơn là (a1) phenyl.

"Heteroxyclyl" của "(2) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế" trong Vòng A tốt hơn là được chọn từ:

(a2) pyriđyl (ví dụ 2-pyriđyl, 3-pyriđyl, 4-pyriđyl),

(a3) N-oxit pyriđyl (ví dụ N-oxit pyriđin-2-yl),

(a4) thienyl (ví dụ 3-thienyl),

(a5) quinolyl (ví dụ 2-quinolyl, 6-quinolyl),

(a6) isoquinolyl (ví dụ 1-isoquinolyl),

(a7) benzothienyl (ví dụ benzo[b]thiophen-5-yl),

(a8) quinoxalinyl (ví dụ 6-quinoxalinyl),

(a9) benzofuryl (ví dụ benzo[b]furan-5-yl),

(a10) benzođioxolyl (ví dụ benzo[1,3]đioxol-5-yl),

(a11) benzooxazolyl (ví dụ 2-benzooxazolyl), và

(a12) benzoimiđazolyl (ví dụ 2-benzoimiđazolyl).

Vòng A tốt hơn là aryl hoặc heteroxyclyl, mà tốt hơn là nhóm được chọn từ (a1) đến (a12) ở trên, mỗi nhóm này có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom, iot);

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib) (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, hyđroxymetyl, metoxymetyl, etoxymetyl, 2-metoxyetyl, 2-(4-flophenoxy)etyl);

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib) (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, điflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(2-metoxyetoxy)etoxy, 2-metoxyetoxy, 2-(4-flophenoxy)etoxy, 5-(triflometyl)pyriđin-2-ylmetoxy, 2-(đimetylamino)etoxy);

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib) (ví dụ etoxycacbonyl);

(h) alkylsulfanyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia) và (Ib) (ví dụ metylsulfanyl, etylsulfanyl);

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic) (ví dụ 2,4-điclophenyl, 4-clo-2-flophenyl);

(j) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic) (ví dụ phenoxy); và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm (Ia), (Ib), và (Ic) (ví dụ benzyloxy, 4-flobenzyloxy, 4-clobenzyloxy, 2,4-điclobenzyloxy, 4-(triflometyl)benzyloxy, 4-(triflometoxy)benzyloxy).

Vòng A là tốt hơn nữa là aryl hoặc heteroxyclyl, mà tốt hơn là nhóm được chọn từ (a1) đến (a12) ở trên, mỗi nhóm này có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom, iot);

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) hyđroxy, (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy), và (iv) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo) (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, hyđroxymetyl, metoxymetyl, etoxymetyl, 2-metoxyetyl, 2-(4-flophenoxy)etyl);

(f) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy) mà có thể có alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy), (iii) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo), (iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (v) amino mà có thể có alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, điflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(2-metoxyetoxy)etoxy, 2-metoxyetoxy, 2-(4-flophenoxy)etoxy, 5-(triflometyl)pyriđin-2-ylmetoxy, 2-(đimetylamino)etoxy);

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp (ví dụ etoxycacbonyl);

(h) alkylsulfanyl bậc thấp (ví dụ metylsulfanyl, etylsulfanyl);

(i) aryl (ví dụ phenyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo, clo) (ví dụ 2,4-điclophenyl, 4-clo-2-flophenyl);

(j) aryloxy (ví dụ phenoxy); và

(k) aralkyloxy (ví dụ benzyloxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo, clo), (ii) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo) (ví dụ benzyloxy, 4-flobenzyloxy, 4-clobenzyloxy, 2,4-điclobenzyloxy, 4-(triflometyl)benzyloxy, 4-(triflometoxy)benzyloxy).

Vòng A tốt hơn nữa là

(1) aryl, mà tốt hơn là nhóm của (a1) ở trên, mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom);

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) hyđroxy, (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy), và (iv) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo) (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, hyđroxymetyl, etoxymetyl, 2-metoxyetyl, 2-(4-flophenoxy)etyl);

(f) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy) mà có thể có alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy), (iii) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo), (iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (v) amino mà có thể có alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, điflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(2-metoxyetoxy)etoxy, 2-metoxyetoxy, 2-(4-flophenoxy)etoxy, 5-(triflometyl)pyriđin-2-ylmetoxy, 2-(đimetylamino)etoxy);

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp (ví dụ etoxycacbonyl);

(h) alkylsulfanyl bậc thấp (ví dụ metylsulfanyl, etylsulfanyl);

(i) aryl (ví dụ phenyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo, clo) (ví dụ 2,4-điclophenyl, 4-clo-2-flophenyl);

(j) aryloxy (ví dụ phenoxy); và

(k) aralkyloxy (ví dụ benzyloxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo, clo), (ii) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo) (ví dụ benzyloxy, 4-flobenzyloxy, 4-clobenzyloxy, 2,4-điclobenzyloxy, 4-(triflometyl)benzyloxy, 4-(triflometoxy)benzyloxy); hoặc

(2) heteroxyclyl, mà tốt hơn là nhóm được chọn từ (a2) đến (a12) ở trên, mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom, iot);

(b) xyano;

(c) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), và (ii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) (ví dụ metyl, triflometyl, metoxymetyl); và

(d) alkoxy bậc thấp (ví dụ etoxy).

Vòng A đặc biệt tốt hơn là

(A1) phenyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom);

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) hyđroxy, (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy), và (iv) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo) (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, hyđroxymetyl, etoxymetyl, 2-metoxyetyl, 2-(4-flophenoxy)etyl);

(f) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy) mà có thể có alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy), (iii) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có halogen (ví dụ flo), (iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (v) amino mà có thể có alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, điflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(2-metoxyetoxy)etoxy, 2-metoxyetoxy, 2-(4-flophenoxy)etoxy, 5-(triflometyl)pyriđin-2-ylmetoxy, 2-(đimetylamino)etoxy);

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp (ví dụ etoxycacbonyl);

(h) alkylsulfanyl bậc thấp (ví dụ metylsulfanyl, etylsulfanyl);

(i) aryl (ví dụ phenyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo, clo) (ví dụ 2,4-điclophenyl, 4-clo-2-flophenyl);

(j) aryloxy (ví dụ phenoxy); và

(k) aralkyloxy (ví dụ benzyloxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo, clo), (ii) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) mà có thể có halogen (ví dụ

flo) (ví dụ benzyloxy, 4-flobenzyloxy, 4-clobenzyloxy, 2,4-điclobenzyloxy, 4-(triflometyl)benzyloxy, 4-(triflometoxy)benzyloxy);

(A2) pyriđyl (ví dụ 2-pyriđyl, 3-pyriđyl, 4-pyriđyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom, iot);

(b) xyano;

(c) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo) (ví dụ metyl, triflometyl); và

(d) alkoxy bậc thấp (ví dụ etoxy);

(A3) N-oxit pyriđyl (ví dụ N-oxit pyriđin-2-yl) mà có thể có halogen (ví dụ clo);

(A4) thienyl (ví dụ 3-thienyl);

(A5) quinolyl (ví dụ 2-quinolyl, 6-quinolyl) mà có thể có halogen (ví dụ clo, brom);

(A6) isoquinolyl (ví dụ 1-isoquinolyl);

(A7) benzothienyl (ví dụ benzo[b]thiophen-5-yl);

(A8) quinoxalinyl (ví dụ 6-quinoxalinyl);

(A9) benzofuryl (ví dụ benzo[b]furan-5-yl);

(A10) benzođioxolyl (ví dụ benzo[1,3]đioxol-5-yl) mà có thể có halogen (ví dụ flo);

(A11) benzoxazolyl (ví dụ 2-benzooxazolyl) mà có thể có halogen (ví dụ clo); hoặc

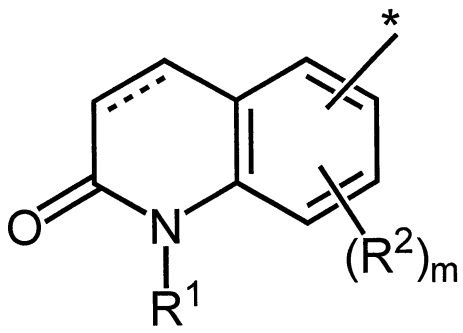
(A12) benzimiđazolyl (ví dụ 2-benzoimiđazolyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo); và

(b) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) (ví dụ metyl, metoxymetyl).

Trong công thức chung (1), cấu trúc riêng phần (X):

[Công thức hóa học 15]

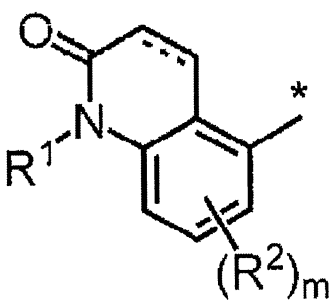


(X)

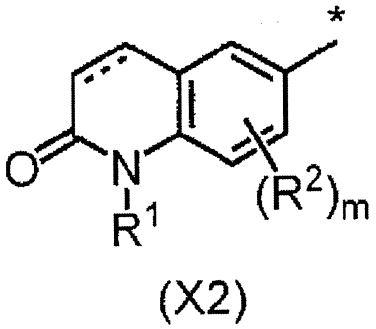
,

trong đó * là điểm liên kết với X^1 và các ký hiệu khác giống như xác định ở trên, bao gồm cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (X1) đến (X6) sau đây:

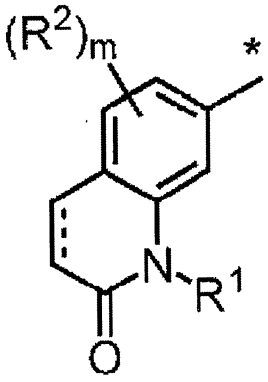
[Công thức hóa học 16]



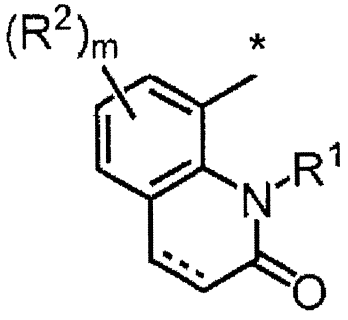
(X1)



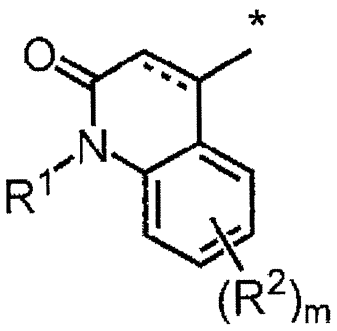
(X2)



(X3)

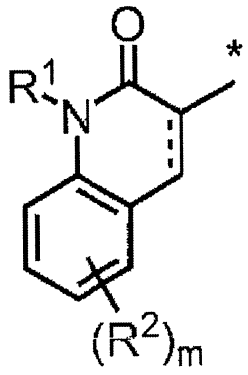


(X4)



(X5)

và



(X6)

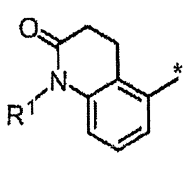
.

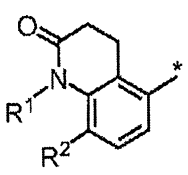
trong đó mỗi ký hiệu đều giống như xác định ở trên;

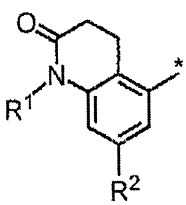
tốt hơn là cấu trúc có Công thức (X1), (X2), (X3), (X4), hoặc (X5); và

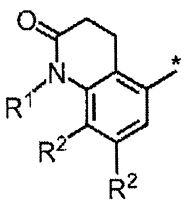
tốt hơn nữa là cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (X1-1) đến (X5-1) sau đây:

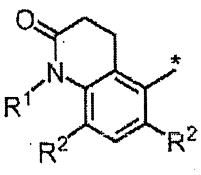
[Công thức hóa học 17]

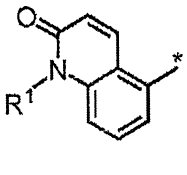

(X1-1)

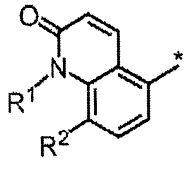

(X1-2)

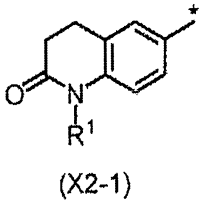

(X1-3)

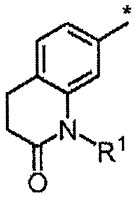

(X1-4)

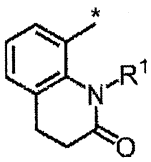

(X1-5)


(X1-6)

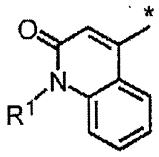

(X1-7)


(X2-1)


(X3-1)


(X4-1)

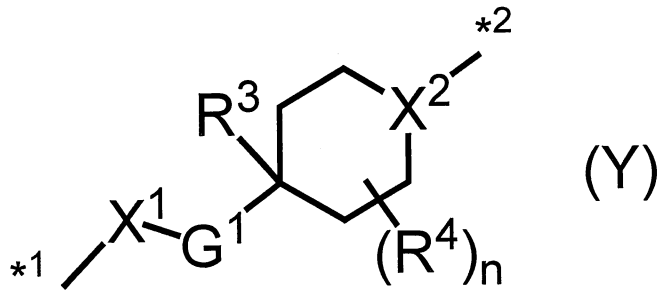
và


(X5-1)

trong đó mỗi ký hiệu đều giống như xác định ở trên.

Trong công thức chung (1), cấu trúc riêng phần (Y):

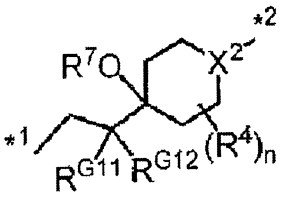
[Công thức hóa học 18]

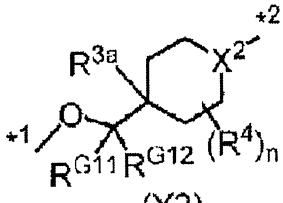

(Y)

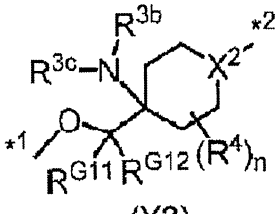
,

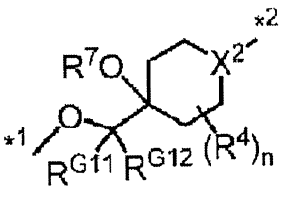
trong đó *1 là điểm liên kết với cấu trúc riêng phần có Công thức (X); *2 thể hiện điểm liên kết với Vòng A; và các ký hiệu khác giống như xác định ở trên, tốt hơn là cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (Y1) đến (Y8) sau đây:

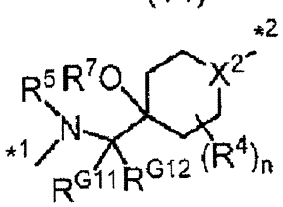
[Công thức hóa học 19]

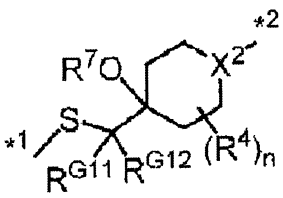

(Y1)

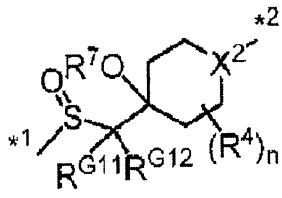

(Y2)


(Y3)

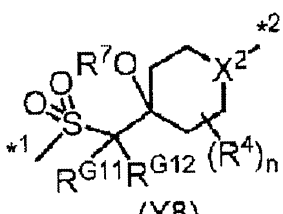

(Y4)


(Y5)


(Y6)


(Y7)

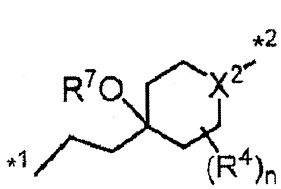
và

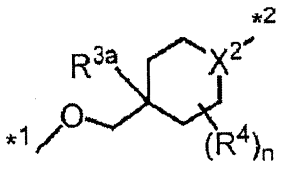

(Y8)

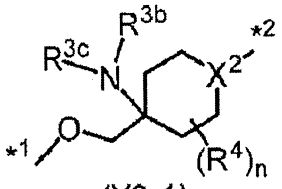
trong đó R^{3a} là (1) hyđro, (2) carboxy, (3) halogen (ví dụ flo), (4) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có hyđroxy (ví dụ hyđroxymetyl), hoặc (5) xyano; mỗi R^{3b} và R^{3c} độc lập là (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl), hoặc (3) -C(=O)-R^6 (ví dụ metoxycacbonyl, axetyl, đimetylaminoaxetyl); và các ký hiệu khác giống như xác định ở trên;

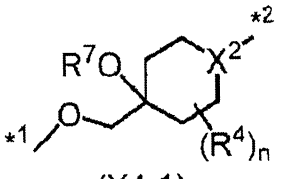
tốt hơn nữa là cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (Y1-1) đến (Y8-1) sau đây:

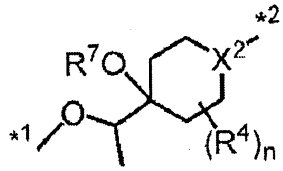
[Công thức hóa học 20]

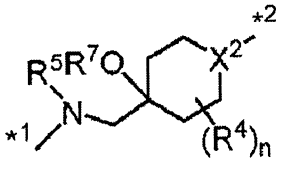

(Y1-1)

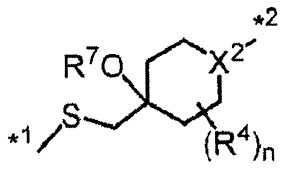

(Y2-1)

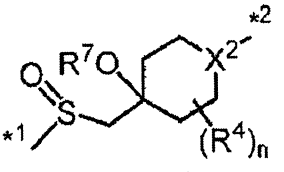

(Y3-1)


(Y4-1)

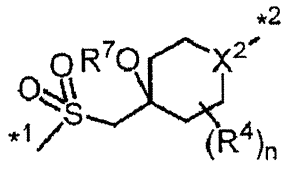

(Y4-2)


(Y5-1)


(Y6-1)


(Y7-1)

và


(Y8-1)

trong đó mỗi ký hiệu đều giống như xác định ở trên.

Theo một phương án ưu tiên, trong Công thức (I),

cấu trúc riêng phần (X) là cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có các công thức (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-5), (X1-6), (X1-7), (X2-1), (X3-1), (X4-1), và (X5-1);

cấu trúc riêng phần (Y) là cấu trúc được chọn từ nhóm gồm có các công thức (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y4-2), (Y5-1), (Y6-1), (Y7-1), và (Y8-1);

R^1 là: (1) hyđro, (2) amino (ví dụ amino) mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau, hoặc (3) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl);

R^2 là: phần tử thế được chọn từ (1) halogen (ví dụ flo, clo, brom, iot), (2) amino (ví dụ amino) mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau, (3) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl, etyl), (4) alkoxy bậc thấp (ví dụ etoxy), và (5) hyđroxy;

mỗi R^2 có thể là khác nhau khi có nhiều hơn một nhóm này;

R^5 là: (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl), hoặc (3) alkanoyl bậc thấp (ví dụ axetyl);

R^{3a} là (1) hyđro, (2) carboxy, (3) halogen (ví dụ flo), (4) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có một hoặc nhiều hyđroxy (ví dụ hyđroxymetyl), hoặc (5) xyano;

mỗi R^{3b} và R^{3c} độc lập là (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl), hoặc (3) -C(=O)-R^6 (ví dụ metoxycacbonyl, axetyl, đimetylaminoaxetyl);

R^6 là: (1) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy), hoặc (2) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có một hoặc nhiều amino giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ metyl) (ví dụ metyl, đimetylaminometyl);

R^7 là: (1) hyđro, (2) amino, (3) alkanoyl bậc thấp (ví dụ axetyl), hoặc (4) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl);

R^4 là: phần tử thế được chọn từ (1) amino (ví dụ amino, metylamino) mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ metyl), (2) halogen (ví dụ flo), (3) xyano, (4) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl), (5) oxo, (6) -O-R^8 (ví dụ hyđroxy, metoxy, 4-metoxybenzyloxy, -O-PH(=O)OH), và (7) -O-C(=O)-R^9 (ví dụ axetoxy, pyrazinylcacbonyloxy, etoxycacbonyloxy, etylaminocacbonyloxy, 3-carboxypropionyloxy);

R^8 là: (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl), (3) -PH(=O)OH, hoặc (4) benzyl mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ metoxy) (ví dụ 4-metoxybenzyl);

R^9 là: (1) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl), (2) -G^2-COOH (ví dụ 2-carboxyetyl), (3) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ etyl) (ví dụ etylamino), (4) alkoxy bậc thấp (ví dụ etoxy), hoặc (5) pyrazinyl;

G^2 là alkylen bậc thấp (ví dụ -$(CH_2)_2$-);

n là 0, 1, hoặc 2;

với điều kiện là khi n bằng 2, mỗi R^4, R^8, R^9, và G^2 có thể là khác nhau và có thể được thế trên cùng một nguyên tử cacbon;

X^2 là N hoặc CH;

với điều kiện là khi X^2 là CH, H của nhóm này có thể được thế bằng R^4 như được xác định ở trên hoặc có thể khác với R^4 khác; và

Vòng A là

(1) aryl, mà tốt hơn là (a1) phenyl, mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom);

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) hyđroxy, (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy), và (iv) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ flo) (ví dụ metyl, etyl, propyl, isopropyl, triflometyl, hyđroxymetyl, etoxymetyl, 2-metoxyetyl, 2-(4-flophenoxy)etyl);

(f) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), (ii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy, etoxy) mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ metoxy), (iii) aryloxy (ví dụ phenoxy) mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ flo), (iv) heteroxyclyl (ví dụ pyriđyl) mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ metyl) mà có thể có halogen (ví dụ flo), và (v) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ metyl) (ví dụ metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, điflometoxy, triflometoxy, 2-floetoxy, 2,2,2-trifloetoxy, 2-(2-metoxyetoxy)etoxy, 2-metoxyetoxy, 2-(4-flophenoxy)etoxy, 5-(triflometyl)pyriđin-2-ylmetoxy, 2-(đimetylamino)etoxy);

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp (ví dụ etoxycacbonyl);

(h) alkylsulfanyl bậc thấp (ví dụ metylsulfanyl, etylsulfanyl);

(i) aryl (ví dụ phenyl) mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ flo, clo) (ví dụ 2,4-điclophenyl, 4-clo-2-flophenyl);

(j) aryloxy (ví dụ phenoxy); và

(k) aralkyloxy (ví dụ benzyloxy) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo, clo), (ii) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ flo), và (iii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau (ví dụ flo) (ví dụ benzyloxy, 4-flobenzyloxy, 4-clobenzyloxy, 2,4-điclobenzyloxy, 4-(triflometyl)benzyloxy, 4-(triflometoxy)benzyloxy); hoặc

(2) heteroxyclyl, mà tốt hơn là nhóm được chọn từ (a2) pyriđyl (ví dụ 2-pyriđyl, 3-pyriđyl, 4-pyriđyl), (a3) N-oxit pyriđyl (ví dụ N-oxitpyriđin-2-yl), (a4) thienyl (ví dụ 3-thienyl), (a5) quinolyl (ví dụ 2-quinolyl, 6-quinolyl), (a6) isoquinolyl (ví dụ 1-isoquinolyl), (a7) benzothienyl (ví dụ benzo[b]thiophen-5-yl), (a8) quinoxalinyl (ví dụ 6-quinoxalinyl), (a9) benzofuryl (ví dụ benzo[b]furan-5-yl), (a10) benzođioxolyl (ví dụ benzo[1,3]đioxol-5-yl), (a11) benzoxazolyl (ví dụ 2-benzoxazolyl), và (a12)

benzimiđazolyl (ví dụ 2-benzimiđazolyl), mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen (ví dụ flo, clo, brom, iot);

(b) xyano;

(c) alkyl bậc thấp (ví dụ metyl) mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ (i) halogen (ví dụ flo), và (ii) alkoxy bậc thấp (ví dụ metoxy) (ví dụ metyl, triflometyl, metoxymetyl); và

(d) alkoxy bậc thấp (ví dụ etoxy).

Phương pháp điều chế Hợp chất (1) theo sáng chế được giải thích dưới đây. Hợp chất (1) theo sáng chế ví dụ có thể được điều chế theo phương pháp điều chế dưới đây. Phương pháp điều chế dưới đây là để minh họa và phương pháp điều chế Hợp chất (1) không bị giới hạn ở đó.

Các ví dụ về "hyđrocacbon" làm dung môi bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon béo như hexan và pentan; hyđrocacbon vòng béo như xyclopentan và xyclohexan; hyđrocacbon thơm như benzen và toluen.

Các ví dụ về "hyđrocacbon đã halogen hóa" làm dung môi bao gồm, ví dụ, cloroform, điclometan.

Các ví dụ về "rượu" làm dung môi bao gồm, ví dụ, metanol, etanol, isopropanol, propanol, tert-butanol.

Các ví dụ về "ete" làm dung môi bao gồm, ví dụ, ete chuỗi như đietyl ete, điisopropyl ete, đibutyl ete, và điphenyl ete; ete vòng như 1,4-đioxan và tetrahyđrofuran.

Các ví dụ về "este" làm dung môi bao gồm, ví dụ, etyl axetat, etyl propionat.

Các ví dụ về "keton" làm dung môi bao gồm, ví dụ, axeton, metyl etyl keton, metyl isobutyl keton.

Các ví dụ về "amit" làm dung môi bao gồm, ví dụ, N,N-đimetylformamit, N,N-đimetylaxetamit, N-metyl-2-pyroliđon.

Các ví dụ về "nitril" làm dung môi bao gồm, ví dụ, axetonitril, propionitril.

Các ví dụ về "sulfoxit" làm dung môi bao gồm, ví dụ, đimetylsulfoxit.

Các ví dụ về "hyđroxit kim loại kiềm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri hyđroxit, kali hyđroxit, xesi hyđroxit.

Các ví dụ về "hyđrua kim loại kiềm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri hyđrua, kali hyđrua, xesi hyđrua.

Các ví dụ về "carboxylat kim loại kiềm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri axetat, kali axetat, natri butyrat.

Các ví dụ về "cacbonat kim loại kiềm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat.

Các ví dụ về "hyđrocacbonat kim loại kiềm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri hyđrocacbonat, kali hyđrocacbonat, xesi hyđrocacbonat.

Các ví dụ về "phosphat kim loại kiềm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri phosphat, kali phosphat.

Các ví dụ về "amin thơm" làm bazơ bao gồm, ví dụ, pyriđin, lutiđin.

Các ví dụ về "amin bậc ba" làm bazơ bao gồm, ví dụ, trietylamin, tripropylamin, tributylamin, điisopropyletylamin, xyclohexylđimetylamin, 4-đimetylaminopyriđin, N,N-đimetylanilin, N-metylpiperiđin, N-metylpyroliđin, N-metylmorpholin, tetrametyletylenđiamin, tetrametylpropylenđiamin, 1,8-điazabixyclo[5,4,0]unđec-7-en (điazabixyclounđexen).

Các ví dụ về "amit kim loại" làm bazơ bao gồm, ví dụ, lithi điisopropylamit, lithi hexametylđisilazit.

Các ví dụ về "alkoxit kim loại" làm bazơ bao gồm, ví dụ, natri metoxit, natri etoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, natri phenoxit.

Các ví dụ về "nhóm bảo vệ của hyđroxy" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bảo vệ bất kỳ của hyđroxy dùng trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, và bao gồm, ví dụ, alkyl (ví dụ metyl, etyl, isopropyl, tert-butyl, triflometyl, hyđroxymetyl, 2-hyđroxyetyl, axetylmetyl); alkenyl (ví dụ etenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-2-propenyl); alkynyl (ví dụ etynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-metyl-2-propynyl); formyl; alkyl (alkenyl) cacbonyl (ví dụ axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, pentanoyl, pivaloyl, valeryl, isovaleryl, cloaxetyl, đicloaxetyl, tricloaxetyl, trifloaxetyl, metoxyaxetyl, acryloyl, propioloyl, methacryloyl, crotonoyl, isocrotonoyl, (E)-2-metyl-2-butenoyl); arylcacbonyl (ví dụ benzoyl, α-naphthoyl, β-naphthoyl, 2-bromobenzoyl, 4-clobenzoyl, 2,4,6-trimetylbenzoyl, 4-toluoyl, 4-anisoyl, 4-nitrobenzoyl, 2-nitrobenzoyl, 2-(metoxycacbonyl)benzoyl, 4-phenylbenzoyl); alkoxycacbonyl (ví dụ metoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, 2,2,2-tricloetoxycacbonyl, 2-trimetylsilyletoxycacbonyl, 9-floenylmetyloxycacbonyl); tetrahyđro (thio) pyranyl (furanyl) (ví dụ tetrahyđropyran-2-yl, 3-bromotetrahyđropyran-2-yl, 4-metoxytetrahyđropyran-4-yl, tetrahyđrothiopyran-2-yl, 4-metoxytetrahyđrothiopyran-4-yl, tetrahyđrofuran-2-yl, tetrahyđrothiofuran-2-yl); silyl (ví dụ trimetylsilyl, trietylsilyl, isopropyl đimetylsilyl, tert-butylđimetyl silyl, metylđiisopropyl silyl, metyl đi-tert-butylsilyl, triisopropylsilyl, điphenylmetyl silyl, điphenylbutyl silyl, điphenylisopropyl silyl, phenylđiisopropyl silyl); alkoxymetyl (ví dụ metoxymetyl, 1,1-đimetyl-1-metoxymetyl, etoxymetyl, propoxymetyl, isopropoxymetyl, butoxymetyl, tert-butoxymetyl, 2-metoxyetoxymetyl, 2,2,2-tricloetoxymetyl, bis(2-cloetoxy)metyl); alkoxyetyl (ví dụ 1-etoxyetyl, 1-(isopropoxy)etyl); etyl đã halogen hóa (ví dụ 2,2,2-tricloetyl); aralkyl (ví dụ benzyl, α-

naphtylmetyl, β-naphtylmetyl, điphenylmetyl, triphenylmetyl, α-naphtylđiphenylmetyl, 9-anthrylmetyl, 4-metylbenzyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, 3,4,5-trimetylbenzyl, 4-metoxybenzyl, 4-metoxyphenylđiphenylmetyl, 2-nitrobenzyl, 4-nitrobenzyl, 4-clobenzyl, 4-bromobenzyl, 4-xyanobenzyl); alkenyloxycacbonyl (ví dụ vinyloxycacbonyl, allyloxycacbonyl); aralkyloxycacbonyl (ví dụ benzyloxycacbonyl, 4-metoxybenzyloxycacbonyl, 3,4-đimetoxybenzyloxycacbonyl, 2-nitrobenzyloxycacbonyl, 4-nitrobenzyloxycacbonyl).

Các ví dụ về "nhóm bảo vệ của carboxy" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bảo vệ bất kỳ của carboxy dùng trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, và bao gồm, ví dụ, nhóm tương tự với "alkyl", "alkenyl", "alkynyl", "aralkyl", và "silyl" ở trên được minh họa trong "nhóm bảo vệ của hyđroxy".

Các ví dụ về "nhóm bảo vệ của amino" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bảo vệ bất kỳ của amino dùng trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, và bao gồm, ví dụ, nhóm tương tự với "alkyl (alkenyl) cacbonyl", "arylcacbonyl", "alkoxycacbonyl", "silyl", "aralkyl", "alkenyloxycacbonyl", và "aralkyloxycacbonyl" ở trên được minh họa trong "nhóm bảo vệ của hyđroxy".

Các ví dụ về "nhóm bảo vệ của axetylen ở đầu tận cùng" bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở, nhóm bảo vệ bất kỳ của axetylen ở đầu tận cùng dùng trong lĩnh vực hóa hữu cơ tổng hợp, và bao gồm, ví dụ, nhóm tương tự với "silyl" ở trên được minh họa trong "nhóm bảo vệ của hyđroxy".

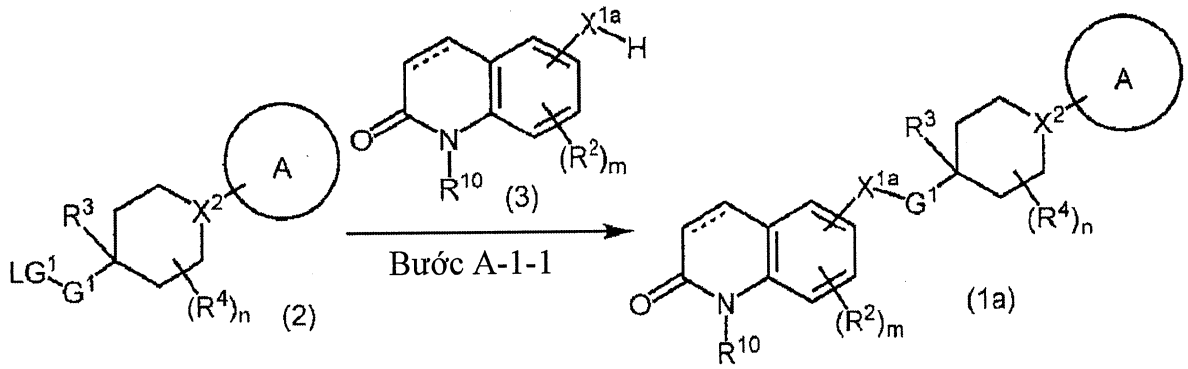
Các ví dụ về "nhóm dời chuyển" bao gồm, ví dụ, halogen (ví dụ clo, brom, iot), alkylsulfonyloxy (ví dụ metylsulfonyloxy, etylsulfonyloxy, triflometylsulfonyloxy), arylsulfonyloxy (ví dụ benzensulfonyloxy, p-toluensulfonyloxy, 2,4,6-trimetylbenzensulfonyloxy, 2-nitrobenzensulfonyloxy, 4-nitrobenzensulfonyloxy).

Để tránh hiểu lầm cần xác nhận rằng trong phần mô tả chung trên đây, theo cách thông thường việc đề xuất các phương án ưu tiên và các lựa chọn chung về các dấu hiệu khác nhau của hợp chất, phương pháp, và hợp phần cấu thành đề xuất về các dạng kết hợp chung của các phương án ưu tiên và các lựa chọn chung này đối với các dấu hiệu khác nhau, miễn là chúng có thể kết hợp được và tương thích và được đặt trước trong cùng ngữ cảnh.

Phương pháp điều chế A: Con đường tổng hợp chung 1

Sơ đồ A-1

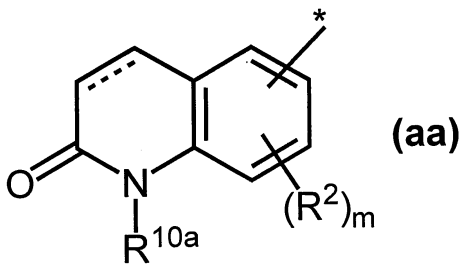
[Công thức hóa học 21]



trong đó X^{1a} thể hiện -O-, -N(R^5)- hoặc -S-; R^{10} thể hiện hyđro hoặc nhóm bảo vệ amino; LG^1 thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

Trong hợp chất có R^{10}, thay vì bảo vệ amino của amit bằng R^{10}, có thể bảo vệ axit imiđic (hyđroxyl của chúng) mà là chất hỗ biến của amit. Cụ thể là, cấu trúc con được thể hiện bởi Công thức (aa):

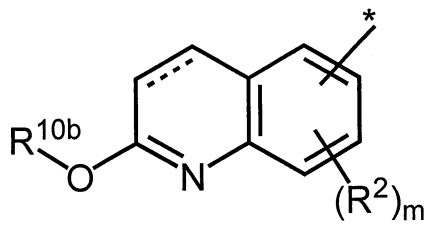
[Công thức hóa học 22]



(aa)

trong đó R^{10a} thể hiện nhóm bảo vệ amino; * thể hiện điểm liên kết với X^{1a} (X^1); và các ký hiệu khác như được xác định ở trên có thể là Công thức (aa1):

[Công thức hóa học 23]



(aa1)

trong đó R^{10b} thể hiện alkyl bậc thấp; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-1-1: (2) + (3) -> (1a))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1a) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (2) và hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của hợp chất (3) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (2).

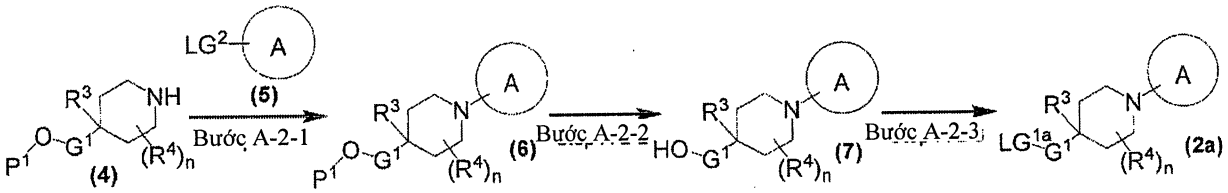
Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (2).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-2

[Công thức hóa học 24]



trong đó mỗi LG^2 và LG^{1a} độc lập thể hiện nhóm dời chuyển; P^1 thể hiệnnhóm bảo vệ hyđroxy; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-2-1: (4) + (5) -> (6))

Hợp chất (6) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (4) và hợp chất (5) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Hàm lượng của hợp chất (5) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (4).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại, alkoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (4).

Chất xúc tác kim loại chuyển tiếp có thể được sử dụng khi cần thiết.

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm, ví dụ, chất xúc tác paladi như paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0), 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen điclopaladi (II), điclobis(triphenylphosphin)paladi (II), bis(tri-(tert-butylphosphin))paladi (0), phenylallylclo[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazol-2-yliđen]paladi (II) và phenylallylclo-[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazoliđinyliđen]paladi (II); chất xúc

tác đồng như đồng (I) iođua và đồng (I) oxit; chất xúc tác rođi như tris(triphenylphosphin)rođi (III) clorua; chất xúc tác niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken (0), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất xúc tác kim loại chuyển tiếp trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (4).

Ngoài ra, phối tử có thể được bổ sung khi cần thiết. Các ví dụ về phối tử bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri(tert-butyl)phosphin, 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 4,5'-bis(điphenylphosphino)-9,9'-đimetylxanten. Hàm lượng của phối tử được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (4).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-2-2: (6) -> (7))

Hợp chất (7) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (6) vào phản ứng khử bảo vệ.

Có thể sử dụng phản ứng đã biết bất kỳ làm phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, khi P^1 là silyl, hợp chất (6) có thể được khử bảo vệ trong dung môi trơ trong sự có mặt của nguồn florua hoặc axit để thu được hợp chất (7).

Các ví dụ về nguồn florua bao gồm tetrabutylamoni florua, axit hyđrofloric và xesi florua. Hàm lượng của nguồn florua được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (6).

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hyđrobromic và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phthalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (6).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-2-3: (7) -> (2a))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (2), hợp chất (2a) có thể thu được bằng cách biến đổi hyđroxy trong hợp chất (7) thành nhóm dời chuyển bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ.

Ví dụ, khi nhóm dời chuyển trong hợp chất (2a) là alkylsulfonyloxy hoặc arylsulfonyloxy, hợp chất (7) có thể được cho phản ứng với sulfonic anhyđrua tương ứng (như triflometansulfonic anhyđrua) hoặc sulfonyl halogenua (như benzensulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua và metylsulfonyl clorua) v.v. trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ để tạo ra hợp chất (2a). Hàm lượng của sulfonic anhyđrua hoặc sulfonyl halogenua được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (7).

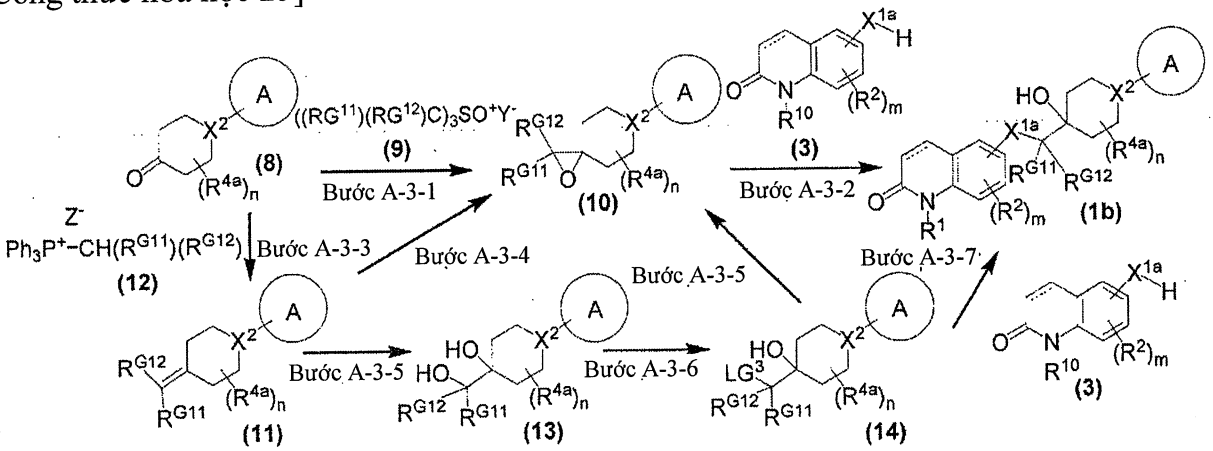
Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (7).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-3

[Công thức hóa học 25]



trong đó mỗi R^{4a} độc lập thể hiện amino tùy ý có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp, halogen, xyano, alkyl bậc thấp, -O-R^8 hoặc -O-C(=O)-R^9; mỗi Y^- và Z^- độc lập thể hiện ion halogenua; LG^3 thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-3-1: (8) + (9) -> (10))

Hợp chất (10) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (8) phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng Corey-Chaykovsky).

Hàm lượng của hợp chất (9) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8).

Ngoài ra, khi cần thiết, muối có thể được bổ sung.

Các ví dụ về muối bao gồm, ví dụ, kim loại kiềm đã halogen hóa như xesi florua, xesi clorua, xesi bromua, xesi iođua, kali florua, kali clorua, kali bromua, kali iođua, natri florua, natri clorua, natri bromua, natri iođua, lithi florua, lithi clorua, lithi bromua và lithi iođua. Hàm lượng của muối được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-3-2: (10) + (3) -> (1b))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1b) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (10) phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ hoặc trong sự có mặt của axit.

Hàm lượng của hợp chất (3) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (10).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 0,01 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (10).

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hyđrobromic và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phthalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và

cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (10).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-3-3: (8) + (12) -> (11))

Hợp chất (11) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (8) phản ứng với hợp chất (12) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng Wittig).

Hàm lượng của hợp chất (12) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđrua kim loại kiềm, amit kim loại, alkoxit kim loại và chất phản ứng lithi hữu cơ, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa và ete, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-3-4: (11) -> (10))

Hợp chất (10) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (11) trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất oxy hóa.

Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm peroxit vô cơ (như hyđro peroxit, natri hypoclorit và natri periođat), peroxit hữu cơ (như axit m-cloperbenzoic, axit perbenzoic, axit peraxetic và axit trifloperaxetic) và đioxiran (như đimetylđioxiran). Hàm lượng của chất oxy hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (11).

Ngoài ra, bazơ có thể được sử dụng, khi cần thiết.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ

được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (11).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-3-5: (11) -> (13))

Hợp chất (13) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (11) với trong dung môi trơ trong sự có mặt của osimi tetraoxit và chất oxy hóa lại.

Hàm lượng của osimi tetraoxit được sử dụng thường là từ 0,01 đến 0,5 đương lượng mol so với hợp chất (11). Ngoài ra, kali osmat ($K_2OsO_2(OH)_4$) có thể được sử dụng làm phương án thay thế cho osimi tetraoxit. Ngoài ra, có thể sử dụng chất xúc tác cố định trong đó osimi tetraoxit được đỡ trên polyme kháng dung môi. Ví dụ về chất xúc tác cố định bao gồm "Osimi Oxit, Chất xúc tác cố định I (Os IC-I)" (tên thương mại) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

Các ví dụ về chất oxy hóa lại bao gồm, ví dụ, N-metylmorpholin oxit, trimetylamin oxit, tert-butyl hyđroperoxit và kali ferrixyanua ($K_3Fe(CN)_6$), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất oxy hóa lại bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất oxy hóa lại được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (11).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-3-6: (13) -> (14))

Hợp chất (14) có thể thu được bằng cách biến đổi nhóm hyđroxy cụ thể trong hợp chất (13) thành nhóm dời chuyển. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự như bước A-2-3 ở trên.

(Bước A-3-7: (14) + (3) -> (1b))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1b) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (14) phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-1-1 ở trên.

(Bước A-3-8: (14) -> (10))

Hợp chất (10) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (14) phản ứng trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

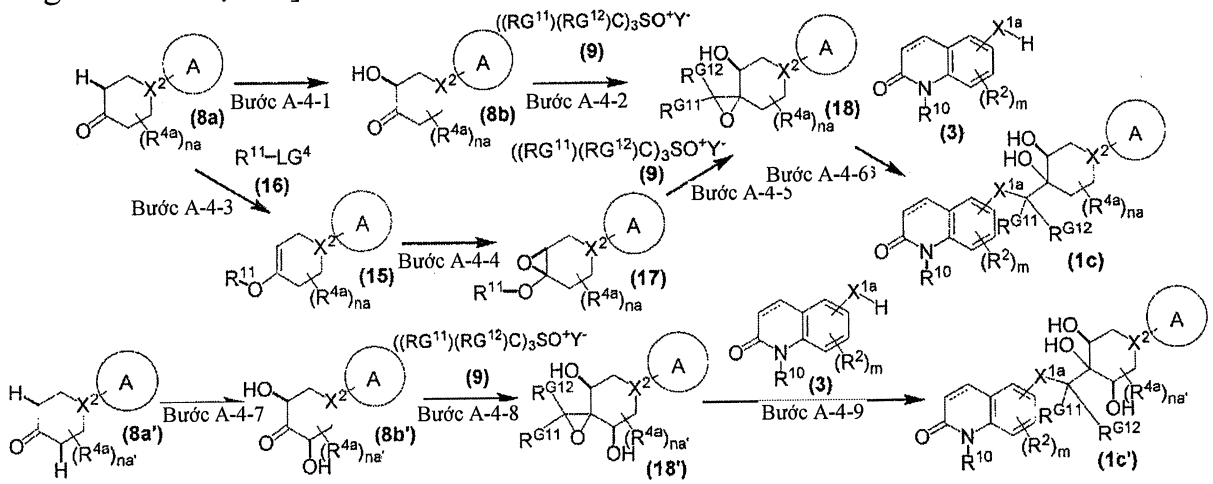
Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (14).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-4

[Công thức hóa học 26]



trong đó R^{11} thể hiện tri-alkyl bậc thấp-silyl; LG^4 thể hiện nhóm dời chuyển; na là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 7; na' là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 6; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-4-1: (8a) -> (8b))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8), hợp chất (8b) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho α-aminooxyl hóa bằng cách cho hợp chất (8a) phản ứng với hợp chất nitroso trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất xúc tác prolin hoặc dẫn xuất của chúng, sau đó là sự thủy phân trong sự có mặt của chất xúc tác đồng (II) sulfat.

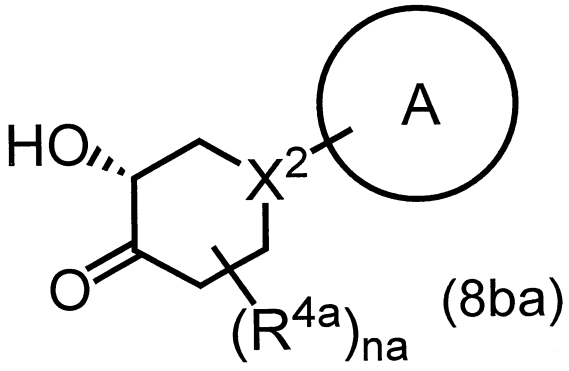
Hàm lượng của đồng (II) sulfat được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (8a).

Ví dụ về hợp chất nitroso bao gồm nitrosobenzen tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế. Hàm lượng của hợp chất nitroso được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 2 đương lượng mol so với hợp chất (8a).

Các ví dụ về prolin hoặc dẫn xuất của chúng bao gồm LD-prolin và 5-(pyroliđin-2-yl)-1H-tetrazol. Hàm lượng của prolin hoặc dẫn xuất của chúng được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (8a).

Ngoài ra, bằng cách sử dụng L-prolin và (S)-5-(pyroliđin-2-yl)-1H-tetrazol v.v. làm prolin hoặc dẫn xuất của chúng, thông thường, có thể thu được chủ yếu là hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8ba):

[Công thức hóa học 27]

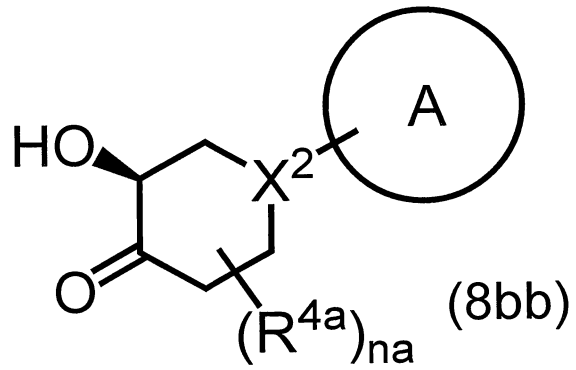


(8ba)

làm hợp chất (8b).

Theo cách khác, bằng cách sử dụng D-prolin và (R)-5-(pyroliđin-2-yl)-1H-tetrazol v.v. làm prolin hoặc dẫn xuất của chúng, thông thường, có thể thu được chủ yếu là hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8bb):

[Công thức hóa học 28]



(8bb)

làm hợp chất (8b).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-4-2: (8b) + (9) -> (18))

Hợp chất (18) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (8b) phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng Corey-Chaykovsky). Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-1 ở trên.

(Bước A-4-3: (8a) + (16) -> (15))

Hợp chất (15) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (8a) phản ứng với hợp chất (16) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của hợp chất (16) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8a).

Ngoài ra, có thể bổ sung natri iođua, khi cần thiết. Hàm lượng của natri iođua được sử dụng thường là từ 0,01 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8a).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8a).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

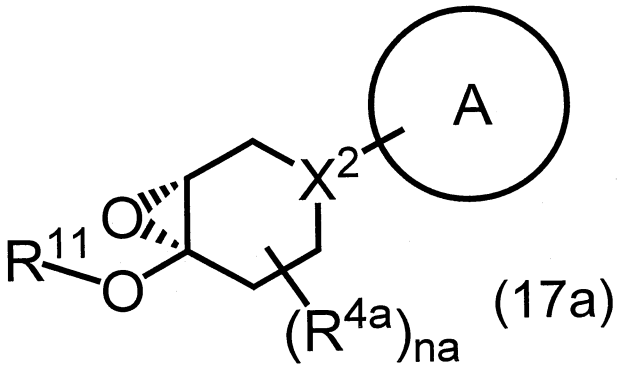
(Bước A-4-4: (15) -> (17))

Hợp chất (17) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (15) phản ứng trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất oxy hóa.

Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm peroxit vô cơ (như hyđro peroxit, natri hypoclorit và natri periođat), peroxit hữu cơ (như axit m-cloperbenzoic, axit perbenzoic, axit peraxetic và axit trifloperaxetic) và đioxiran (như đimetylđioxiran). Hàm lượng của chất oxy hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (15).

Ngoài ra, sự epoxy hóa không đối xứng Shi được thực hiện bằng cách sử dụng chất xúc tác epoxy hóa Shi (1-O,2-O:4-O,5-O-điisopropyliđen-β-D-erythro-2,3-hexođiuro-2,6-pyranoza), và có thể thu được, chủ yếu là, Công thức (17a):

[Công thức hóa học 29]



(17a)

trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên

làm hợp chất (17). Hàm lượng của chất xúc tác epoxy hóa Shi được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (15).

Ngoài ra, khi sử dụng hợp chất keton như chất xúc tác epoxy hóa Shi, chất bổ trợ oxy hóa có thể được sử dụng thay cho chất oxy hóa. Ví dụ về chất bổ trợ oxy hóa bao gồm Oxone (tên thương mại đã đăng ký). Hàm lượng của chất bổ trợ oxy hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (15).

Ngoài ra, bazơ có thể được sử dụng, khi cần thiết.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (15).

Ngoài ra, chất phụ gia có thể được bổ sung, khi cần thiết. Ví dụ về chất bổ sung bao gồm muối đinatri của axit etylenđiamintetraaxetic. Hàm lượng của chất bổ sung được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (15).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-4-5: (17) + (9) -> (18))

Hợp chất (18) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (17) phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng Corey-Chaykovsky). Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-1 ở trên.

(Bước A-4-6: (18) + (3) -> (1c))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1c) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (18) phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-2 ở trên.

(Bước A-4-7: (8a') -> (8b'))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8), hợp chất (8b') có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho α-aminohyđroxyl hóa bằng cách cho hợp chất (8a') phản ứng với hợp chất nitroso trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất xúc tác prolin hoặc dẫn xuất của chúng, sau đó là sự thủy phân trong sự có mặt của chất xúc tác đồng (II) sulfat. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-4-1 ở trên. Hàm lượng của hợp chất nitroso được sử dụng thường là từ 2 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (8a').

(Bước A-4-8: (8b') + (9) -> (18'))

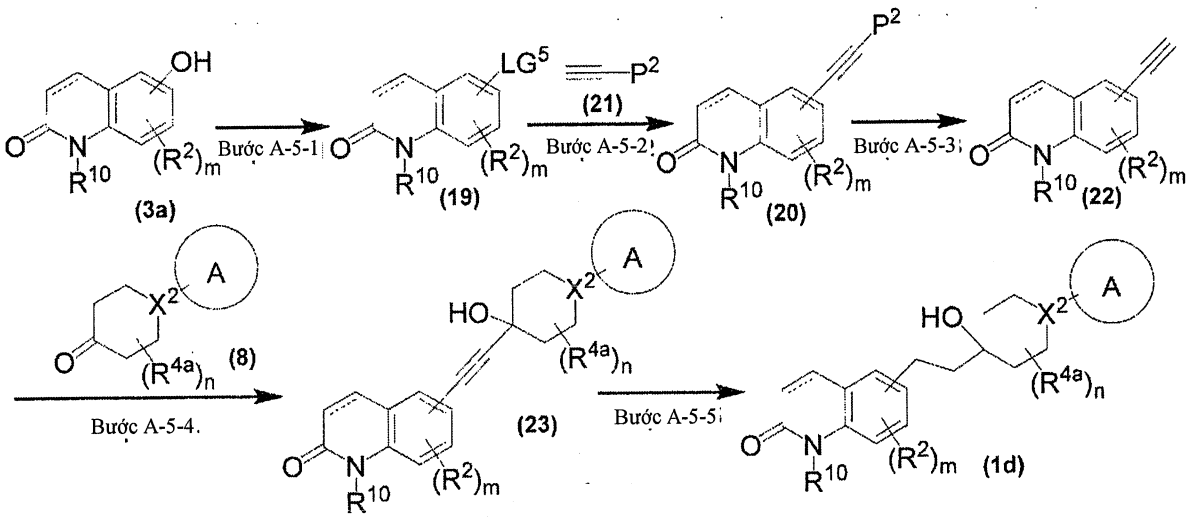
Hợp chất (18') có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (8b') phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng Corey-Chaykovsky). Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-1 ở trên.

(Bước A-4-9: (18') + (3) -> (1c'))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1c') có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (18') phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-2 ở trên.

Sơ đồ A-5

[Công thức hóa học 30]



trong đó LG^5 thể hiện nhóm dời chuyển; P^2 thể hiện nhóm bảo vệ trên axetylen ở đầu tận cùng; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-5-1: (3a) -> (19))

Hợp chất (19) có thể thu được bằng cách biến đổi hyđroxy của hợp chất (3a) thành nhóm dời chuyển bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-2-3 ở trên.

(Bước A-5-2: (19) + (21) -> (20))

Hợp chất (20) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (19) phản ứng với hợp chất (21) trong dung môi trơ, trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp. Hàm lượng của hợp chất (21) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm, ví dụ, chất xúc tác paladi như paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0), 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen điclopaladi (II), điclobis(triphenylphosphin)paladi (II), bis(tri-(tert-butylphosphin))paladi (0), phenylallylclo[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazol-2-yliđen]paladi (II) và phenylallylclo-[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazoliđinyliđen]paladi (II); chất đồng xúc tác như đồng (I) iođua và đồng (I) oxit; chất xúc tác rođi như tris(triphenylphosphin)rođi (III) clorua; chất xúc tác niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken (0), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất

xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Ngoài ra, phối tử có thể được bổ sung khi cần thiết. Các ví dụ về phối tử bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri(tert-butyl)phosphin, 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 4,5'-bis(điphenylphosphino)-9,9'-đimetylxanten. Hàm lượng của phối tử được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-5-3: (20) -> (22))

Hợp chất (22) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (20) vào phản ứng khử bảo vệ.

Có thể sử dụng phản ứng đã biết bất kỳ làm phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, khi P^2 là silyl, hợp chất (20) có thể được khử bảo vệ trong sự có mặt của nguồn florua hoặc axit để thu được hợp chất (22).

Các ví dụ về nguồn florua bao gồm tetrabutylamoni florua, axit hyđrofloric và xesi florua. Hàm lượng của nguồn florua được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (20).

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic; axit hữu cơ như axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (20).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác nữa có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-5-4: (22) + (8) -> (23))

Hợp chất (23) có thể thu được, bằng cách xử lý hợp chất (22) bằng bazơ trong dung môi trơ, sau đó là phản ứng với hợp chất (8).

Hàm lượng của hợp chất (8) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (22).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại, chất phản ứng lithi hữu cơ và chất phản ứng Grignard của alkyl bậc hai hoặc bậc ba, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (22).

Các ví dụ về chất phản ứng Grignard của alkyl bậc hai hoặc bậc ba bao gồm ví dụ, isopropylmagie clorua, isopropylmagie bromua và tert-butylmagie bromua. Các ví dụ về chất phản ứng lithi hữu cơ bao gồm, ví dụ, isopropyllithi, propyllithi và tert-butylithi.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-5-5: (23) -> (1d))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1d) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (23) vào phản ứng khử trong dung môi trơ, trong sự có mặt của nguồn hyđro và chất xúc tác kim loại.

Các ví dụ về nguồn hyđro bao gồm, ví dụ, khí hyđro, formic axit, natri format, amoni format, xyclohexen, muối axit phosphinic và hyđrazin. Khi sử dụng khí hyđro làm nguồn hyđro, phản ứng có thể được thực hiện dưới áp suất hyđro nằm trong khoảng từ 1 đến 10 atm. Hàm lượng của nguồn hyđro khác được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (23).

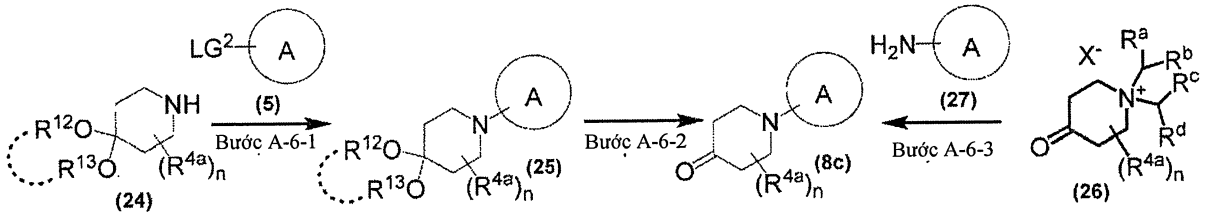
Các ví dụ về chất xúc tác kim loại bao gồm, ví dụ, paladi trên cacbon, paladi black, paladi clorua, paladi hyđroxit trên cacbon, platin oxit, đen platin, platin-paladi, platin-cacbon, niken Raney và coban Raney. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại được sử dụng thường là từ 0,001 đến 1000 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 100 đương lượng mol so với hợp chất (23).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-6

[Công thức hóa học 31]



trong đó mỗi R^{12} và R^{13} độc lập thể hiện alkyl bậc thấp, hoặc R^{12} và R^{13} có thể kết hợp tạo thành vòng axetal; mỗi R^a, R^b, R^c và R^d độc lập thể hiện hyđro, alkyl bậc thấp tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế, alkenyl bậc thấp tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế, alkoxycacbonyl bậc thấp tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế, và aryl tùy ý có một hoặc nhiều phần tử thế hoặc carboxy; X^- thể hiện anion trơ như ion halogenua; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-6-1: (24) + (5) -> (25))

Hợp chất (25) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (24) phản ứng với hợp chất (5) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-2-1 ở trên.

(Bước A-6-2: (25) -> (8c))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8), hợp chất (8c) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (25) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hyđrobromic và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phthalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (25).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, keton, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-6-3: (26) + (27) -> (8c))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8), hợp chất (8c) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (26) phản ứng với hợp chất (27) trong dung môi trơ.

Hàm lượng của hợp chất (27) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (26).

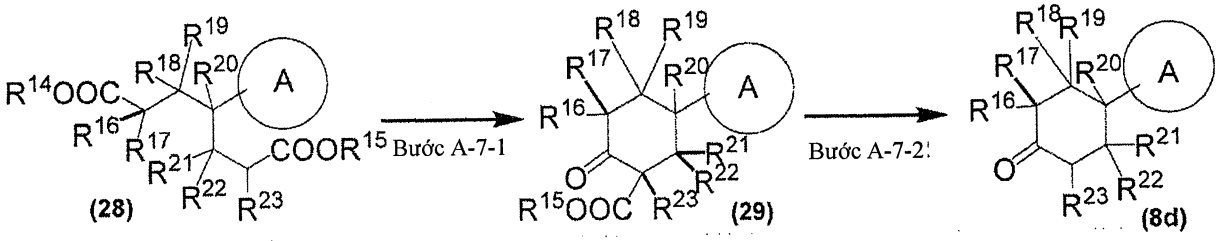
Ngoài ra, chất phụ gia có thể được bổ sung, khi cần thiết. Các ví dụ về chất phụ gia bao gồm, ví dụ, natri axetat, natri hyđro cacbonat, kali cacbonat, prolin, thioure, amin bậc ba, axit axetic. Hàm lượng của chất phụ gia được sử dụng thường là từ 0,01 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,02 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (26).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, nước, rượu, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-7

[Công thức hóa học 32]



trong đó mỗi R^{14} và R^{15} độc lập thể hiện alkyl bậc thấp; mỗi R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{20}, R^{21} và R^{22} độc lập thể hiện hyđro, amino tùy ý có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp, halogen, xyano, alkyl bậc thấp, -O-R^8 hoặc -O-C(=O)-R^9; R^{23} thể hiện hyđro, xyano hoặc alkyl bậc thấp; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-7-1: (28) -> (29))

Hợp chất (29) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (28) vào phản ứng ngưng tụ Claisen trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (28).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-7-2: (29) -> (8d))

Hợp chất (8d) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (29) vào phản ứng khử cacbon trong dung môi trơ.

Axit bazơ hoặc muối có thể được bổ sung, khi cần thiết.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hyđrobromic và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phthalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Các ví dụ về muối bao gồm, ví dụ, kim loại kiềm đã halogen hóa như xesi florua, xesi clorua, xesi bromua, xesi iođua, kali florua, kali clorua, kali bromua, kali iođua, natri florua, natri clorua, natri bromua, natri iođua, lithi florua, lithi clorua, lithi bromua và lithi iođua.

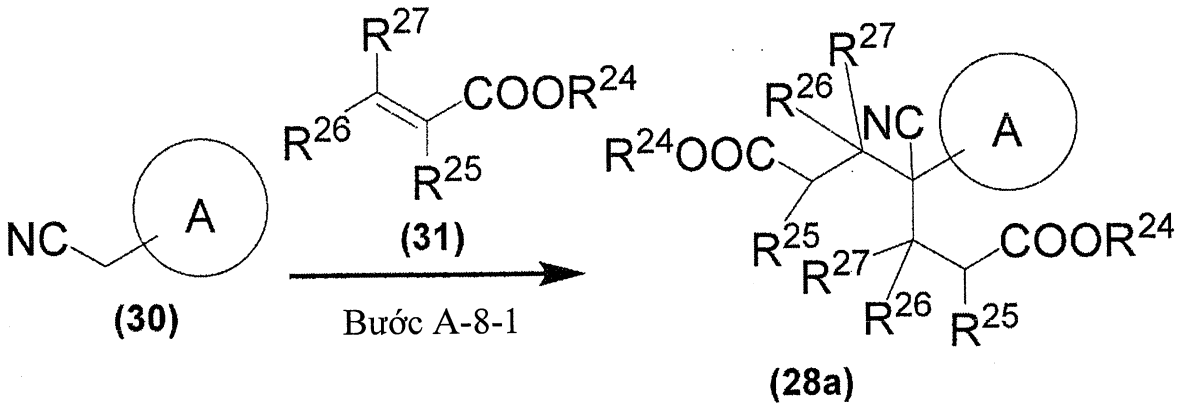
Hàm lượng của axit, bazơ hoặc muối được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (29).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-8

[Công thức hóa học 33]



trong đó R^{24} thể hiện alkyl bậc thấp; R^{25} thể hiện hyđro, xyano hoặc alkyl bậc thấp; mỗi R^{26} và R^{27} độc lập thể hiện hyđro, amino tùy ý có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp, halogen, xyano, alkyl bậc thấp, -O-R^8 hoặc -O-C(=O)-R^9; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-8-1: (30) + (31) -> (28a))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (28), hợp chất (28a) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (30) phản ứng với hợp chất (31) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng cộng Michael).

Hàm lượng của hợp chất (31) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (30).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, muối amoni bazơ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (30).

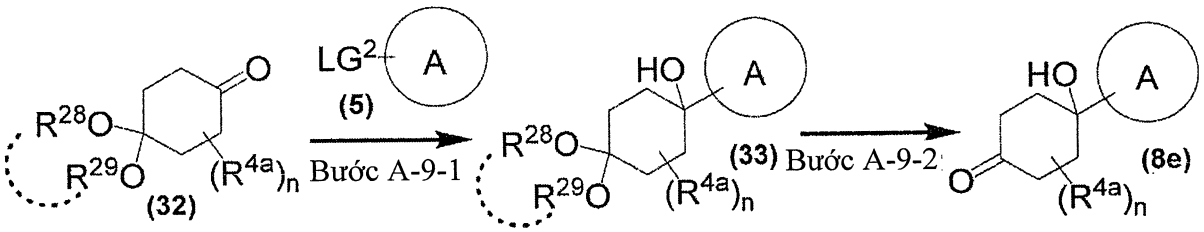
Các ví dụ về muối amoni bazơ bao gồm tetrametylamoni hyđroxit, tetraetylamoni hyđroxit, tetra-n-propylamoni hyđroxit, tetraisopropylamoni hyđroxit, tetra-n-butylamoni hyđroxit và benzyltrimetylamoni hyđroxit (Triton-B).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, rượu, ete, amit, sulfoxit và nitril, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ A-9

[Công thức hóa học 34]



trong đó mỗi R^{28} và R^{29} độc lập thể hiện nhóm alkyl bậc thấp, hoặc R^{28} và R^{29} có thể kết hợp tạo thành vòng axetal; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-9-1: (32) + (5) -> (33))

Hợp chất (33) có thể thu được, ví dụ, bằng cách magie hóa hoặc lithi hóa hợp chất (5) bằng cách sử dụng phương pháp như phương pháp trao đổi halogen-kim loại có sử dụng chất phản ứng Grignard của alkyl bậc hai hoặc bậc ba hoặc chất phản ứng lithi hữu cơ, và sau đó cho hợp chất thu được phản ứng với hợp chất (32).

Hàm lượng của hợp chất (5) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (32).

Các ví dụ về chất phản ứng Grignard của alkyl bậc hai hoặc bậc ba bao gồm ví dụ, isopropylmagie clorua, isopropylmagie bromua và tert-butylmagie bromua. Các ví dụ về chất phản ứng lithi hữu cơ bao gồm, ví dụ, isopropyllithi, propyllithi và tert-butylithi. Hàm lượng của chất phản ứng Grignard của alkyl bậc hai hoặc bậc ba hoặc chất phản ứng lithi hữu cơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (32).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, ete, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

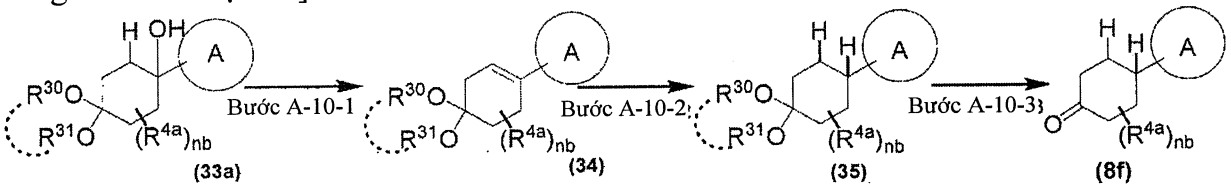
Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-9-2: (33) -> (8e))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8), hợp chất (8e) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (33) bằng axit. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-6-2 ở trên.

Sơ đồ A-10

[Công thức hóa học 35]



trong đó mỗi R^{30} và R^{31} độc lập thể hiện alkyl bậc thấp, hoặc R^{30} và R^{31} có thể kết hợp tạo thành vòng axetal; nb là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 7; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước A-10-1: (33a) -> (34))

Hợp chất (34) có thể thu được, ví dụ, bằng cách biến đổi hyđroxy trong hợp chất (33a) thành nhóm dời chuyển bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ sau đó là phản ứng olefin hóa.

Ví dụ, hyđroxy của hợp chất (33a) có thể được biến đổi thành nhóm dời chuyển bằng cách cho nó phản ứng với sulfonic anhyđrua (như triflometansulfonic anhyđrua) hoặc sulfonyl halogenua (như benzensulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua và metylsulfonyl clorua) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ, sau đó là phản ứng elimin hóa để thu được hợp chất (34). Hàm lượng của sulfonic anhyđrua hoặc sulfonyl halogenua được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (33a).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (33a).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước A-10-2: (34) -> (35))

Hợp chất (35) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (34) vào phản ứng khử trong dung môi trơ, trong sự có mặt của nguồn hyđro và chất xúc tác kim loại. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-5-5 ở trên.

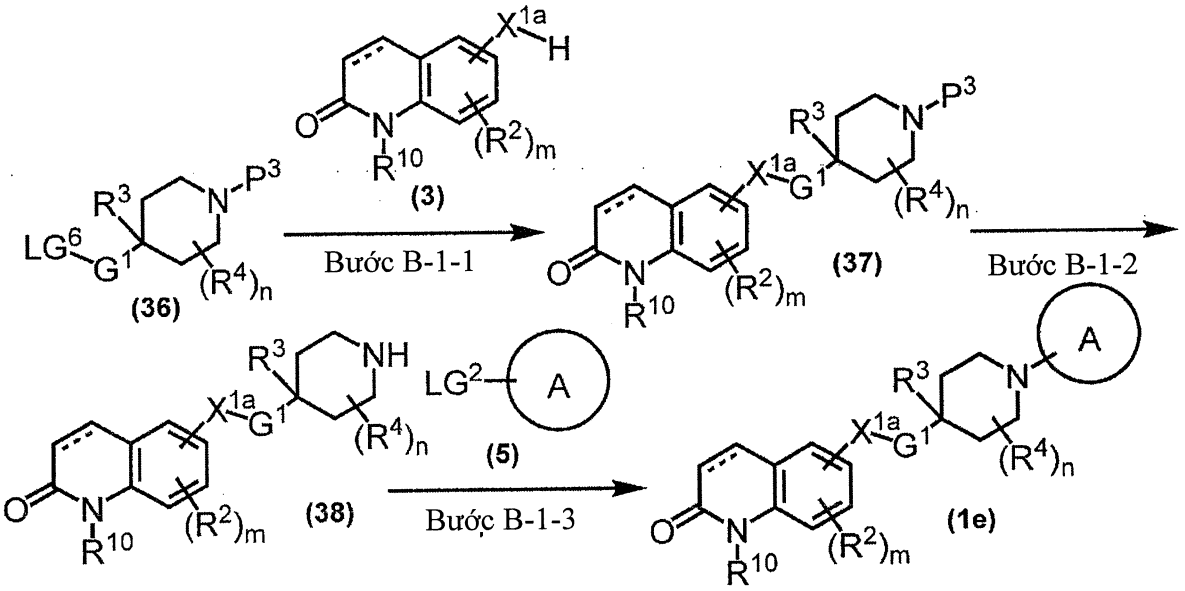
(Bước A-10-3: (35) -> (8f))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (8), hợp chất (8f) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (35) bằng axit. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-6-2 ở trên.

Phương pháp điều chế B: Con đường tổng hợp chung 2

Sơ đồ B-1

[Công thức hóa học 36]



trong đó LG^6 thể hiện nhóm dời chuyển; P^3 thể hiện nhóm bảo vệ amino; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước B-1-1: (36) + (3) -> (37))

Hợp chất (37) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (36) phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-1-1 ở trên.

(Bước B-1-2: (37) -> (38))

Hợp chất (38) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (37) vào phản ứng khử bảo vệ.

Có thể sử dụng phản ứng đã biết bất kỳ làm phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, khi P^2 là nhóm tert-butoxycacbonyl (Boc), hợp chất (37) có thể được khử bảo vệ trong dung môi trơ hoặc khi không có dung môi trong sự có mặt của axit (như axit hyđrocloric và axit trifloaxetic) để thu được hợp chất (38).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

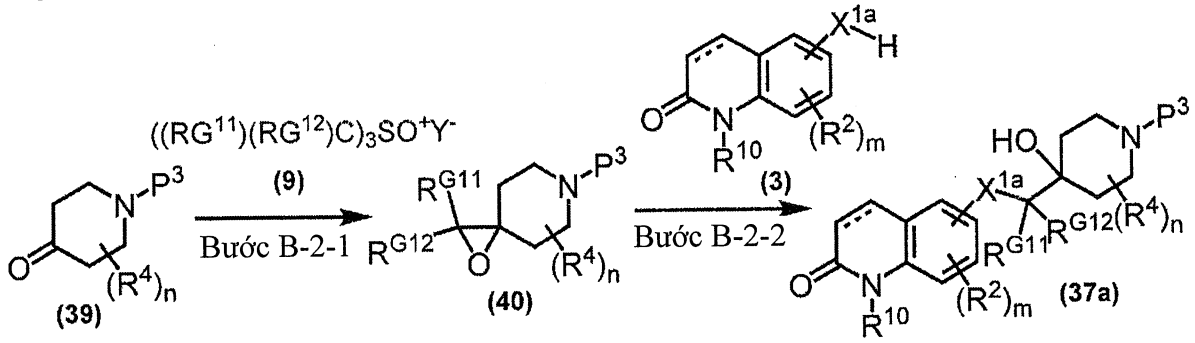
Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-1-3: (38) + (5) -> (1e))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1e) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (38) với hợp chất (5) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-2-1 ở trên.

Sơ đồ B-2

[Công thức hóa học 37]



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

(Bước B-2-1: (39) + (9) -> (40))

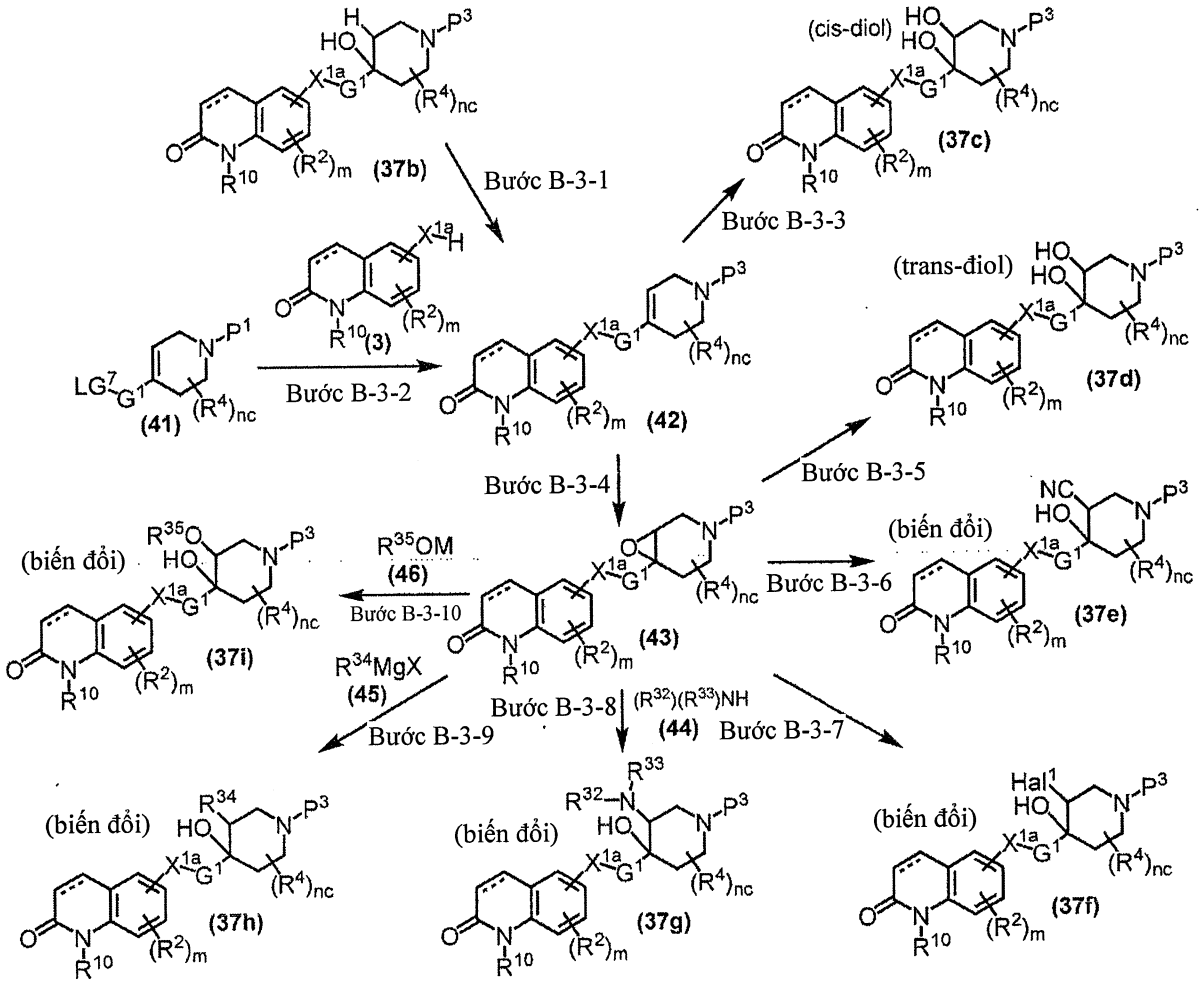
Hợp chất (40) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (39) phản ứng với hợp chất (9) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ (phản ứng Corey-Chaykovsky). Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-1 ở trên.

(Bước B-2-2: (40) + (3) -> (37a))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37a) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (40) phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-3-2 ở trên.

Sơ đồ B-3

[Công thức hóa học 38]



trong đó LG^7 thể hiện nhóm dời chuyển; Hal^1 thể hiện halogen; mỗi R^{32} và R^{33} độc lập thể hiện hyđro hoặc alkyl bậc thấp; R^{34} thể hiện alkyl bậc thấp; R^{35} thể hiện alkyl bậc thấp; M thể hiện nguyên tử kim loại kiềm; X thể hiện halogen; nc là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 7; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước B-3-1: (37b) -> (42))

Hợp chất (42) có thể thu được, ví dụ, bằng cách biến đổi hyđroxy trong hợp chất (37b) thành nhóm dời chuyển bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ sau đó là phản ứng olefin hóa. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-10-1 ở trên.

(Bước B-3-2: (41) + (3) -> (42))

Hợp chất (42) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (41) phản ứng với hợp chất (3) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-1-1 ở trên.

(Bước B-3-3: (42) -> (37c))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37c) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (42) trong dung môi trơ, trong sự có mặt của osimi tetraoxit và chất oxy hóa lại.

Hàm lượng của osimi tetraoxit được sử dụng thường là từ 0,01 đến 0,5 đương lượng mol so với hợp chất (42). Ngoài ra, kali osmat ($K_2OsO_2(OH)_4$) có thể được sử dụng làm phương án thay thế cho osimi tetraoxit. Ngoài ra, có thể sử dụng chất xúc tác cố định trong đó osimi tetraoxit là chất đỡ trên polyme kháng dung môi. Ví dụ về chất xúc tác cố định bao gồm "Osimi Oxit, Chất xúc tác cố định I (Os IC-I)" (tên thương mại) (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.).

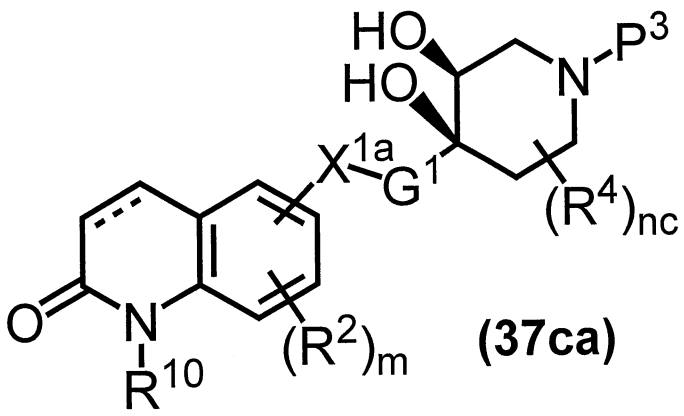
Các ví dụ về chất oxy hóa lại bao gồm, ví dụ, N-metylmorpholin oxit, trimetylamin oxit, tert-butyl hyđroperoxit và kali ferrixyanua ($K_3Fe(CN)_6$), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất oxy hóa lại bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất oxy hóa lại được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (42).

Ngoài ra, phản ứng đihyđroxyl hóa không đối xứng Sharpless có thể được thực hiện bằng cách sử dụng phối tử amin không đối xứng.

Các ví dụ về phối tử amin không đối xứng bao gồm, ví dụ, hyđroquinin ete như hyđroquinin anthraquinon-1,4-điyl điete [$(DHQ)_2AQN$], hyđroquinin 2,5-điphenyl-4,6-pyrimiđinđiyl điete [$(DHQ)_2PYR$] và hyđroquinin 1,4-phthalazinđiyl điete [$(DHQ)_2PHAL$] và; hyđroquiniđin ete như hyđroquiniđin anthraquinon-1,4-điyl điete [$(DHQD)_2AQN$], hyđroquiniđin 2,5-điphenyl-4,6-pyrimiđinđiyl điete [$(DHQD)_2PYR$] và hyđroquiniđin 1,4-phthalazinđiyl điete [$(DHQD)_2PHAL$]. Hàm lượng của phối tử amin không đối xứng được sử dụng thường là từ 0,001 đến 1 đương lượng mol so với hợp chất (42).

Ví dụ, khi có sử dụng hyđroquinin ete, thông thường, có thể thu được chủ yếu là, hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37ca):

[Công thức hóa học 39]



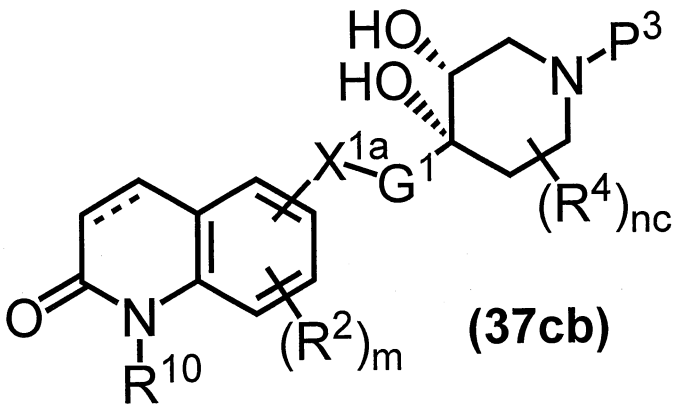
(37ca)

trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên

như hợp chất (37c).

Ví dụ, khi sử dụng hyđroquiniđin ete, thông thường, có thể thu được chủ yếu là, hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37cb):

[Công thức hóa học 40]



(37cb)

trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên

như hợp chất (37c).

Ngoài ra, có thể bổ sung bazơ, khi cần thiết. Các ví dụ về bazơ bao gồm cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđroxit kim loại kiềm, amin thơm và amin bậc ba. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (42).

Ngoài ra, chất phụ gia có thể được bổ sung, khi cần thiết. Ví dụ về chất phụ gia bao gồm metansulfonamit. Hàm lượng của chất phụ gia được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (42).

Ngoài ra, bộ kit chất phản ứng có trên thị trường như AD-mix-α (có chứa $K_2OsO_2(OH)_4$, $(DHQ)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$ và K_2CO_3) hoặc AD-mix-β (có chứa $K_2OsO_2(OH)_4$, $(DHQD)_2PHAL$, $K_3Fe(CN)_6$ và K_2CO_3) có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-3-4: (42) -> (43))

Hợp chất (43) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (42) trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất oxy hóa. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-4-4 ở trên.

(Bước B-3-5: (43) -> (37d))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37d) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (43) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hyđrobromic và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phthalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (43).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-3-6: (43) -> (37e))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37e) có thể thu được, ví dụ, xử lý hợp chất (43) bằng nguồn cyane và bazơ.

Các ví dụ về nguồn cyane bao gồm, ví dụ, α-xyanohyđrin như α-hyđroxyisobutyronitril. Hàm lượng của nguồn cyane được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (43).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (43).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-3-7: (43) -> (37f))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37f) có thể thu được, bằng cách cho phản ứng ví dụ, hợp chất (43) với hyđro halogenua trong dung môi trơ hoặc khi không có dung môi.

Khi Hal^1 là flo, tetrabutylamoni đihyđro triflorua có thể được sử dụng làm hyđro halogenua.

Hàm lượng của hyđro halogenua được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (43).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-3-8: (43) + (44) -> (37g))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37g) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (43) phản ứng với hợp chất (44).

Hàm lượng của hợp chất (44) được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (43).

Hợp chất (44) có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-3-9: (43) + (45) -> (37h))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37h) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (43) với hợp chất (45) trong dung môi trơ.

Hàm lượng của hợp chất (45) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (43).

Ngoài ra, đồng hợp chất có thể được sử dụng làm chất xúc tác, khi cần thiết.

Các ví dụ về đồng hợp chất bao gồm ví dụ, đồng (I) clorua, đồng (II) clorua, đồng (I) bromua, đồng (II) bromua, đồng (I) iođua, đồng (I) oxit, đồng (II) oxit, đồng (I) axetat, đồng (II) axetat, đồng (I) xyanua, đồng (II) sulfat, hoặc phức hợp đimetyl sulfua của chúng. Hàm lượng của đồng sử dụng hợp chất này thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (43).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, ete, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-3-10: (43) + (46) -> (37i))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37i) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (43) phản ứng với hợp chất (46) trong dung môi trơ.

Hàm lượng của hợp chất (46) được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (43).

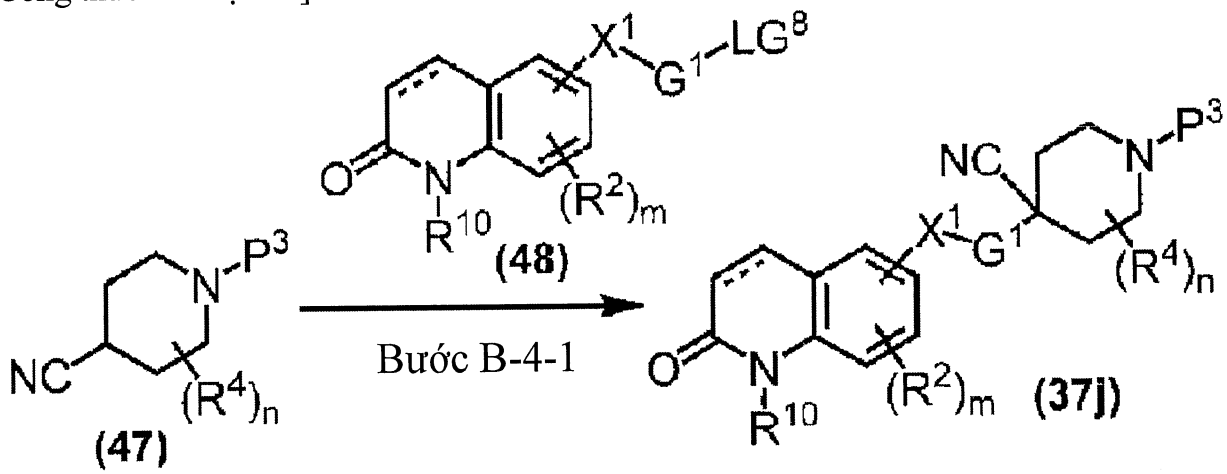
Các ví dụ về kim loại kiềm được thể hiện dưới dạng M bao gồm kali, natri và xesi.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, rượu tương ứng với hợp chất (46), hoặc hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ B-4

[Công thức hóa học 41]



trong đó LG^8 thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước B-4-1: (47) + (48) -> (37j))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (37), hợp chất (37j) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (47) phản ứng với hợp chất (48) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của hợp chất (48) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (47).

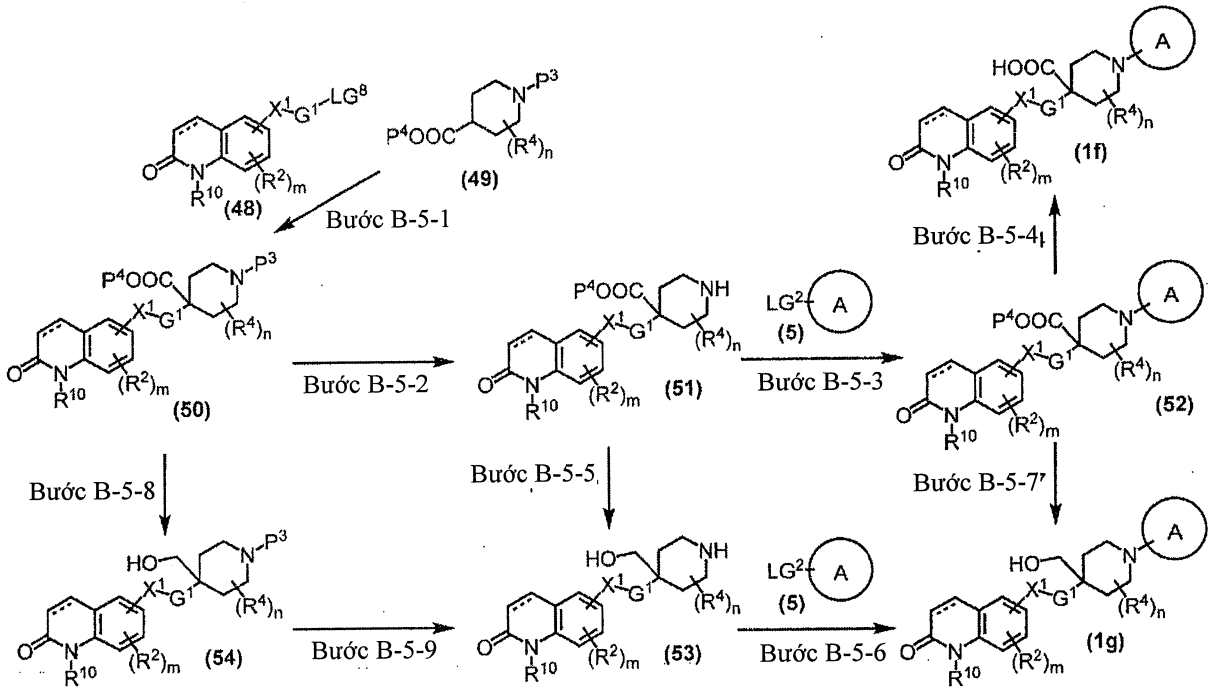
Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (47).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ B-5

[Công thức hóa học 42]



trong đó P^4 thể hiện nhóm bảo vệ carboxy; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước B-5-1: (49) + (48) -> (50))

Hợp chất (50) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (49) phản ứng với hợp chất (48) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước B-4-1 ở trên.

(Bước B-5-2: (50) -> (51))

Hợp chất (51) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (50) vào phản ứng khử bảo vệ. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước B-1-2 ở trên.

(Bước B-5-3: (51) + (5) -> (52))

Hợp chất (52) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (51) phản ứng với hợp chất (5) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-2-1 ở trên.

(Bước B-5-4: (52) -> (1f))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1f) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (52) vào phản ứng khử bảo vệ.

Có thể sử dụng phản ứng đã biết bất kỳ làm phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, khi P^4 là alkyl bậc thấp, nhóm này có thể được khử bảo vệ bằng cách cho phản ứng hợp chất trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (50).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-5-5: (51) -> (53))

Hợp chất (53) có thể thu được bằng cách cho P^4 của hợp chất (51) vào phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng phản ứng tương tự với phản ứng trong bước B-5-4 ở trên để thu được axit carboxylic, và sau đó cho hợp chất thu được vào phản ứng khử trong dung môi trơ, trong sự có mặt của chất khử, theo cách khác, cho hợp chất (51) trực tiếp vào phản ứng khử trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất khử.

Các ví dụ về chất khử bao gồm natri borohyđrua, lithi borohyđrua, natri xyanoborohyđrua, natri triaxetoxyborohyđrua, natri trietylborohyđrua, lithi trietylborohyđrua, lithi nhôm hyđrua, natri đihyđriđobis(2-metoxyetoxy)-aluminat,

phức hợp boran-tetrahyđrofuran và điisobutyl nhôm hyđrua. Hàm lượng của chất khử được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (51).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, rượu, ete, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước B-5-6: (53) + (5) -> (1g))

Hợp chất (1g) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (53) phản ứng với hợp chất (5) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-2-1 ở trên.

(Bước B-5-7: (52) -> (1g))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1g) có thể thu được bằng cách cho P^4 của hợp chất (52) vào phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng phản ứng tương tự với phản ứng trong bước B-5-4 ở trên để thu được axit carboxylic, và sau đó cho hợp chất thu được vào phản ứng khử trong dung môi trơ, trong sự có mặt của chất khử, theo cách khác, đưa hợp chất (52) trực tiếp vào phản ứng khử trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất khử. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước B-5-5 ở trên.

(Bước B-5-8: (50) -> (54))

Hợp chất (54) có thể thu được bằng cách cho P^4 của hợp chất (50)) vào phản ứng khử bảo vệ bằng cách sử dụng phản ứng tương tự với phản ứng trong bước B-5-4 ở trên để thu được axit carboxylic, và sau đó cho hợp chất thu được vào phản ứng khử trong dung môi trơ, trong sự có mặt của chất khử, theo cách khác, đưa hợp chất (50) trực tiếp vào phản ứng khử trong dung môi trơ, trong sự có mặt của chất khử. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước B-5-5 ở trên.

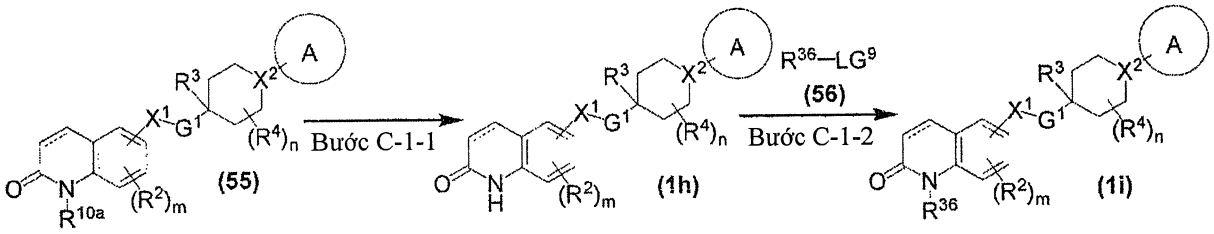
(Bước B-5-9: (54) -> (53))

Hợp chất (53) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (54) vào phản ứng khử bảo vệ. Ví dụ, phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước B-1-2 ở trên.

Phương pháp điều chế C: Các cách tạo dẫn xuất khác nhau

Sơ đồ C-1

[Công thức hóa học 43]



trong đó R^{10a} thể hiện nhóm bảo vệ amino; LG^9 thể hiện nhóm dời chuyển; R^{36} thể hiện amino tùy ý có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp, hoặc alkyl bậc thấp; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước C-1-1: (55) -> (1h))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1h) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (55) vào phản ứng khử bảo vệ.

Có thể sử dụng phản ứng đã biết bất kỳ làm phản ứng khử bảo vệ, ví dụ, khi R^{10a} là 4-metoxybenzyl (PMB), hợp chất (1h) có thể thu được bằng cách hyđro hóa trong sự có mặt của nguồn hyđro và chất xúc tác kim loại, xử lý bằng chất oxy hóa, hoặc xử lý trong điều kiện axit mạnh.

Khi công thức phụ của công thức (aa) nêu trên là công thức được thể hiện dưới dạng công thức (aa1) ở trên, cụ thể là, hợp chất (55) được bảo vệ dưới dạng axit imiđic (sự bảo vệ alkyl bậc thấp), hợp chất (1h) có thể thu được bằng cách xử lý nó trong điều kiện axit mạnh.

Các ví dụ về nguồn hyđro bao gồm, ví dụ, khí hyđro, axit formic, natri format, amoni format, xyclohexen, muối axit phosphinic và hyđrazin. Khi sử dụng khí hyđro làm nguồn hyđro, phản ứng có thể được thực hiện dưới áp suất hyđro nằm trong khoảng từ 1 đến 10 atm. Hàm lượng của nguồn hyđro khác được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư, tốt hơn là từ 1 đến 10 đương lượng mol so với hợp chất (55).

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại bao gồm, ví dụ, paladi trên cacbon, đen paladi, paladi clorua, paladi hyđroxit trên cacbon, platin oxit, đen platin, platin-paladi, platin-cacbon, niken Raney và coban Raney. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại được sử dụng thường là từ 0,001 đến 1000 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,01 đến 100 đương lượng mol so với hợp chất (55).

Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm chất oxy hóa quinon như 2,3-điclo-5,6-đixyano-p-benzoquinon (DDQ) và; chất oxy hóa kim loại như amoni hexanitratoxerat (IV) (CAN). Hàm lượng của chất oxy hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (55).

Các ví dụ về axit mạnh bao gồm axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic và; axit hữu cơ như axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic. Hàm lượng của axit mạnh được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (55).

Ngoài ra, khi sử dụng axit mạnh, có thể sử dụng chất tẩy tạp cation, khi cần thiết. Các ví dụ về chất tẩy tạp cation bao gồm, ví dụ, anisol, thioanisol, phenol, m-cresol, p-cresol và đimetyl sulfua. Hàm lượng của chất tẩy tạp cation được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (55).

Axit mạnh có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, keton, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-1-2: (1h) + (56) -> (1i))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1i) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1h) phản ứng với hợp chất (56) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của hợp chất (56) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1h).

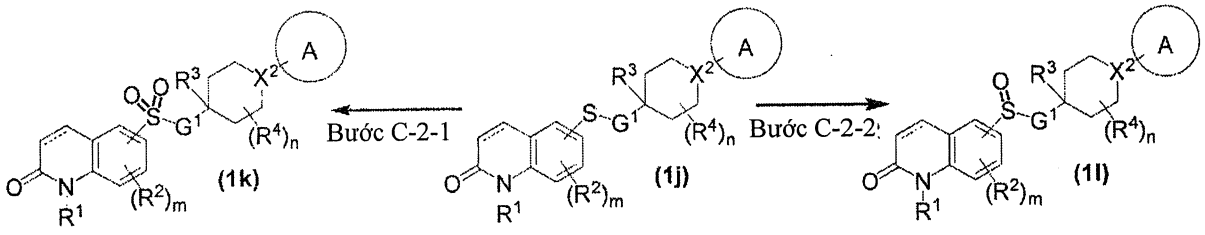
Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1h).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ C-2

[Công thức hóa học 44]



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

(Bước C-2-1: (1j) -> (1k))

Hợp chất (1k) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (1j) trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất oxy hóa.

Các ví dụ về chất oxy hóa bao gồm ví dụ, peroxit vô cơ (như hyđro peroxit, natri hypoclorit và natri periođat), peroxit hữu cơ (như axit m-cloperbenzoic, axit perbenzoic, axit peraxetic và axit trifloperaxetic) và đioxiran (như đimetylđioxiran). Hàm lượng của chất oxy hóa được sử dụng thường là từ 2 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1j).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

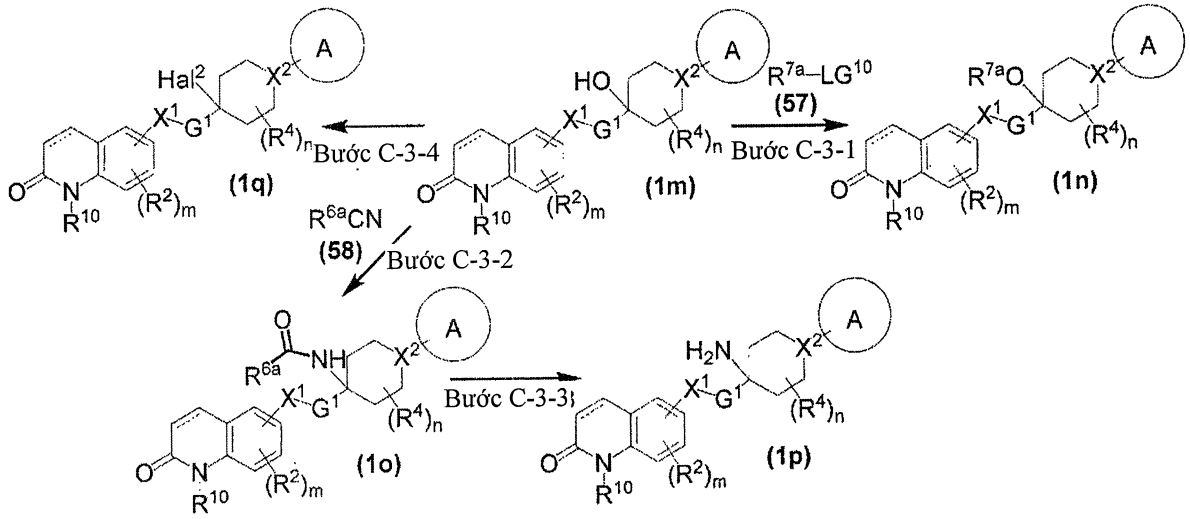
Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-2-2: (1j) -> (1l))

Hợp chất (1l) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất (1j) trong dung môi trơ trong sự có mặt của chất oxy hóa. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước C-2-1 ở trên. Hàm lượng của chất oxy hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 1,5 đương lượng mol so với hợp chất (1j).

Sơ đồ C-3

[Công thức hóa học 45]



trong đó R^{6a} thể hiện alkyl bậc thấp tùy ý có một hoặc nhiều amino mà tùy ý có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp; R^{7a} thể hiện amino, alkanoyl bậc thấp, hoặc alkyl bậc thấp;

Hal^2 thể hiện halogen; LG^{10} thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước C-3-1: (1m) + (57) -> (1n))

Hợp chất (1n) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1m) phản ứng với hợp chất (57) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-1-1 ở trên.

Ngoài ra, khi R^{7a} là alkanoyl bậc thấp, có thể sử dụng axit carboxylic anhyđrua như $(R^{7a})_2O$ thay cho hợp chất (57).

(Bước C-3-2: (1m) + (58) -> (1o))

Hợp chất (1o) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1m) phản ứng với hợp chất (58) trong sự có mặt của axit.

Hàm lượng của hợp chất (58) được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1m).

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic và; axit hữu cơ như axit trifloaxetic và triflometansulfonic axit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1m).

Axit hoặc hợp chất (58) có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, sulfoxit và nitril, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-3-3: (1o) -> (1p))

Hợp chất (1p) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (1o) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic và; axit hữu cơ như axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1o).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, keton, amit và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-3-4: (1m) -> (1q))

Hợp chất (1q) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1m) phản ứng với chất halogen hóa trong dung môi trơ.

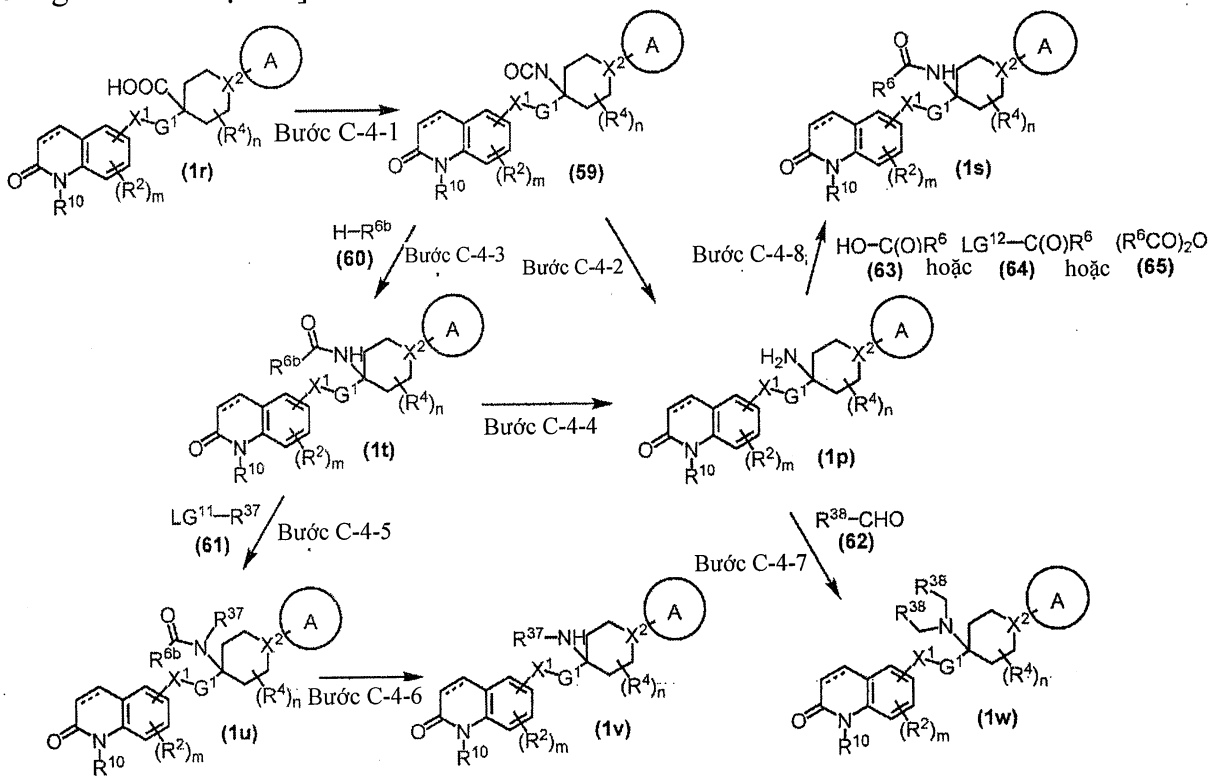
Các ví dụ về chất halogen hóa bao gồm, ví dụ, thionyl clorua, oxalyl clorua, phosgen, phospho oxyclorua và phospho pentaclorua, phospho triclorua để clo hóa; thionyl bromua và phospho tribromua để brom hóa; và bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua và đietylaminosulfur triflorua để flo hóa. Hàm lượng của chất halogen hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol so với hợp chất (1m).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ C-4

[Công thức hóa học 46]



trong đó R^{6b} thể hiện alkoxy bậc thấp; R^{37} thể hiện alkyl bậc thấp; R^{38} thể hiện hyđro hoặc alkyl có từ 1 đến 5 nguyên tử cacbon; LG^{11} hoặc LG^{12} mỗi độc lập thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước C-4-1: (1r) -> (59))

Hợp chất (59) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1r) phản ứng với hợp chất phosphoryl azit trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về hợp chất phosphoryl azit bao gồm, ví dụ, điphenylphosphoryl azit, bis(p-nitrophenyl)phosphoryl azit và đietylphosphoryl azit. Hàm lượng của hợp chất phosphoryl azit được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1r).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, tốt hơn là, amin bậc ba, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1r).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ 40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-4-2: (59) -> (1p))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1p) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (59) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric, axit hyđrobromic và axit phosphoric; axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic, axit oxalic, axit phthalic, axit fumaric, axit tartaric, axit maleic, axit xitric, axit sucxinic, axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic và axit 10-camphorsulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (59).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-4-3: (59) + (60) -> (1t))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1t) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (59) phản ứng với hợp chất (60).

Hàm lượng của hợp chất (60) được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (59).

Hợp chất (60) có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ có thể được sử dụng ngoài hợp chất (60).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-4-4: (1t) -> (1p))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1p) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (1t) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic; và axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1t).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, nước, rượu, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-4-5: (1t) + (61) -> (1u))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1u) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1t) phản ứng với hợp chất (61) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của hợp chất (61) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1t).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđrua kim loại kiềm và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1t).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là -40 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-4-6: (1u) -> (1v))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1v) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (1u) bằng axit. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước C-4-4 ở trên.

(Bước C-4-7: (1p) + (62) -> (1w))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1w) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (1p) phản ứng với hợp chất (62) trong dung môi trơ, trong sự có mặt của chất khử (phản ứng amin hóa khử).

Hàm lượng của hợp chất (62) được sử dụng thường là từ 2 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1p).

Các ví dụ về chất khử bao gồm natri borohyđrua, lithi borohyđrua, natri xyanoborohyđrua, natri triaxetoxyborohyđrua, natri trietylborohyđrua, lithi trietylborohyđrua, lithi nhôm hyđrua, natri đihyđridobis(2-metoxyetoxy)-aluminat, phức hợp boran-tetrahyđrofuran, điisobutyl nhôm hyđrua, axit formic, natri format và amoni format. Hàm lượng của chất khử được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1p).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, rượu, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-4-8: (1p) + (63) hoặc (64) hoặc (65) -> (1s))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1s) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của hợp chất (1p) với hợp chất (63), (64) hoặc (65) trong dung môi trơ.

Hàm lượng tương ứng của hợp chất (63), (64) hoặc (65) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1p).

Ngoài ra, có thể bổ sung bazơ, khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1p).

Ngoài ra, chất có hoạt tính bazơ có thể được sử dụng, khi cần thiết. Các ví dụ về chất có hoạt tính bazơ bao gồm N,N-đimetyl-4-aminopyriđin (DMAP) và pyriđin. Hàm lượng của chất có hoạt tính bazơ được sử dụng thường là từ 0,01 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1p).

Ngoài ra, đặc biệt là khi phản ứng ngưng tụ được thực hiện với hợp chất (63), tốt hơn là sử dụng chất ngưng tụ trong phản ứng ngưng tụ. Các ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm, ví dụ, carbođiimit như 1,3-đixyclohexylcarbođiimit, 1-xyclohexyl-3-morpholinoetylcarbođiimit, 1-xyclohexyl-3-(4-đietylaminoxyclohexyl)carbođiimit, 1,3-đietylcarbođiimit, 1,3-điisopropylcarbođiimit và 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbođiimit hoặc muối của chúng. Hàm lượng của chất ngưng tụ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1p).

Ngoài ra, chất tăng cường ngưng tụ có thể được bổ sung ngoài chất ngưng tụ. Các ví dụ về chất tăng cường ngưng tụ bao gồm, ví dụ, 1-hyđroxybenzotriazol (HOBt), N-hyđroxysucxinimit (HOSu), 1-hyđroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) và hyđroxy-3,4-đihyđro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin (HOOBt). Hàm lượng của chất tăng cường ngưng tụ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1p).

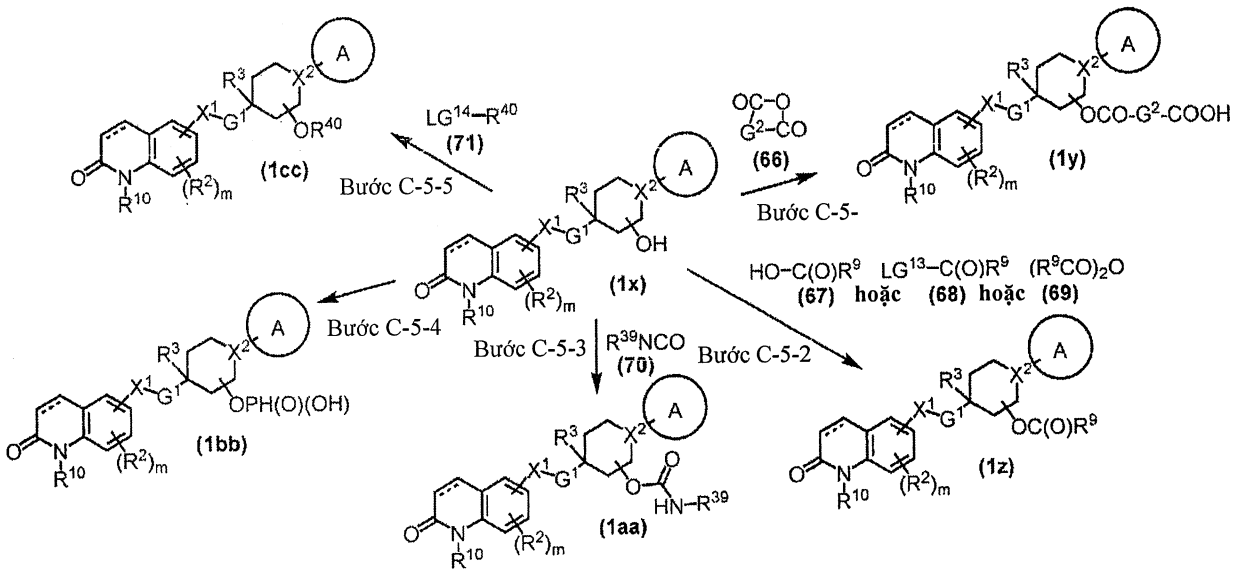
Ngoài ra, amin bậc ba như pyriđin có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ C-5

[Công thức hóa học 47]



trong đó R^{39} thể hiện alkyl; R^{40} thể hiện benzyl tùy ý có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp, hoặc alkyl bậc thấp; mỗi LG^{13} hoặc LG^{14} độc lập thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước C-5-1: (1x) + (66) -> (1y))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1y) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (1x) phản ứng với hợp chất (66) trong dung môi trơ.

Hàm lượng của hợp chất (66) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, chất có hoạt tính bazơ có thể được sử dụng, khi cần thiết. Các ví dụ về chất có hoạt tính bazơ bao gồm, N,N-đimetyl-4-aminopyriđin (DMAP) và pyriđin. Hàm lượng của chất có hoạt tính bazơ được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, pyriđin v.v. có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-5-2: (1x) + (67) hoặc (68) hoặc (69) -> (1z))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1z) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của hợp chất (1x) với hợp chất (67), (68) hoặc (69) trong dung môi trơ.

Hàm lượng tương ứng của hợp chất (67), (68) hoặc (69) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, có thể bổ sung bazơ, khi cần thiết. Ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, chất có hoạt tính bazơ có thể được sử dụng, khi cần thiết. Các ví dụ về chất có hoạt tính bazơ bao gồm, N,N-đimetyl-4-aminopyriđin (DMAP) và pyriđin. Hàm lượng của chất có hoạt tính bazơ được sử dụng thường là 0,01 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, đặc biệt là khi phản ứng ngưng tụ được thực hiện với hợp chất (67), tốt hơn là sử dụng chất ngưng tụ trong phản ứng ngưng tụ. Các ví dụ về chất ngưng tụ bao gồm, ví dụ, carbođiimit như 1,3-đixyclohexylcarbođiimit, 1-xyclohexyl-3-morpholinoetylcarbođiimit, 1-xyclohexyl-3-(4-đietylaminoxyclohexyl)-carbođiimit, 1,3-đietylcarbođiimit, 1,3-điisopropylcarbođiimit và 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbođiimit hoặc muối của chúng. Hàm lượng của chất ngưng tụ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, chất tăng cường ngưng tụ có thể được bổ sung ngoài chất ngưng tụ. Các ví dụ về chất tăng cường ngưng tụ bao gồm, ví dụ, 1-hyđroxybenzotriazol (HOBt), N-hyđroxysucxinimit (HOSu), 1-hyđroxy-7-azabenzotriazol (HOAt) và hyđroxy-3,4-đihyđro-4-oxo-1,2,3-benzotriazin (HOOBt). Hàm lượng của chất tăng cường ngưng tụ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, amin bậc ba như pyriđin có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-5-3: (1x) + (70) -> (1aa))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1aa) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1x) phản ứng với hợp chất (70) trong dung môi trơ.

Hàm lượng của hợp chất (70) được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1x).

Ngoài ra, chất có hoạt tính bazơ có thể được sử dụng, khi cần thiết. Các ví dụ về chất có hoạt tính bazơ bao gồm, N,N-đimetyl-4-aminopyriđin (DMAP) và pyriđin. Hàm lượng của chất có hoạt tính bazơ được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1x).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-5-4: (1x) -> (1bb))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1bb) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1x) phản ứng với điphenyl phosphit trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của điphenyl phosphit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1x).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1x).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

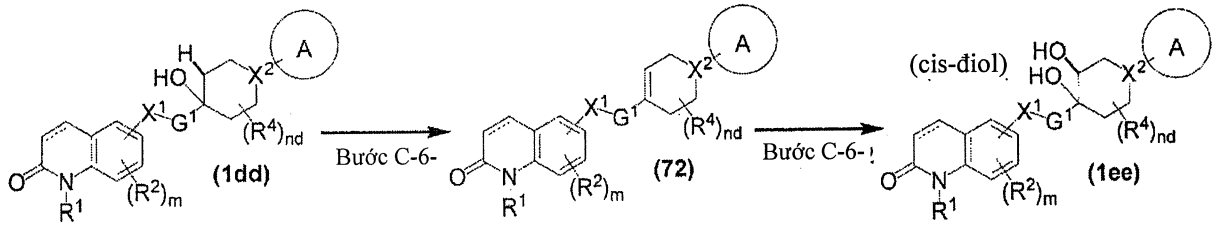
Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước C-5-5: (1x) + (71) -> (1cc))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1cc) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1x) phản ứng với hợp chất (71) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-1-1 ở trên.

Sơ đồ C-6

[Công thức hóa học 48]



trong đó nd là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 7; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước C-6-1: (1dd) -> (72))

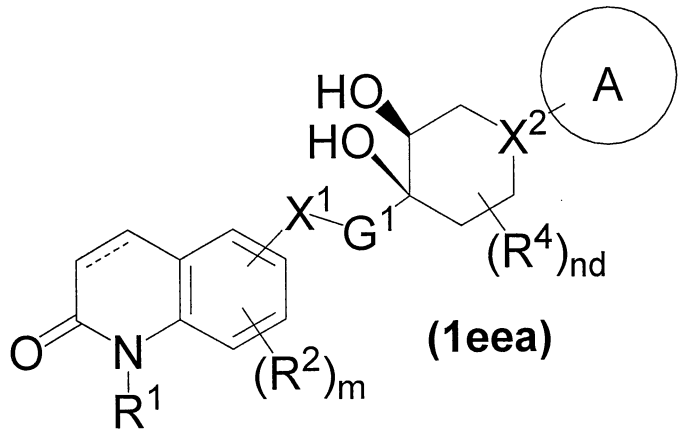
Hợp chất (72) có thể thu được, ví dụ, bằng cách biến đổi hyđroxy trong hợp chất (1dd) thành nhóm dời chuyển bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ sau đó là phản ứng olefin hóa. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-10-1 ở trên.

(Bước C-6-2: (72) -> (1ee))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1ee) có thể thu được, ví dụ, cho phản ứng hợp chất (72) trong dung môi trơ trong sự có mặt của osimi tetraoxit và chất oxy hóa lại. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước B-3-3 ở trên.

Tương tự với bước B-3-3 ở trên, khi, ví dụ, hyđroquinin ete được sử dụng làm chất xúc tác, thông thường, có thể thu được, chủ yếu là, hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1eea):

[Công thức hóa học 49]

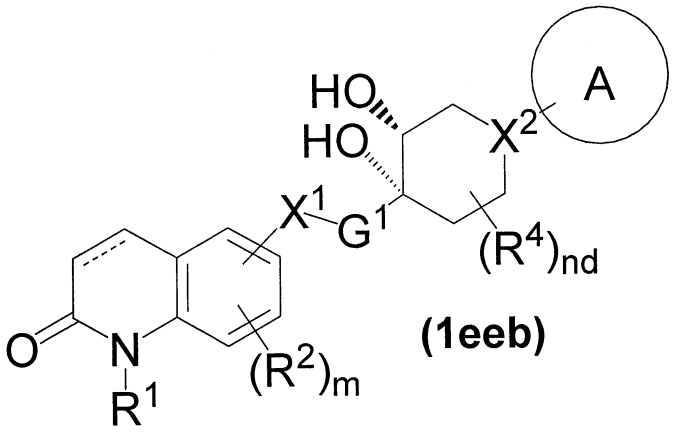


trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên

như hợp chất (1ee).

Ví dụ, khi sử dụng hyđroquiniđin ete, thông thường, có thể thu được, chủ yếu là, hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1eeb):

[Công thức hóa học 50]

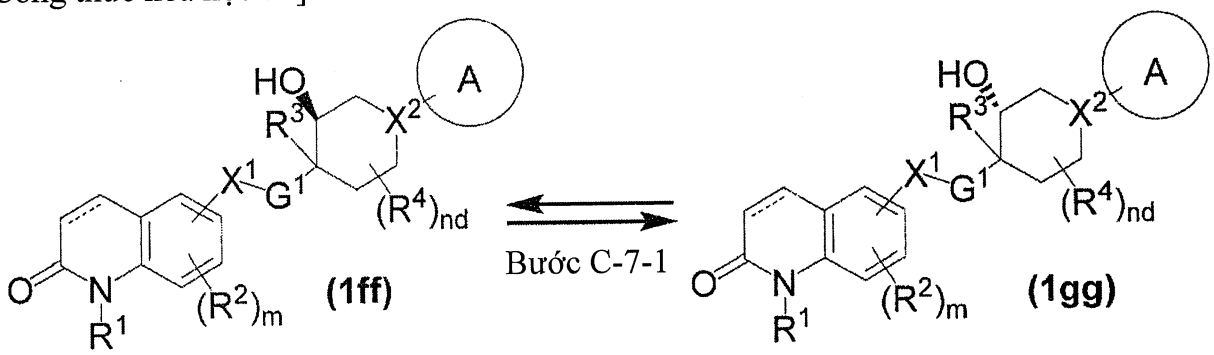


trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên

như hợp chất (1ee).

Sơ đồ C-7

[Công thức hóa học 51]



trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên

(Bước C-7-1: (1ff) <--> (1gg))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (1), hợp chất (1gg) có thể thu được từ hợp chất (1ff) bằng phản ứng Mitsunobu sau đó là phản ứng thủy phân.

Phản ứng Mitsunobu có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (1ff) phản ứng với axit carboxylic trong dung môi trơ, trong sự có mặt của este của axit azođicarboxylic và phosphin.

Các ví dụ về este của axit azođicarboxylic bao gồm, ví dụ, đimetyl azođicarboxylat, đietyl azođicarboxylat, điisopropyl azođicarboxylat, đibenzyl azođicarboxylat, đi-tert-butyl azođicarboxylat và 1,1'-(azođicacbonyl)đipiperiđin. Hàm lượng của este của axit azođicarboxylic được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1ff).

Các ví dụ về phosphin bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, trixyclohexylphosphin và tributylphosphin. Hàm lượng của phosphin được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1ff).

Các ví dụ về axit carboxylic bao gồm axit benzoic, axit p-nitrobenzoic và axit p-metoxybenzoic. Hàm lượng của axit carboxylic được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (1ff).

Ngoài ra, phản ứng thủy phân sau phản ứng Mitsunobu có thể được thực hiện, ví dụ, bằng cách cho phản ứng hợp chất trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (1ff).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

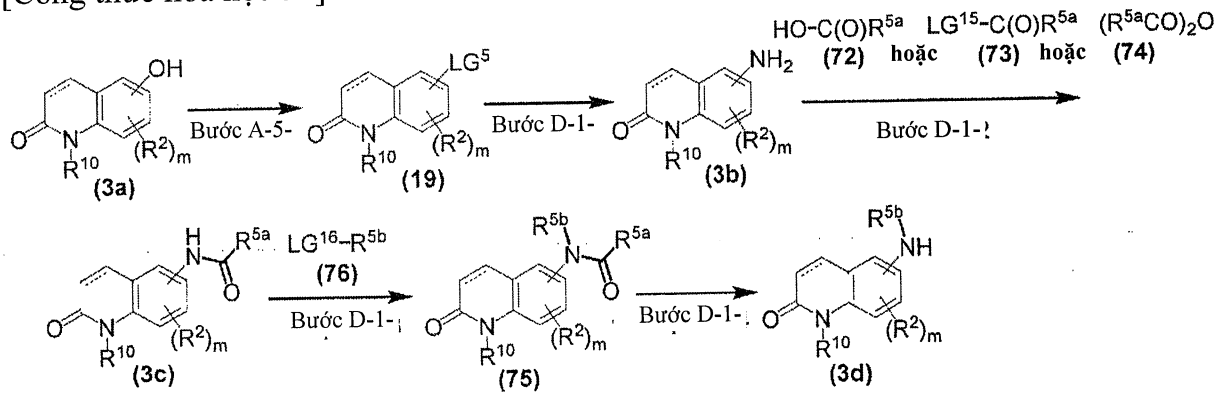
Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Ngoài ra, hợp chất (1ff) có thể thu được từ hợp chất (1gg) bằng cách sử dụng phương pháp tương tự.

[Phương pháp điều chế D: Tổng hợp nguyên liệu bắt đầu]

Sơ đồ D-1

[Công thức hóa học 52]



trong đó R^{5a} thể hiện hyđro hoặc alkyl bậc thấp; R^{5b} thể hiện alkyl bậc thấp; mỗi LG^{15} và LG^{16} độc lập thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước D-1-1: (19) -> (3b))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (3), hợp chất (3b) có thể thu được từ hợp chất (19) bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ để đưa amino vào, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (19) phản ứng với benzophenon imin hoặc hexametyldisilazan trong dung môi trơ, trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp, sau đó là sự thủy phân của hợp chất thu được.

Các ví dụ về benzophenon imin bao gồm, ví dụ, benzophenon imin và 4,4'-đimetoxybenzophenon imin.

Hàm lượng của benzophenon imin hoặc hexametyldisilazan được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm, ví dụ, chất xúc tác paladi như paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0), 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen điclopaladi (II), điclobis(triphenylphosphin)paladi (II), bis(tri-(tert-butylphosphin))paladi (0), phenylallylclo[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazol-2-yliđen]paladi (II) và phenylallylclo-[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazoliđinyliđen]paladi (II); chất đồng xúc tác như đồng (I) iođua và đồng (I) oxit; chất xúc tác rođi như tris(triphenylphosphin)rođi (III) clorua; chất xúc tác niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken (0), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Ngoài ra, phối tử có thể được bổ sung khi cần thiết. Các ví dụ về phối tử bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri(tert-butyl)phosphin, 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 4,5'-bis(điphenylphosphino)-9,9'-đimetylxanten. Hàm lượng của phối tử được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (19).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước D-1-2: (3b) + (72) hoặc (73) hoặc (74) -> (3c))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (3), hợp chất (3c) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của hợp chất (3b) với hợp chất (72), (73) hoặc (74) trong dung môi trơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước C-4-8 ở trên.

(Bước D-1-3: (3c) + (76) -> (75))

Hợp chất (75) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (3c) phản ứng với hợp chất (76) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước C-4-5 ở trên.

(Bước D-1-4: (75) -> (3d))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (3), hợp chất (3d) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (75) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic; và axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (75).

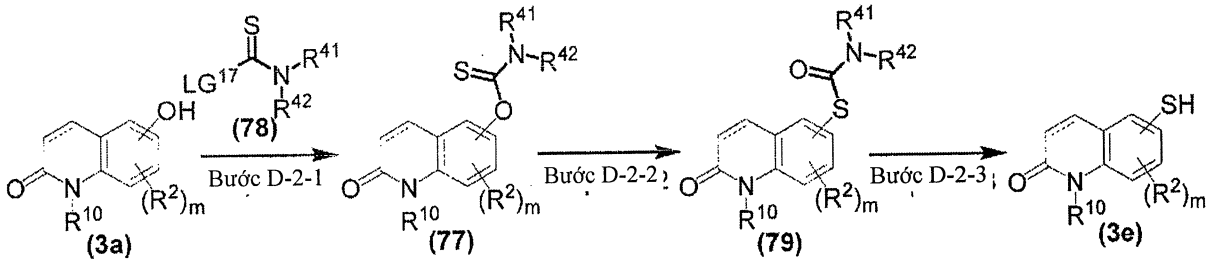
Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, nước, rượu, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ D-2

[Công thức hóa học 53]



trong đó R^{41} và R^{42} mỗi độc lập thể hiện alkyl bậc thấp; LG^{17} thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước D-2-1: (3a) + (78) -> (77))

Hợp chất (77) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (3a) phản ứng với hợp chất (78) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ.

Hàm lượng của hợp chất (78) được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (3a).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (3a).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước D-2-2: (77) -> (79))

Hợp chất (79) có thể thu được bằng cách xử lý nhiệt hợp chất (77) trong dung môi trơ.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, rượu, nước, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là 100 to 300 °C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước D-2-3: (79) -> (3e))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (3), hợp chất (3e) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (79) bằng bazơ sau đó là thủy phân.

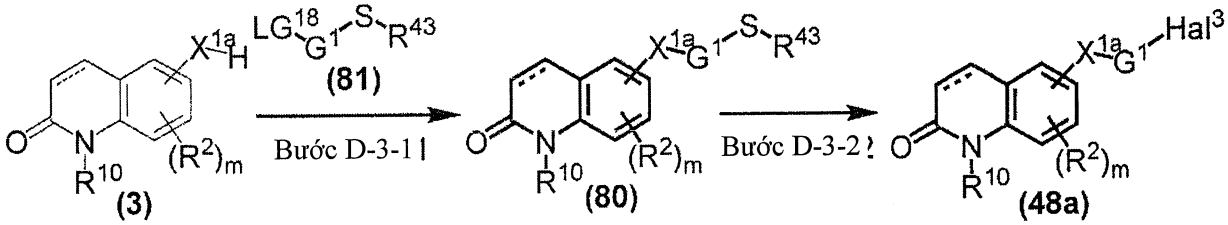
Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba và amit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (79).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, nước, rượu, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ D-3

[Công thức hóa học 54]



trong đó R^{43} thể hiện alkyl bậc thấp; LG^{18} thể hiện nhóm dời chuyển; Hal^3 thể hiện halogen; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước D-3-1: (3) + (81) -> (80))

Hợp chất (80) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (3) phản ứng với hợp chất (81) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện tương tự với bước A-1-1 ở trên.

(Bước D-3-2: (80) -> (48a))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (48), hợp chất (48a) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (80) phản ứng với chất halogen hóa trong dung môi trơ.

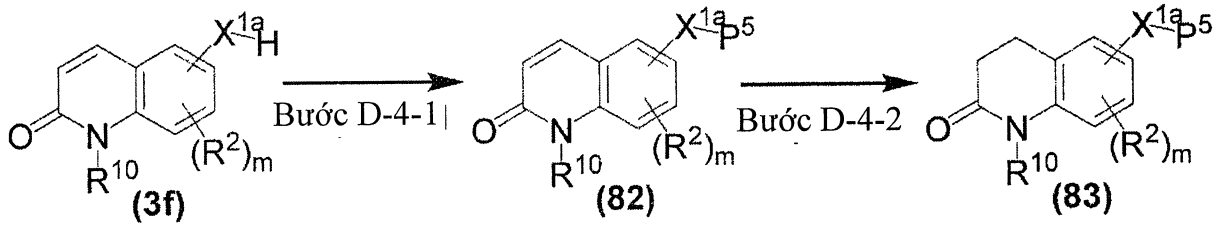
Các ví dụ về chất halogen hóa bao gồm, ví dụ, sulfuryl clorua, sulfuryl florua. Hàm lượng của chất halogen hóa được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol so với hợp chất (80).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Sơ đồ D-4

[Công thức hóa học 55]



trong đó P^5 thể hiện nhóm bảo vệ; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước D-4-1: (3f) -> (82))

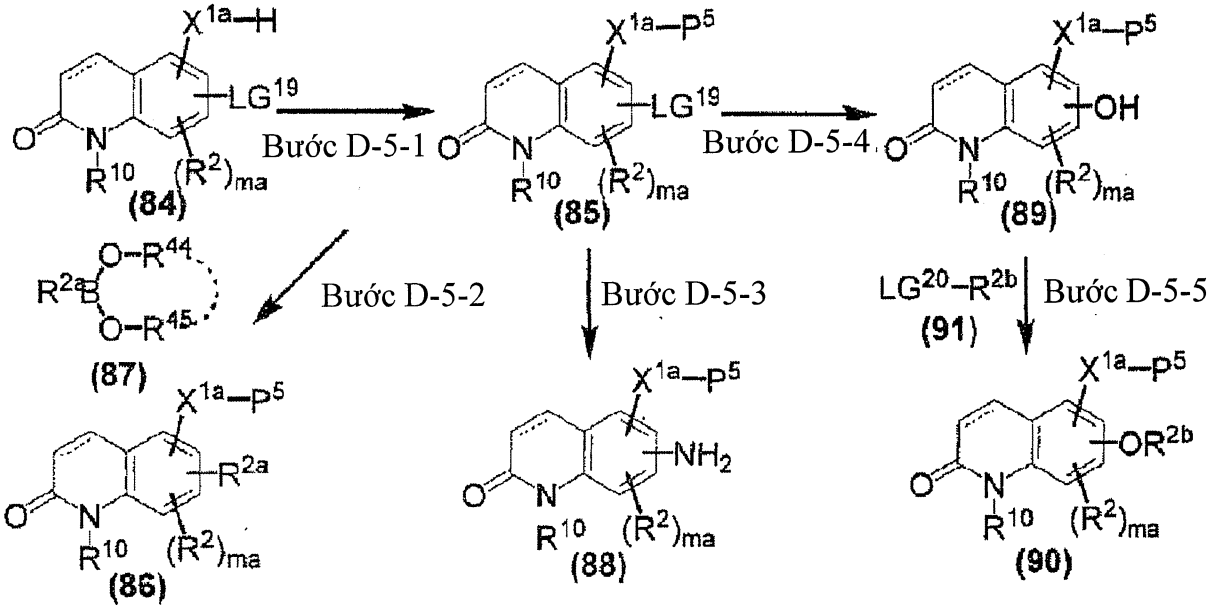
Hợp chất (82) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (3f) vào phản ứng đã biết bất kỳ để đưa nhóm bảo vệ vào.

(Bước D-4-2: (82) -> (83))

Hợp chất (83) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (82) vào phản ứng khử trong dung môi trơ trong sự có mặt của nguồn hyđro và chất xúc tác kim loại. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước A-5-5 ở trên.

Sơ đồ D-5

[Công thức hóa học 56]



trong đó mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập thể hiện alkyl bậc thấp; mỗi R^{44} và R^{45} độc lập thể hiện hyđro hoặc alkyl bậc thấp, hoặc R^{44} và R^{45} có thể kết hợp tạo thành vòng; LG^{19} thể hiện nhóm dời chuyển; mỗi LG^{19} và LG^{20} độc lập thể hiện nhóm dời chuyển; ma là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước D-5-1: (84) -> (85))

Hợp chất (85) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (84) vào phản ứng đã biết để đưa nhóm bảo vệ vào.

(Bước D-5-2: (85) + (87) -> (86))

Hợp chất (86) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (85) phản ứng với hợp chất (87) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Hàm lượng của hợp chất (87) được sử dụng thường là từ 0,1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 0,2 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm, ví dụ, chất xúc tác paladi như paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0), 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen điclopaladi (II), điclobis(triphenylphosphin)paladi (II), bis(tri-(tert-butylphosphin))paladi (0), phenylallylclo[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazol-2-yliđen]paladi (II) và phenylallylclo-[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazoliđinyliđen]paladi (II); chất đồng xúc tác như đồng (I) iođua và đồng (I) oxit; chất xúc tác rođi như tris(triphenylphosphin)rođi (III) clorua; chất xúc tác niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken (0), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Ngoài ra, phối tử có thể được bổ sung khi cần thiết. Các ví dụ về phối tử bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri(tert-butyl)phosphin, 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 4,5'-bis(điphenylphosphino)-9,9'-đimetylxanten. Hàm lượng của phối tử được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước D-5-3: (85) -> (88))

Hợp chất (88) có thể thu được từ hợp chất (85) bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ để đưa amino vào, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (85) phản ứng với benzophenon imin hoặc hexametyliđisilazan trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp sau đó là sự thủy phân của hợp chất thu được. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước D-1-1 ở trên.

(Bước D-5-4: (85) -> (89))

Hợp chất (89) có thể thu được từ hợp chất (85) bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ để đưa hyđroxy vào, ví dụ, cho hợp chất (85) phản ứng với đieste của

axit điboic, mà là $((R^{B1}O)_2B)_2$ trong đó mỗi R^{B1} độc lập thể hiện alkyl bậc thấp, hoặc có thể kết hợp tạo thành vòng (như bis(pinacolato)đibo), hoặc este của axit boic, mà là $B(OR^{B2})_3$ trong đó mỗi R^{B2} độc lập thể hiện hyđro hoặc alkyl bậc thấp, trong dung môi trơ, sau đó là sự thủy phân của hợp chất thu được.

Phản ứng thủy phân có thể được thực hiện bằng cách sử dụng Oxone (tên thương mại đã đăng ký), hyđroxyamin và bazơ.

Hàm lượng của đieste của axit điboic hoặc este của axit boic được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Khi sử dụng đieste của axit điboic, tốt hơn là phản ứng trong sự có mặt của bazơ và chất xúc tác kim loại chuyển tiếp.

Các ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, hyđroxit kim loại kiềm, hyđrua kim loại kiềm, cacbonat kim loại kiềm, carboxylat kim loại kiềm, hyđro cacbonat kim loại kiềm, hyđro phosphat kim loại kiềm, amin thơm, amin bậc ba, amit kim loại và alkoxit kim loại, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều bazơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của bazơ được sử dụng thường là từ 1 đến 10 đương lượng mol, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Các ví dụ về chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bao gồm, ví dụ, chất xúc tác paladi như paladi (II) axetat, paladi (II) clorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0), 1,1-bis(điphenylphosphino)feroxen điclopaladi (II), điclobis(triphenylphosphin)paladi (II), bis(tri-(tert-butylphosphin))paladi (0), phenylallylclo[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazol-2-yliđen]paladi (II) và phenylallylclo-[1,3-bis(điisopropylphenyl)-2-imiđazoliđinyliđen]paladi (II); chất đồng xúc tác như đồng (I) iođua và đồng (I) oxit; chất xúc tác rođi như tris(triphenylphosphin)rođi (III) clorua; chất xúc tác niken như tetrakis(triphenylphosphin)niken (0), và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều chất xúc tác kim loại chuyển tiếp bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của chất xúc tác kim loại chuyển tiếp được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Ngoài ra, phối tử có thể được bổ sung khi cần thiết. Các ví dụ về phối tử bao gồm, ví dụ, triphenylphosphin, tri(tert-butyl)phosphin, 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl, 2-(đixyclohexylphosphino)-2',4',6'-triisopropyl-1,1'-biphenyl, 4,5'-bis(điphenylphosphino)-9,9'-đimetylxanten. Hàm lượng của phối tử được sử dụng thường là từ 0,001 đến 3 đương lượng mol so với hợp chất (85).

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, este, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

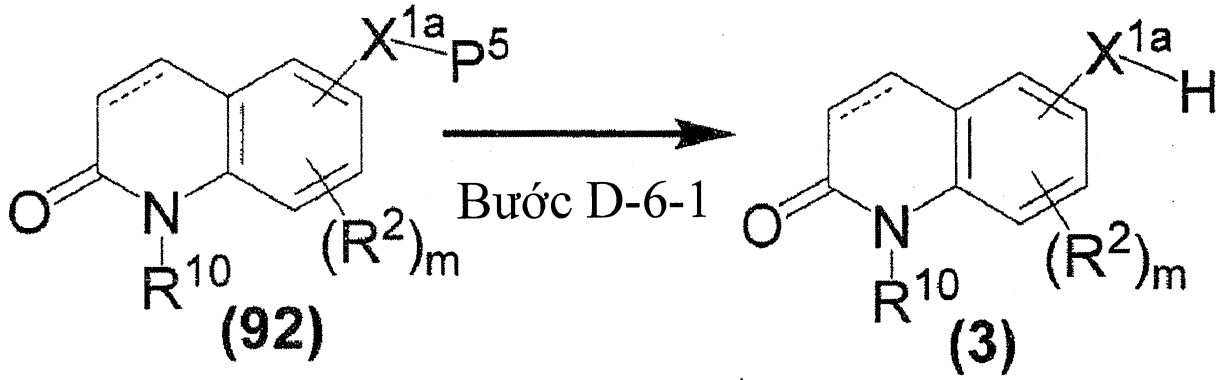
Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

(Bước D-5-5: (89) + (91) -> (90))

Hợp chất (90) có thể thu được, ví dụ, bằng cách cho hợp chất (89) phản ứng với hợp chất (91) trong dung môi trơ trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước C-4-5 ở trên.

Sơ đồ D-6

[Công thức hóa học 57]



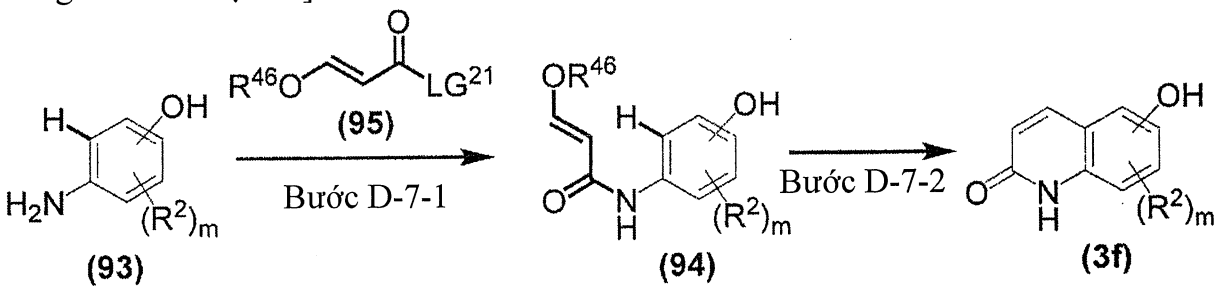
trong đó mỗi ký hiệu như được xác định ở trên.

(Bước D-6-1: (92) -> (3))

Hợp chất (3) có thể thu được bằng cách cho hợp chất (92) vào phản ứng khử bảo vệ đã biết bất kỳ.

Sơ đồ D-7

[Công thức hóa học 58]



trong đó R^{46} thể hiện alkyl bậc thấp; LG^{21} thể hiện nhóm dời chuyển; và các ký hiệu khác như được xác định ở trên.

(Bước D-7-1: (93) + (95) -> (94))

Hợp chất (94) có thể thu được bằng phản ứng ngưng tụ của hợp chất (93) với hợp chất (95) trong dung môi trơ. Phản ứng này có thể được thực hiện trong điều kiện tương tự với bước C-4-8 ở trên.

(Bước D-7-2: (94) -> (3f))

Trong số các hợp chất được thể hiện dưới dạng công thức (3), hợp chất (3f) có thể thu được, ví dụ, bằng cách xử lý hợp chất (94) bằng axit.

Các ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit sulfuric, axit nitric và axit hyđrobromic; và axit hữu cơ như axit axetic, axit trifloaxetic và axit triflometansulfonic, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều axit bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp. Hàm lượng của axit được sử dụng thường là từ 1 đương lượng mol đến lượng dư so với hợp chất (94).

Axit có thể được sử dụng làm dung môi, hoặc dung môi trơ khác có thể được sử dụng.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm, ví dụ, hyđrocacbon, hyđrocacbon đã halogen hóa, ete, nước, rượu, keton, amit, nitril và sulfoxit, và cũng có thể sử dụng hai hoặc nhiều dung môi trơ bất kỳ trong số chúng ở tỷ lệ thích hợp.

Nhiệt độ phản ứng thường là từ -80 đến 150°C. Thời gian phản ứng thường là từ 0,1 đến 200 giờ.

Hợp chất (1) theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp tổng hợp bất kỳ bao gồm các bước tương ứng ở trên hoặc phương pháp giống với các phương pháp đã mô tả ở trên. Ngoài ra, các hợp chất trung gian và các nguyên liệu bắt đầu trong các bước tương ứng có thể được điều chế bằng cách coi như phương pháp tổng hợp bất kỳ bao gồm các bước tương ứng ở trên hoặc phương pháp giống với các phương pháp đã mô tả ở trên, hoặc phương pháp trong Các ví dụ tham khảo và Các ví dụ được bộc lộ trong bản mô tả này hoặc phương pháp giống với các phương pháp được mô tả trong Các ví dụ, và phương pháp đã biết hoặc đã được biết đến công khai vào ngày nộp đơn của đơn sáng chế này. Khi hợp chất trung gian hoặc nguyên liệu bắt đầu có sẵn trên thị trường, hợp chất này có thể được sử dụng như nó vốn có.

Ngoài ra, trong điều chế hợp chất (1), có thể tạo dẫn xuất thêm hợp chất thu được tùy ý bằng cách cho hợp chất vào phản ứng đã biết bất kỳ như các phản ứng alkyl hóa, phản ứng axyl hóa, phản ứng amit hóa, phản ứng este hóa, phản ứng ete, phản ứng halogen hóa, phản ứng hyđroxyl hóa, phản ứng amin hóa, phản ứng ghép nối aryl, phản ứng ngưng tụ như phản ứng kéo dài mạch cacbon, phản ứng cộng, phản ứng thế, phản ứng oxit hóa, phản ứng khử, phản ứng đehyđrat hóa và phản ứng thủy phân ngoài các bước nêu trên.

Nếu cần, nhóm chức trong các nguyên liệu bắt đầu và các hợp chất trung gian cho các bước tương ứng ở trên có thể được bảo vệ bằng nhóm bảo vệ bất kỳ bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ trước khi cho vào phản ứng cụ thể, và sau khi hoàn thành phản ứng cụ thể này, nhóm bảo vệ có thể được khử bảo vệ bằng cách sử dụng phương pháp đã biết bất kỳ.

Mỗi hợp chất trung gian và hợp chất cuối cùng trong các bước tương ứng ở trên có thể được sử dụng trong bước tiếp theo như nó vốn có, hoặc có thể phân lập và tinh chế hợp chất sau khi hoàn thành phản ứng. Ví dụ, khi hợp chất cần được phân lập và được tinh chế, hỗn hợp phản ứng có thể được làm lạnh và được đưa vào quy trình phân

lập sản phẩm phản ứng thô như lọc, ngưng tụ hoặc chiết, và sau đó, sản phẩm phản ứng thô có thể được đưa vào quy trình tinh chế thông thường như sắc ký cột hoặc tái kết tinh để phân lập và tinh chế sản phẩm từ hỗn hợp phản ứng.

Các nguyên liệu bắt đầu, các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng và hợp chất (1) theo sáng chế bao gồm solvat của chúng trong đó dung môi được bổ sung vào hợp chất (ví dụ, hyđrat và etanol solvat v.v.).

Các nguyên liệu bắt đầu, các hợp chất trung gian và các hợp chất cuối cùng và hợp chất (1) theo sáng chế bao gồm chất đồng phân hình học, chất đồng phân lập thể và chất đồng phân quang học của chúng. Các chất đồng phân này có thể được tách bằng phương pháp tách đã biết bất kỳ. Ví dụ, hợp chất triệt quang có thể được tách thành chất đồng phân tinh khiết về mặt lập thể bằng cách sử dụng phương pháp thông thường để phân giải quang học (ví dụ, phân giải quang học bằng sự kết tinh, phân giải trực tiếp bằng sắc ký v.v.). Ngoài ra, có thể điều chế hợp chất có hoạt tính quang học bằng cách sử dụng nguyên liệu bắt đầu có hoạt tính quang học thích hợp.

Các nguyên liệu bắt đầu và các hợp chất cuối cùng trong các bước tương ứng ở trên có thể được sử dụng ở dạng muối thích hợp. Các ví dụ về muối này bao gồm các muối được lấy ví dụ dưới đây làm muối của hợp chất (1) theo sáng chế.

Khi hợp chất thu được trong các bước tương ứng hoặc sản phẩm có trên thị trường ở dạng tự do, có thể chuyển hóa hợp chất thành muối mong muốn bằng cách sử dụng phương pháp đã biết thực chất. Theo cách khác, khi hợp chất thu được trong các bước tương ứng hoặc sản phẩm có trên thị trường ở dạng muối, có thể chuyển hóa hợp chất thành dạng tự do mong muốn hoặc dạng muối khác mong muốn bằng cách sử dụng phương pháp đã biết thực chất.

Hợp chất (1) theo sáng chế bao gồm dạng muối dược dụng của chúng.

Trong số các hợp chất (1) theo sáng chế, hợp chất có một hoặc nhiều nhóm bazơ có thể tạo thành muối với axit dược dụng. Ví dụ về axit bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hyđrocloric, axit hyđrobromic, axit nitric, axit sulfuric, và axit phosphoric, và axit hữu cơ như axit metansulfonic, axit p-toluensulfonic, axit axetic, axit xitric, axit tartaric, axit maleic, axit fumaric, malic axit, và axit lactic.

Trong số các hợp chất (1) theo sáng chế, hợp chất có một hoặc nhiều nhóm axit có thể tạo thành muối với bazơ dược dụng. Ví dụ về bazơ bao gồm, ví dụ, bazơ vô cơ như natri hyđroxit, kali hyđroxit, canxi hyđroxit, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hyđrocacbonat, và kali hyđrocacbonat, và bazơ hữu cơ như metylamin, đietylamin, trimetylamin, trietylamin, etanolamin, đietanolamin, trietanolamin, etylenđiamin, tris(hyđroxymetyl)metylamin, đixyclohexylamin, N,N'-đibenzyletylenđiamin, guaniđin, pyriđin, picolin, và cholin.

Hợp chất (1) theo sáng chế bao gồm hợp chất trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử đồng vị. Ví dụ về nguyên tử đồng vị bao gồm, ví dụ, đơteri (^{2}H), triti (^{3}H), ^{13}C, ^{14}N, và ^{18}O.

Chế phẩm y học/dược phẩm có chứa Hợp chất (1) theo sáng chế làm thành phần hoạt tính được minh họa dưới đây.

Chế phẩm y học là chế phẩm mà Hợp chất (1) theo sáng chế được tạo chế phẩm thành dạng chế phẩm y tế thông thường, mà được điều chế bằng hợp chất (1) theo sáng chế và chất mang dược dụng. Chất mang bao gồm chất pha loãng hoặc tá dược như chất độn, chất tạo khối, chất gắn, chất tăng ẩm, chất phân rã, chất có hoạt tính bề mặt, và chất bôi trơn như thường được sử dụng.

Chế phẩm y học này có thể được chọn từ các dạng khác nhau tùy thuộc vào mục đích điều trị, và ví dụ điển hình về chế phẩm này bao gồm, ví dụ, viên nén, viên tròn, bột, dịch lỏng, huyền phù, nhũ tương, hạt, viên nang, thuốc đạn, và thuốc tiêm (như dịch lỏng và huyền phù).

Chất mang đã biết bất kỳ có thể được sử dụng rộng rãi làm chất mang được sử dụng trong việc điều chế chế phẩm viên nén, và bao gồm, ví dụ, tá dược như lactoza, sucroza, natri clorua, glucoza, ure, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, và xenluloza kết tinh, chất gắn như nước, etanol, propanol, si rô đơn, dung dịch glucoza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetyl xenluloza, sen lắc, metyl xenluloza, kali phosphat, và polyvinylpyroliđon, chất phân rã như tinh bột khô, natri alginat, bột aga, bột laminaran, natri hyđrocacbonat, canxi cacbonat, este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, natri lauryl sulfat, monoglyxerit stearat, và tinh bột, lactoza, chất kìm hãm phân rã như sucroza, stearin, bơ cacao, và dầu đã hyđro hóa, chất tăng cường hấp thụ như amoni bậc bốn, và natri lauryl sulfat, chất làm ẩm như glyxerin và tinh bột, chất hấp thụ như tinh bột, lactoza, cao lanh, bentonit, và silic oxit keo, chất bôi trơn như đá talc được tinh chế, stearat, bột axit boric, và polyetylen glycol.

Viên nén cũng có thể được tạo chế phẩm, nếu cần, dưới dạng viên nén với lớp phủ thông thường bao gồm, ví dụ, viên nén phủ đường,viên nén được bao nang gelatin, viên nén có lớp phủ tan trong ruột, viên nén phủ màng, viên nén kép hoặc viên nén nhiều lớp.

Chất mang đã biết bất kỳ có thể được sử dụng rộng rãi làm chất mang được sử dụng trong điều chế chế phẩm viên tròn, và bao gồm, ví dụ, tá dược như glucoza, lactoza, tinh bột, bơ cacao, dầu thực vật đã hyđro hóa, cao lanh, và đá talc, chất gắn như bột gôm arabic, bột tragacanth, gelatin, và etanol, và chất phân rã như laminaran, và aga.

Chất mang đã biết bất kỳ có thể được sử dụng rộng rãi làm chất mang được sử dụng trong việc điều chế chế phẩm thuốc đạn, và bao gồm, ví dụ, polyetylen glycol, bơ cacao, rượu bậc cao, este của rượu bậc cao, gelatin, và glyxerit bán tổng hợp.

Tốt hơn là trong điều chế thuốc tiêm, dịch lỏng, nhũ tương, và huyền phù được tiệt trùng và đẳng trương với máu. Chất pha loãng đã biết bất kỳ có thể được sử dụng rộng rãi làm chất pha loãng được sử dụng trong điều chế dịch lỏng, nhũ tương, và huyền phù, và bao gồm, ví dụ, nước, etanol, propylen glycol, rượu isostearyl đã etoxyl hóa, rượu isostearyl đã polyoxyl hóa, và este của axit béo polyoxyetylen sorbitan. Trong trường hợp này, chế phẩm y học có thể có chứa lượng đủ của muối, glucoza

hoặc glyxerin điều chế dung dịch đẳng trương, và cũng có thể có chứa chất hòa tan thông thường, chất đệm, chất làm dịu, và chất tương tự cũng như là chất màu, chất bảo quản, chất thơm, chất tạo hương vị, chất làm ngọt, và các sản phẩm dùng làm thuốc khác, nếu cần.

Hàm lượng của Hợp chất (1) theo sáng chế được chứa trong chế phẩm y học không bị hạn chế và có thể tùy ý được điều chỉnh trong phạm vi rộng; tốt hơn là chế phẩm y học thông thường có chứa Hợp chất (1) theo sáng chế với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 70% theo khối lượng.

Phương pháp dùng chế phẩm y học theo sáng chế không bị hạn chế và chế phẩm y học có thể được dùng tùy thuộc vào các dạng liều lượng, tuổi và giới tính khác nhau của bệnh nhân, trạng thái bệnh, và các tình trạng bệnh khác. Ví dụ, viên nén, viên tròn, dịch lỏng, huyền phù, nhũ tương, hạt, và viên nang có thể được dùng qua đường miệng. Thuốc tiêm có thể được dùng trong tĩnh mạch một mình hoặc kết hợp với dịch thay thế thông thường như glucoza và axit amin, và nếu cần, có thể được dùng một mình trong cơ, trong da, dưới da hoặc trong bụng. Thuốc đạn có thể được dùng qua trực tràng.

Hàm lượng liều dùng của chế phẩm y học có thể tùy ý được điều chỉnh tùy thuộc vào chế độ liều lượng, tuổi và giới tính của bệnh nhân, phạm vi của bệnh, và các tình trạng bệnh khác; nó có thể thường được dùng trong khoảng từ 0,01 đến 100 mg/kg, tốt hơn là từ 0,1 đến 50 mg/kg, khối lượng cơ thể mỗi ngày ở đơn liều hoặc đa liều.

Hàm lượng liều dùng có thể thay đổi trên cơ sở các tình trạng bệnh khác nhau, và hàm lượng liều dùng thấp hơn so với hàm lượng nêu trên có thể đủ trong một số trường hợp và có thể cần hàm lượng liều dùng cao hơn so với hàm lượng nêu trên trong các trường hợp khác.

Hợp chất (1) theo sáng chế có hiệu lực đặc biệt cụ thể là chống lại vi khuẩn lao như mycobacteria, bao gồm các chi vi khuẩn lao, và các chi vi khuẩn lao không điển hình, và cũng có hoạt tính tốt chống lại vi khuẩn lao kháng đa thuốc. Điều này không chỉ cho thấy hoạt tính kháng khuẩn in vitro mà còn biểu hiện hoạt tính kháng khuẩn khi dùng qua đường miệng in vivo do sự phân bố ưa thích của nó ở mô phổi mà là cơ quan bị nhiễm chính. Do đó, Hợp chất (1) theo sáng chế hữu dụng để làm chất để chẩn đoán, ngăn ngừa và/hoặc điều trị bệnh lao.

Hợp chất (1) theo sáng chế không gây ra tiêu chảy như đã thấy đối với các chất kháng khuẩn đã biết với phổ rộng đối với các vi khuẩn thông thường như vi khuẩn gram-dương và vi khuẩn gram-âm, và có thể trở thành chất dùng làm thuốc mà cho phép dùng trong thời gian dài.

Hợp chất (1) theo sáng chế hữu hiệu đối với vi khuẩn kí sinh nội bào như vi khuẩn lao có nguồn gốc từ người mà kí sinh ở đại thực bào và trong thử nghiệm diệt khuẩn có hoạt tính diệt khuẩn mạnh hơn ở nồng độ thấp so với các chất chống lao hiện nay. Do đó, có thể mong đợi là tỷ lệ tái phát của bệnh lao sẽ giảm đi, thậm chí cho phép hóa trị liệu trong thời gian ngắn.

Do độ độc thấp hơn so với các thuốc hiện hành, Hợp chất (1) theo sáng chế có thể còn được mong đợi là để sử dụng trong thời gian dài trong việc điều trị bệnh lao tiềm ẩn.

Hợp chất (1) theo sáng chế thể hiện hoạt tính ức chế thấp chống lại enzym chuyển hóa thuốc và khả năng cảm ứng enzym của CYP3A thấp. Do có sự quan ngại giới hạn về tương tác thuốc, có thể mong đợi việc dùng kết hợp với các chất trị liệu khác. Các chất có khả năng dùng kết hợp bao gồm, ví dụ, thuốc kháng lao thứ nhất, thuốc kháng lao thứ hai, chất kháng khuẩn quinolon, chất kháng khuẩn macrolit, chất kháng khuẩn oxazoliđinon, thuốc sufa, thuốc kháng HIV, đelamanit, beđaquilin, hoặc PA-824, Sutezolid hiện đang được phát triển.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được mô tả chi tiết hơn có tham chiếu đến Các ví dụ tham khảo, Các ví dụ và Các ví dụ thử nghiệm. Các ví dụ này không nhằm làm giới hạn sáng chế, và chúng có thể được biến đổi trong phạm vi của sáng chế.

Thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" trong Các ví dụ sau đây thường dùng để chỉ nhiệt độ nằm trong khoảng từ khoảng 10 °C đến khoảng 35 °C. Tỷ lệ của các hỗn hợp dung môi dùng để chỉ tỷ lệ thể tích, trừ khi có chỉ dẫn khác. % dùng để chỉ % theo khối lượng, trừ khi có chỉ dẫn khác.

^{1}HNMR (phổ cộng hưởng từ nhân proton) được xác định ở nhiệt độ trong phòng bằng cách sử dụng NMR biến đổi Fourier (thiết bị bất kỳ trong số Bruker AVANCE 300 (300 M Hz), Bruker AVANCE 500 (500 M Hz), Bruker AVANCE III 400 (400 M Hz) và Bruker AVANCE III 500 (500 M Hz)). Trong sắc ký cột silicagel, khi nó được mô tả là bazơ, silicagel liên kết aminopropylsilan được sử dụng.

Ví dụ tham khảo 1

(2E)-N-(2-Clo-5-hyđroxyphenyl)-3-etoxyprop-2-enamit

Bổ sung từng giọt dung dịch (2E)-3-etoxyprop-2-enoyl clorua (10,9g) trong N,N-đimetylaxetamit (10ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá vào dung dịch 3-amino-4-clophenol (10,35g), pyriđin (6,41ml) trong N,N-đimetylaxetamit (90ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10,7g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,1 Hz), 4,01 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,39 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,68 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,13 (1H, brs), 8,33 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 2

(2E)-3-Etoxy-N-(2-flo-5-hyđroxyphenyl)prop-2-enamit

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 5,36 (1H, d, J = 12,1 Hz), 6,49-6,55 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,9 Hz), 7,22 (1H, brs), 7,67 (1H, d, J = 12,1 Hz), 8,08 (1H, brs), 8,23-8,29 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 3

(2E)-N-(2,3-Điflo-5-metoxyphenyl)-3-etoxyprop-2-enamit

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, t, J = 6,9 Hz), 3,78 (3H, s), 3,97 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,35 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,38-6,46 (1H, m), 7,13 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,82-7,87 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 4

(2E)-N-(2,4-Đibromo-3-flo-5-metoxyphenyl)-3-etoxyprop-2-enamit

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,2 Hz), 3,93 (3H, s), 4,00 (2H, q, J = 7,2 Hz), 5,36 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,47 (1H, s), 7,67 (1H, d, J = 12,0 Hz), 8,19 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 5

8-Flo-5-hyđroxyquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt dung dịch (2E)-3-etoxy-N-(2-flo-5-hyđroxyphenyl)prop-2-enamit (27,0g) trong metanol (135ml) vào dung dịch axit hyđrocloric đặc (270ml) ở nhiệt độ 65 °C, sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 85 °C trong thời gian 30 phút. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19,2g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 6,46 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,7 Hz), 7,21 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 8,8 Hz), 8,02 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,6 Hz), 10,33 (1H, brs), 11,60 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 6

8-Clo-5-hyđroxyquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 5.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 6,47 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,42 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,05 (1H, d, J = 9,8 Hz), 10,68 (1H, s), 10,75 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 7

7,8-Điflo-5-metoxyquinolin-2(1H)-on

Bổ sung (2E)-N-(2,3-điflo-5-metoxyphenyl)-3-etoxyprop-2-enamit (1,66g) vào dung dịch axit sulfuric đặc (17ml) ở nhiệt độ 70-80 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 5 phút. Sau khi bổ sung dung dịch phản ứng vào nước đá, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 3,90 (3H, s), 6,45 (1H, d, J = 9,9 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,0 Hz), 7,97 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 1,5 Hz), 12,00 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 8

6,8-Đibromo-7-flo-5-metoxyquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 7.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 3,91 (3H, s), 6,61 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 10,96-11,10 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 9

7-Flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí hyđro, khuấy huyền phù của 7-flo-5-metoxyquinolin-2(1H)-on (29,0g) và paladi 10 % trên cacbon (10g) trong axit axetic (600ml) ở nhiệt độ 105 °C trong thời gian 2,5 giờ. Lọc nguyên liệu không tan ra và cô dịch lọc. Rửa phần cặn bằng nước và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (25,7g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,62 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,82 (3H, s), 6,15 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz), 6,32 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz), 7,92 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 10

7,8-Điflo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 9.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58-2,64 (2H, m), 2,90-2,96 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,37 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,3 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 11

7-Amino-8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Gia nhiệt hỗn hợp của 7-amino-8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,90g) và hyđro bromua 48 % trong nước (18ml) đến hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và rửa bằng hyđro bromua 48 % trong nước. Khuấy chất rắn thu được trong natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước, và thu gom tinh thể kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,68g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,30-2,36 (2H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 4,90 (2H, brs), 5,90 (1H, d, J = 7,5 Hz), 8,90 (1H, brs), 9,60 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 12

7-Flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 11.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,37-2,42 (2H, m), 2,71 (2H, t, J = 7,5 Hz), 6,14 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 2,4 Hz), 6,23 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,4 Hz), 9,01-11,2 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 13

7,8-Điflo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 11.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,39-2,44 (2H, m), 2,71-2,77 (2H, m), 6,37 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 6,6 Hz), 9,86 (1H, brs), 10,16 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 14

8-Flo-5-hyđroxy-7-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 11.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,11 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,36-2,44 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,2 Hz), 6,28 (1H, d, J = 6,3 Hz), 9,25 (1H, s), 9,77 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 15

8-Clo-7-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 11.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,41-2,50 (2H, m), 2,72-2,82 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 11,1 Hz), 9,48 (1H, brs), 10,22 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 16

7-Flo-5-hyđroxy-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 11.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,99 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,34-2,40 (2H, m), 2,68-2,74 (2H, m), 6,27 (1H, d, J = 11,4 Hz), 9,45 (1H, s), 9,69 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 17

8-Etyl-7-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt dung dịch bo tribromua 1 N trong điclometan (2,02ml) vào dung dịch 8-etyl-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (150mg) trong điclometan (5ml), trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung metanol (1ml) vào dung dịch phản ứng, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (100mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,34-2,39 (2H, m), 2,53-2,57 (2H, m), 2,67-2,73 (2H, m), 6,25 (1H, d, J = 11,7 Hz), 9,50 (1H, s), 9,71 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 18

6,8-Điflo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung flopyriđin triflat (2,27g) vào dung dịch 5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,50g) trong 1,2-đicloetan (10ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu qua đêm. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung nước vào phần cặn, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (38mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,44 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, t, J = 10,7 Hz), 9,57 (1H, brs), 9,97 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 19

8-Clo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 8-clo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (2,00g), 3,4-đihyđro-2H-pyran (2,55g) và pyriđin p-toluensulfonat (0,51g) trong điclometan (40ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rửa dung dịch phản ứng bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,74g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48-1,78 (3H, m), 1,79-2,08 (3H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91-3,13 (2H, m), 3,56-3,67 (1H, m), 3,79-3,90 (1H, m), 5,34-5,45 (1H, m), 6,78 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,38 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 20

8-Flo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 19.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,75 (3H, m), 1,82-1,93 (2H, m), 1,93-2,03 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,96-3,10 (2H, m), 3,58-3,66 (1H, m), 3,82-3,90 (1H, m), 5,35

(1H, t, J = 3,3 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,90 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 21

7-Bromo-8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung đồng (II) bromua (62,1g) vào dung dịch 8-flo-5-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (29,8g) trong metanol/nước (3/1) (900ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, sau đó làm lạnh bằng nước đá để thu gom chất kết tủa trên thiết bị lọc. Bổ sung etyl axetat (1000ml) vào chất kết tủa thu được, và sau khi hồi lưu trong một khoảng thời gian, lọc nguyên liệu không tan ra. Cô dịch lọc và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (21,4g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,67 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 5,1 Hz), 7,71 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 22

7-Amino-8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, gia nhiệt dung dịch benzophenon imin (31,3ml), 7-bromo-8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (21,4g), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (3,65g), natri tert-butoxit (19,5g) và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (1,79g) trong toluen (250ml) đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Lọc dung dịch phản ứng qua Xelit, bổ sung nước (150ml) và axit hyđrocloric 6 N (75ml) vào dịch lọc và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 30 phút. Làm nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào natri hyđroxit trong nước, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (13,0g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,36 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,66 (3H, s), 5,04 (2H, brs), 6,05 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,76 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 23

8-Flo-5-metoxy-7-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch của 7-bromo-8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (50mg), axit metylboic (16,4mg), sản phẩm cộng 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-palađi (II) điclorua điclometan (14,9mg) và trikali phosphat (77mg) trong 1,4-đioxan (2ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 15 giờ. Bổ sung etyl axetat vào dung dịch phản ứng, và lọc nguyên liệu không tan ra. Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan -> điclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (34mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,26 (3H, d, H = 1,8 Hz), 2,55-2,65 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,79 (3H, s), 6,32 (1H, d, J = 5,7 Hz), 8,14 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 24

8-Flo-7-hyđroxy-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung hyđroxylamin hyđroclorua (32,8mg) và natri hyđroxit (24,4mg) vào dung dịch 8-flo-5-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (98mg) trong etanol (7ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 40 °C trong thời gian 72 giờ. Sau khi chưng cất dung môi của dung dịch phản ứng ra, bổ sung amoni clorua bão hòa trong nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,36-2,41 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,69 (3H, s), 6,20 (1H, d, J = 6,6 Hz), 9,72 (1H, brs), 9,90 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 25

8-Flo-5-metoxy-7-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, gia nhiệt dung dịch 8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (50g), bis(pinacolato)đibo (98g), 4,4'-đi-tert-butyl-2,2'-đipyriđyl (5,50g) và đi-μ-methoxobis(1,5-xyclooctađien)điiriđi (I) (6,79g) trong tetrahyđrofuran (900ml) đến hồi lưu trong thời gian 2,5 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, cô dung dịch phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44,5g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (12H, s), 2,57-2,63 (2H, m), 2,94-3,00 (2H, m), 3,84 (3H, s), 6,79 (1H, d, J = 3,9 Hz), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 26

7-Etoxy-8-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung kali cacbonat (0,864g) và etyl iođua (0,505ml) vào dung dịch 8-flo-7-hyđroxy-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,1g) trong N,N-đimetylformamit (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và thu gom chất rắn trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,05g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,77 (3H, s), 4,10 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,43 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 27

7-Etoxy-8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 17.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 6,9 Hz), 2,37-2,42 (2H, m), 2,70-2,74 (2H, m), 3,98 (2H, q, J = 6,9 Hz), 6,20 (1H, d, J = 6,9 Hz), 9,34 (1H, s), 9,82 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 28

8-Bromo-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt brom (2,76ml) vào dung dịch 7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (10g) trong axit axetic (600ml), và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,31g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,42-2,53 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,81 (3H, s), 6,82 (1H, d, J = 11,1 Hz), 9,17 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 29

8-Clo-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, khuấy dung dịch 8-bromo-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (11,3g) và đồng (I) clorua (8,56g) trong N-metyl-2-pyroliđon (300ml) ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 20 giờ. Sau khi để nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót hỗn hợp phản ứng vào dung dịch amoni clorua trong nước 5 %, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,31g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,41-2,53 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,82 (1H, d, J = 11,7 Hz), 9,60 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 30

7-Flo-5-metoxy-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch 8-bromo-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,23g), axit metylboic (0,81g), kali phosphat (2,86g) và sản phẩm cộng 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi (II) điclorua điclometan (0,73g) trong 1,4-đioxan (25ml) ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 1 giờ. Làm nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, cô, và sau đó tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol). Xử lý nguyên liệu thu được bằng than hoạt tính, lọc và cô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (410mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,06 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,54-2,60 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,80 (3H, s), 6,34 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,30-7,40 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 31

7-Flo-5-metoxyquinolin-2(1H)-on

Dưới khí hyđro, khuấy huyền phù của 6,8-đibromo-7-flo-5-metoxyquinolin-2(1H)-on (40,6g), natri hyđroxit (9,13g) và paladi hyđroxit 20 % trên cacbon (4g) trong N,N-đimetylaxetamit (800ml) ở nhiệt độ 45 °C trong thời gian 2 giờ. Lọc nguyên liệu không tan ra bằng cách sử dụng Xelit, rót dịch lọc vào nước và trung hòa bằng axit hyđrocloric 6 N (57,1ml). Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (18,2g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 3,92 (3H, s), 6,37 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,63-6,72 (2H, m), 7,96 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,81 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 32

8-Etenyl-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch 8-bromo-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (100mg), 4,4,5,5-tetrametyl-2-vinyl-1,3,3-đioxaborolan (112mg), natri cacbonat (116mg) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (42,2mg) trong 1,4-đioxan/nước (5/1) (2ml) ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Làm nguội dung dịch phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng, cô, và sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (50mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,61 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,82 (3H, s), 5,56-5,65 (2H, m), 6,36 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,45-6,55 (1H, m), 7,66 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 33

8-Etyl-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, bổ sung paladi 10 % trên cacbon (50mg) vào dung dịch 8-etenyl-7-flo-5-metoxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (200mg) trong axit axetic (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút dưới khí hyđro. Lọc dung dịch phản ứng qua Xelit và chưng cất dung môi của dịch lọc ra. Bổ sung nước vào phần cặn thu được, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (150mg).

^{1}HNMR (CDCl3) δ ppm: 1,13 (3H, t, J = 7,6 Hz), 2,51-2,60 (4H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 3,79 (3H, s), 6,34 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,39 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 34

5-(Benzyloxy)-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 7-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (500mg), kali cacbonat (496mg) và benzyl bromua (0,39ml) trong N,N-đimetylformamit (5ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước lạnh, và

thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, rửa bằng nước, etanol và đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (748mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,62 (2H, m), 2,92-2,97 (2H, m), 5,05 (2H, s), 6,17 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,1 Hz), 6,39 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,1 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,99 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 35

5-(Benzyloxy)-8-bromo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 28.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,61 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,49 (1H, d, J = 10,2 Hz), 7,30-7,45 (5H, m), 7,44 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 36

5-[(3,5-Đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 34.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,28 (6H, s), 2,42-2,49 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 4,99 (2H, s), 6,66 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,9 Hz), 6,95-7,04 (4H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 37

5-[(3,5-Đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-7-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, gia nhiệt dung dịch 5-[(3,5-đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g), bis(pinacolato)đibo (1,27g), 4,4'-đi-tert-butyl-2,2'-đipyriđyl (0,07g) và đi-μ-methoxobis(1,5-xyclooctađien)điiriđi (I) (0,09g) trong tetrahyđrofuran (20ml) đến hồi lưu trong thời gian 10 giờ. Sau khi để dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung metanol (20ml) sau đó là Oxone (Nhãn hiệu đã đăng ký) (2,46g) trong nước (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và thu gom tinh thể kết tủa trên thiết bị lọc, sau đó rửa bằng nước, etanol và đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (500mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,28 (6H, s), 2,38-2,43 (2H, m), 2,74-2,79 (2H, m), 4,91 (2H, s), 6,28 (1H, d, J = 7,2 Hz), 6,96 (1H, s), 7,02 (2H, s), 9,72 (1H, s), 9,91 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 38

5-[(3,5-Đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-7-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy hỗn hợp của 5-[(3,5-đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-7-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (100mg), 3,4-đihyđro-2H-pyran (1ml) và axit p-

toluensulfonic (10,9mg) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và chiết bằng natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước và etyl axetat. Chưng cất dung môi của lớp hữu cơ ra, và sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (106 mg, 84 %).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,50-1,90 (6H, m), 2,27 (6H, s), 2,39-2,43 (2H, m), 2,77-2,82 (2H, m), 3,31-3,54 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,95 (2H, s), 5,48 (1H, s),m 6,65 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,95 (1H, s), 7,03 (2H, s), 10,00 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 39

5-(Benzyloxy)-7-flo-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch 5-(benzyloxy)-8-bromo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g), bis(pinacolato)đibo (1,45g), kali axetat (0,84g) và phức hợp 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi (II) điclorua điclometan (0,12g) trong DMSO (10ml) ở nhiệt độ 110 °C trong thời gian 3,5 giờ. Để dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng etyl axetat và nước. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (850mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,31 (12H, s), 2,41-2,50 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 5,18 (2H, s), 6,65 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,33-7,46 (5H, m), 9,19 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 40

5-(Benzyloxy)-7-flo-8-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung Oxone (Nhãn hiệu đã đăng ký) (1,86g) trong nước (6ml) vào dung dịch 5-(benzyloxy)-7-flo-8-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-đioxaborolan-2-yl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (800mg) trong metanol (6ml) trong điều kiện làm lạnh bằng nước và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và rửa bằng nước. Tinh chế tinh thể thô thu được bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (300mg).

^{1}HNMR (CD_3CN) δ ppm: 2,46-2,52 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 5,04 (2H, s), 6,49-6,56 (1H, m), 6,32 (1H, s), 7,34-7,46 (5H, m), 7,80 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 41

5-(Benzyloxy)-7-flo-8-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 38.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,5-2,0 (4H, m), 2,45-2,55 (2H, m), 2,80-2,90 (1H, m), 2,95-3,05 (1H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,90-4,92 (1H, m), 5,00 (2H, s), 6,39 (1H, d, J = 12,3 Hz), 7,40-7,45 (5H, m), 8,18 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 42

8-Flo-5-hyđroxy-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung paladi hyđroxit 20 % trên cacbon (được làm ẩm bằng nước 50 %) (0,2g) vào dung dịch 8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (2,17g) trong etanol/etyl axetat (1:1) (40ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ dưới khí hyđro. Lọc dung dịch phản ứng và chưng cất dung môi của dịch lọc ra. Rửa phần cặn bằng hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,39g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61-2,69 (2H, m), 2,81-2,88 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 5,31 (1H, s), 6,43 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,71-6,78 (3H, m), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 43

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung natri hyđrua 60 % (1,46g) vào dung dịch có khuấy của 8-flo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (8,8g) trong N,N-đimetylformamit (100ml) ở nhiệt độ 0 °C và khuấy ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút. Bổ sung 4-metoxybenzyl clorua (5,40ml) ở nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 5 giờ. Bổ sung amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,7g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56-1,72 (3H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 1,91-2,03 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82-2,98 (2H, m), 3,57-3,63 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,80-3,88 (1H, m), 5,18 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,26 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,27-5,30 (1H, m), 6,73-6,84 (4H, m), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 44

8-Clo-1-(4-metoxybenzyl)-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-2,03 (6H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,67-2,87 (2H, m), 3,54-3,65 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,75-3,88 (1H, m), 5,30-5,44 (3H, m), 6,68-6,76 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03-7,15 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 45

8-Clo-5-hyđroxy-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit p-toluensulfonic pyriđin (5,47g) vào dung dịch 8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (43,7g) trong etanol (450ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước đá, chiết dung dịch bằng etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (33,75 g, định lượng).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,42-2,54 (2H, m), 2,62-2,72 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,26 (2H, brs), 6,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,98-7,05 (3H, m), 9,79 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 46

5-[(3,5-Đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-7-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,67 (4H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,56-2,61 (2H, m), 2,80-2,85 (2H, m), 3,54-3,59 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,84-3,92 (1H, m), 4,87 (2H, s), 5,20 (2H, s), 5,28-5,30 (1H, m), 6,60 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,95-6,99 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 47

2,8-Đicloquinolin-5-ol

Bổ sung từng giọt thionyl clorua (14,52ml) vào dung dịch 8-clo-5-hyđroxyquinolin-2(1H)-on (13,0g) trong N,N-đimetylformamit (150ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Để dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, rót vào nước đá, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và rửa bằng nước. Hòa tan tinh thể thu được trong etyl axetat, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9,8g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 6,97 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,3 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 11,03 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 48

2-Clo-8-floquinolin-5-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 47.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 6,88-6,94 (1H, m), 7,45-7,52 (1H, m), 7,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,47-8,55 (1H, m), 10,74 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 49

2-Clo-8-flo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)quinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 19.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,83 (3H, m), 1,93-2,15 (3H, m), 3,64-3,69 (1H, m), 3,84-3,91 (1H, m), 5,57 (1H, t, J = 3,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,7 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 8,7 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 50

8-Flo-2-metoxyquinolin-5-ol

Bổ sung từng giọt natri metoxit (dung dịch metanol 5M) (5,6ml) vào dung dịch 2-clo-8-flo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)quinolin (2,65g) trong N,N-đimetylformamit (25ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, trung hòa bằng axit axetic, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào metanol (25ml), bổ sung axit hyđrocloric 5 N (2ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước (150ml) và nước (150ml) vào hỗn hợp này, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,61g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,11 (3H, s), 5,38 (1H, brs), 6,60 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,4 Hz), 8,34 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 51

2,8-Điclo-5-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)quinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 19.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72-1,81 (2H, m), 1,93-2,14 (4H, m), 3,63-3,68 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 5,62 (1H, t, J = 3,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,56 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 52

8-Clo-2-metoxyquinolin-5-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 50.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,14 (3H, s), 5,70 (1H, brs), 6,65 (1H, d, J = 8,2 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,2 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 53

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (5,14g) vào dung dịch 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (10,0g) trong N,N-đimetylformamit (100ml) ở nhiệt độ 0 °C, khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, và bổ sung từng giọt 4-metoxybenzyl clorua (16,0ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1,5 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23,2 g, định lượng).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,63 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,92 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 6,88-6,93 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m), 7,27-7,32 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 54

7,8-Điflo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(4-metoxybenzyl)oxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 53.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,63 (2H, m), 2,79-2,85 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,88 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 6,1 Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 6,88-6,93 (2H, m), 7,09-7,15 (2H, m), 7,27-7,31 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 55

7,8-Điflo-5-hyđroxy-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61-2,68 (2H, m), 2,78-2,83 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 5,40-6,20 (1H, tín hiệu rộng), 6,34-6,42 (1H, m), 6,74-6,80 (2H, m), 7,08-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 56

8-Flo-5-[(metylsulfanyl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung từng giọt clometyl metyl sulfua (3,32ml) vào huyền phù của 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (5,0g) và kali cacbonat (5,72g) trong N,N-đimetylformamit (50ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 36 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,95g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,26 (3H, s), 2,60-2,25 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,15 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 9,2 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 57

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(metylsulfanyl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,61-2,67 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,5 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 58

5-(Clometoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt sulfuryl clorua (1,22ml) vào dung dịch 8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(metylsulfanyl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (5,48g) trong điclometan (100ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,3 g, định lượng).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60-2,66 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 5,84 (2H, s), 6,74-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,5 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 59

1-tert-Butyl 4-etyl 4-({[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1,4-đicarboxylat

Dưới khí argon, bổ sung từng giọt lithi điisopropylamit (dung dịch heptan/tetrahyđrofuran/etylbenzen 2 M) (19,7ml) vào dung dịch piperiđin-1,4-dicarboxylic axit 4-etyl 1-tert-butyl (9,75g) trong tetrahyđrofuran (90ml) ở nhiệt độ -70 °C, khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ, bổ sung từng giọt dung dịch 5-(clometoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (5,3g) trong tetrahyđrofuran (50ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ -40 °C trong thời gian 7 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, để phản ứng ấm lên đến nhiệt độ trong phòng, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,31g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,48-1,58 (2H, m), 2,17-2,24 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,76-2,83 (2H, m), 2,83-3,15 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,79-4,04 (4H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,77 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 60

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Bổ sung axit hyđrocloric/etyl axetat 4 N (60ml) vào dung dịch axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1,4-đicarboxylic 4-etyl 1-tert-butyl (6,31g) trong etyl axetat (60ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Chưng cất dung môi ra và bổ sung etyl axetat và nước vào phần cặn, làm cho hỗn hợp phản ứng có tính bazơ bằng natri hyđroxit trong nước, và sau đó chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,37 g, định lượng).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,51-1,59 (2H, m), 1,87 (1H, brs), 2,19-2,27 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 2,74-2,84 (4H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,21 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 61

8-Clo-5-[(metylsulfanyl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 56.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,26 (3H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 5,17 (2H, s), 6,59 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 62

8-Clo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(metylsulfanyl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,21 (3H, s), 2,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 5,12 (2H, s), 5,36 (2H, s), 6,64 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 63

8-Clo-5-(clometoxy)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 58.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,76 (2H, t, J = 6,8 Hz), 3,73 (3H, s), 5,37 (2H, s), 5,85 (2H, s), 6,70-6,73 (2H, m), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 64

Axit 4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1,4-đicarboxylic 4-etyl 1-tert-butyl

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 59.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,46 (9H, s), 1,52 (2H, br), 2,19-2,22 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 6,8 Hz), 2,66-2,69 (2H, m), 3,00 (2H, brs), 3,73 (3H, s), 3,92 (4H, brs), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 65

Etyl 4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,64-1,69 (2H, m), 2,25-2,28 (2H, m), 2,52 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,67-2,70 (2H, m), 2,81-2,86 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 8,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 66

Etyl 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Khuấy dung dịch etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat (5,37g), 2,3,5-triclopyriđin (2,50g) và kali cacbonat (2,37g) trong N-metyl-2-pyroliđon (50ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 ngày. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,17g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74-1,83 (2H, m), 2,32-2,39 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,60-3,68 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 67

Etyl 1-(3,5-điflopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,80 (2H, m), 2,31-2,37 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,1 Hz), 3,05-3,12 (2H, m), 3,69-3,77 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,79 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,92 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 68

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(5-flo-3-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-4-carboxylat

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat (2,69g), 2-clo-5-flo-3-metylpyriđin (1g), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (0,105g), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,178g) và natri tert-butoxit (1,10g) trong toluen (20ml) ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,36g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,77-1,82 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,34-2,37 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,93-2,99 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 7,99 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 69

Etyl 1-(2,4-điclophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 68.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,85 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,84 (4H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 70

Etyl 1-(2,5-điclophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat (300mg), 1,4-điclo-2-iođobenzen (0,103ml), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (11,7mg), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (19,85mg) và xesi cacbonat (415mg) trong toluen (6ml) ở nhiệt độ 110 °C qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết

hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (240mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,11-7,13 (2H, m), 7,26-7,27 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 71

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,74-1,80 (2H, m), 2,35-2,38 (2H, m), 2,60-2,62 (2H, m), 2,80-2,82 (2H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,88-6,91 (2H, m), 7,09-7,13 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 72

Etyl 1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,38-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,78-2,83 (4H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,81-6,85 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 73

Etyl 1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,77-2,84 (4H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,04 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 74

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4,5-triclophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 8,9 Hz), 7,07 (1H, s), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,44 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 75

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,34-2,36 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,01-3,03 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,3 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 6,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 76

Etyl 1-(2,5-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,84 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,88 (4H, m), 3,32-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,56-6,66 (2H, m), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,92-6,97 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 77

Etyl 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 68.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,78 (2H, m), 2,30-2,32 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,13-3,19 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,88 (3H, m), 7,12 (2H, d,J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 78

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,73-1,79 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,08-3,20 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,61 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 79

Etyl 1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat (0,85g), 1-bromo-4-clo-2,5-điflobenzen (0,616g), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (0,033g), 9,9-đimetyl-4,5-bis(điphenylphosphino)xanten (Xantphos) (0,063g) và xesi cacbonat (1,177g) trong toluen (12ml) ở nhiệt độ 110 °C qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (555mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 6,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 80

Etyl 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,88 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 81

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,93 (5H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 82

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,84 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,41-3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,31 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 83

Etyl 1-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,81-1,87 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,91 (4H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,07 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,45-7,46 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 84

Etyl 1-(2,4-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,40 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,75-6,84 (6H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 85

Etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2-flo-4-metylphenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,37-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,85 (4H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,80-6,86 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 86

Etyl 1-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,75-1,81 (2H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,86 (4H, m), 2,95-2,97 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,26-7,28 (1H, m), 7,46 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 87

Etyl 1-(4-bromo-2,5-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,77-1,83 (2H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 7,5 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz),7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 6,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 88

Etyl 1-(2',4'-điclo-2,5-điflobiphenyl-4-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước 2 M (0,651ml) vào dung dịch etyl 1-(4-bromo-2,5-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat (287mg), axit 2,4-điclophenylboronic (108mg) và sản phẩm cộng 1,1'-bis(điphenylphosphino)feroxen-paladi (II) điclorua điclometan (17,7mg) trong 1,2-đimetoxyetan (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 20 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (213mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,40-3,43 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,49 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 89

Etyl 1-(4'-clo-2,2',5-triflobiphenyl-4-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 88.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,80-1,86 (2H, m), 2,39-2,41 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,40-3,42 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,97 (2H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,22 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,77 (3H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,7 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 90

Etyl 4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,79-1,85 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 4,18 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 8,7 Hz),7,05-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 91

Etyl 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,78-1,84 (2H, m), 2,36-2,39 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 2,82-2,87 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,98 (2H, s), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 6,84-6,88 (1H, m),7,02-7,07 (4H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 92

Etyl 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,72-1,79 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,69-2,71 (2H, m), 3,13-3,21 (4H, m), 3,73 (3H, s), 3,99 (2H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 5,37 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70-6,73 (2H, m), 6,84-6,89 (2H, m),7,05-7,08 (2H, m), 7,13 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 93

Axit 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (10,3ml) vào dung dịch etyl 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylat (3,17g) trong metanol/tetrahyđrofuran (1:1) (60ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 5,5 giờ. Chưng cất dung môi ra và bổ sung nước vào phần cặn và axit hyđrocloric 5 N để làm cho phần cặn phản ứng có tính axit, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,15 g, định lượng).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,84 (2H, m), 2,34-2,43 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,79-2,87 (2H, m), 3,09-3,18 (2H, m), 3,61-3,69 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,70-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 94

Axit 1-(3,5-điflopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,80 (2H, m), 2,33-2,40 (2H, m), 2,60 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,13-3,22 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,69-3,78 (2H, m), 3,99 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,70-6,74 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,14 (3H, m), 7,93 (1H, d J = 2,5 Hz), 10,77 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 95

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(5-flo-3-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-2,00 (2H, br), 2,31-2,47 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,10-3,47 (4H, br), 3,73 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,31-7,37 (1H, m), 8,01 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 96

Axit 1-(2,4-điclophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,85 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,91 (4H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 2,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,95-6,97 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,17-7,19 (1H, m), 7,35-7,36 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 97

Axit 1-(2,5-điclophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,86 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,83-2,92 (4H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 98

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-1,85 (2H, br), 2,39-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,81-2,84 (2H, m), 2,98-3,09 (2H, br), 3,50-3,53 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 6,87-6,94 (2H, m), 7,07-7,14 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 99

Axit 1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,86 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,89 (4H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,82-6,86 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 100

Axit 1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,90 (4H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,1 Hz), 6,72-6,74 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 101

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4,5-triclophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,84 (2H, m), 2,41-2,44 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,92 (4H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,50-6,52 (1H, m), 6,73 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,12 (3H, m), 7,44 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 102

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,82 (2H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,03-3,05 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,02 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 6,83-6,91 (2H, m), 7,03 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,3 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 6,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 103

Axit 1-(2,5-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,85 (2H, m), 2,40-2,42 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,91-2,96 (2H, m), 3,34-3,36 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,57-6,62 (1H, m), 6,64-6,70 (1H, m), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,92-6,98 (1H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 104

Axit 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,80 (2H, m), 2,33-2,35 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,81-6,89 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 105

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,80 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,62 (2H, t, J = 8,9 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 106

Axit 1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,83 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,90-2,95 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (3H, s), 3,99 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,77 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 6,9 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 107

Axit 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 6,82-6,89 (2H, m), 7,02-7,06 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 108

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,99 (2H, br), 2,43-2,46 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,82-2,84 (2H, m), 2,96-3,12 (2H, br), 3,31-3,34 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,72-6,73 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,92-7,08 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 109

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,78 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,57-2,60 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 2,92-2,96 (2H, m), 3,38-3,41 (2H, m), 3,68 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,09 (2H, s), 6,73 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,79-6,82 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,44-7,46 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 1,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 110

Axit 1-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,89 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,93-3,04 (2H, br), 3,35-3,38 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,11-7,12 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,62 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 111

Axit 1-(2,4-điflophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,40-2,84 (8H, m), 3,48-3,74 (7H, m), 4,08 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,21 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,84-6,99 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 112

Axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2-flo-4-metylphenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,97 (2H, br), 2,29 (3H, s), 2,40-2,44 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,81-3,05 (4H, m), 3,21-3,39 (2H, br), 3,71 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,72-6,73 (2H, m), 6,82-6,92 (4H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 113

Axit 1-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,97 (2H, m), 2,37-2,39 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,89-2,99 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,74 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,29 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 114

Axit 1-(2',4'-điclo-2,5-điflobiphenyl-4-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,95-2,08 (2H, br), 2,45-2,48 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 3,10-3,24 (2H, br), 3,48-3,50 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 6,73-6,74 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,1 Hz), 6,99-7,08 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 115

Axit 1-(4'-clo-2,2',5-triflobiphenyl-4-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,88 (2H, m), 2,42-2,45 (2H, m), 2,63-2,65 (2H, m), 2,83-2,86 (2H, m), 2,99-3,04 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,72 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,80 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,26-7,32 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 116

Axit 4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 2,41-2,43 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,73 (2H, m), 2,87-2,91 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67-6,68 (2H m), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,04-7,06 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 117

Axit 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,70 (3H, s), 4,01 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,67-6,69 (2H m), 6,86-6,89 (1H, m), 7,02-7,06 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 118

Axit 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,82 (2H, m), 2,32-2,35 (2H, m), 2,51-2,54 (2H, m), 2,70-2,72 (2H, m), 3,14-3,28 (4H, m), 3,72 (3H, s), 4,03 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84-6,90 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 119

Axit 1-(5-flo-3-metylpyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Khuấy dung dịch axit 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-(5-flo-3-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-4-carboxylic (1,33g) và anisol (0,527ml) trong axit trifloaxetic (10ml) ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 3 giờ. Cô dung dịch phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,00g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,75 (2H, m), 2,18-2,21 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,89 (4H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,05-7,52 (1H, m), 8,06-8,07 (1H, m), 10,03 (1H, s), 12,28-13,00 (1H, br).

Ví dụ tham khảo 120

Axit 1-(2,4-điclophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,20-2,23 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,78-2,83 (4H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,02 (1H, s), 12,59-12,79 (1H, br).

Ví dụ tham khảo 121

Axit 1-(2,5-điclophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,79 (2H, m), 2,19-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,86 (4H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,04 (1H, m), 7,09 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,4 Hz), 7,17 (1H, d J = 2,4 Hz), 7,43 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,03 (1H, s), 12,54-12,81 (1H, br).

Ví dụ tham khảo 122

Axit 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,34-2,41 (2H, m), 2,51-2,58 (4H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,72-3,75 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,90-6,96 (1H, m), 7,34-7,35 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 8,57-8,63 (1H, br).

Ví dụ tham khảo 123

Axit 1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,20-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,85 (4H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,05 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz),

7,00-7,04 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,03 (1H, s), 12,60-12,81 (1H, br).

Ví dụ tham khảo 124

Axit 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,15-2,18 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,84 (4H, m), 2,98-3,01 (2H, m), 4,09 (2H, s), 6,64 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,12-7,16 (1H, m), 7,38-7,41 (1H, m), 7,73 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 6,4 Hz), 10,03 (1H, s), 12,58-12,73 (1H, br).

Ví dụ tham khảo 125

Axit 1-(2,5-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,18-2,20 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 4,04 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,71-6,76 (1H, m), 6,86-6,90 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,12-7,17 (1H, m), 10,03 (1H, s), 12,71 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 126

Axit 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-(2,4,5-triclophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,79 (2H, m), 2,18-2,22 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,87 (4H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,37 (1H, s), 7,76 (1H, s), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 127

Axit 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,71 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,11-3,12 (4H, m), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 128

Axit 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,71 (2H, m), 2,14-2,17 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,82 (2H, m), 3,04-3,12 (4H, m), 4,02 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,13 (2H, t, J = 9,3 Hz), 10,03 (1H, s), 12,68 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 129

Axit 1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,78 (2H, m), 2,19-2,21 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,79-2,83 (4H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 4,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,04 (1H, s), 12,69 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 130

Axit 1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,77 (2H, m), 2,17-2,20 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,88 (4H, m), 3,27-3,30 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,57-6,64 (1H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,1 Hz), 10,04 (1H, s), 12,72 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 131

Axit 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,77 (2H, m), 2,18-2,21 (2H, m), 2,43-2,46 (2H, m), 2,80-2,84 (4H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,03 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 10,03 (1H, s), 12,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 133

Axit 1-(3,5-điflopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,75 (2H, m), 2,12-1,19 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,78 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02-3,10 (2H, m), 3,62-3,69 (2H, m), 4,02 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,75-7,81 (1H, m), 8,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,03 (1H, s), 12,72 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 134

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung trietylamin (0,456ml) và điphenylphosphoryl azit (0,705ml) vào huyền phù của axit 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic (1,46g) trong 1,4-đioxan (15ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Chưng cất dung môi ra và bổ sung nước vào phần cặn, và lọc nguyên liệu không tan ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,41g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-2,02 (4H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 3,06 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,17-3,26 (2H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 135

5-{[1-(3,5-Điflopyriđin-2-yl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,92 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,20-3,28 (2H, m), 3,82-3,88 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,11-7,17 (1H, m), 7,49 (1H, brs), 7,95 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 136

8-Flo-5-{[1-(5-flo-3-metylpyriđin-2-yl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,98 (4H, m), 2,29 (3H, s), 2,65-2,68 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz,

3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,7 Hz), 7,51 (1H, brs), 8,02 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 137

5-{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 2,99-3,08 (4H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 138

5-{[1-(2,5-Điclophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,00-3,08 (4H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,17-7,22 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,69 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 139

8-Flo-5-({4-isoxyanato-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,08 (4H, m), 2,61-2,66 (2H, m), 2,94-2,98 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,54-3,57 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,41-6,44 (1H, m), 6,86-7,46 (5H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 140

5-{[1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,89-6,96 (2H, m), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 141

8-Flo-5-({1-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,95 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,05-3,08 (6H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,92-6,96 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,3 Hz), 7,51 (1H, brs), 7,63 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 6,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 142

tert-Butyl (4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl)carbamat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134. Thay vì 1,4-đioxan, tert-butanol được sử dụng làm dung môi.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (9H, s), 1,92-1,98 (2H, m), 2,22-2,24 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,93-3,06 (6H, m), 4,13 (2H, s), 4,46 (1H, brs), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,89-6,93 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,4 Hz), 7,54-7,63 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 143

5-{[1-(2,5-Điflophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,38-3,41 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,61-6,65 (1H, m), 6,69-6,73 (1H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 144

8-Flo-5-{[4-isoxyanato-1-(2,4,5-triclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,97-3,07 (4H, m), 3,28-3,30 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,16 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 145

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,93 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 146

8-Flo-5-{[4-isoxyanato-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,94 (4H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 3,00-3,09 (4H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,63-6,66 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 147

5-{[1-(2,5-Điclo-4-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,00 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,96 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,13 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 148

5-{[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,35-3,37 (2H, m), 3,95 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,6 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,9 Hz), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 149

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,64-2,68 (2H, m), 3,02-3,07 (4H, m), 3,32-3,34 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92-6,95 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 150

8-Flo-5-{[4-isoxyanato-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-1,98 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 2,98-3,03 (2H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,81-6,87 (2H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 151

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl}metoxy)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-1,99 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,94 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,04 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 152

5-({1-[2-Clo-4-(triflometyl)phenyl]-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,01 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,13-7,16 (3H, m), 7,48-7,51 (1H, m), 7,63 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 153

5-{[1-(2,4-Điflophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-1,95 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,94 (2H, m), 2,99-3,05 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,80-6,87 (3H, m), 6,96-7,00 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 154

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-metylphenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-1,96 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 2,98-3,04 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,82-6,93 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 155

5-({1-[4-Clo-2-(triflometyl)phenyl]-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,94 (4H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,91-2,97 (4H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 156

5-{[1-(2',4'-Điclo-2,5-điflobiphenyl-4-yl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,66-2,69 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,45-3,48 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,79 (3H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 6,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,2 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 157

5-{[1-(4'-Clo-2,2',5-triflobiphenyl-4-yl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (4H, m), 2,66-2,68 (2H, m), 2,92-2,95 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,76-6,87 (4H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,28-7,32 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 158

8-Clo-5-{[1-(2,4-điclophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,96 (4H, m), 2,57-2,59 (2H, m), 2,81-2,83 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,93 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,56 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,73 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 159

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-1,97 (4H, m), 2,57-2,59 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,92 (2H, s), 5,39 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,72-6,74 (2H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,05-7,08 (4H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 160

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (4H, m), 2,56-2,59 (2H, m), 2,80-2,83 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,39-3,44 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,91 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,75 (2H, m), 6,86-6,92 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 161

5-{[4-Amino-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit axetic (4ml) và axit hyđrocloric 2 N (3,2ml) vào 8-flo-5-{[4-isoxyanato-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (364mg), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri hyđroxit trong nước vào dung dịch phản ứng để làm cho phần cặn phản ứng có tính bazơ, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối và làm khô trên magie sulfat khan. Chưng cất dung môi ra và tinh chế

phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (305mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,06-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,80-6,94 (3H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 162

5-({4-Amino-1-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,71 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,65-2,67 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,73-3,75 (5H, m), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,13-7,15 (3H, m), 7,45-7,48 (1H, m), 7,61 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 163

5-({4-Amino-1-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,19-3,24 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, t, 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 164

5-{[4-Amino-1-(2,4-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,06-3,15 (4H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,86 (5H, m), 6,94-6,99 (1H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 165

5-{[4-Amino-1-(2-flo-4-metylphenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,64-2,67 (2H, m), 2,88-2,91 (2H, m), 3,05-3,19 (4H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,81-6,92 (4H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 166

5-({4-Amino-1-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 1,88-1,93 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,86-2,91 (4H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,2 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,47-7,49 (1H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 167

5-{[4-Amino-1-(2',4'-điclo-2,5-điflobiphenyl-4-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 3,73 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,8 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,50 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 168

5-{[4-Amino-1-(4'-clo-2,2',5-triflobiphenyl-4-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 3,17-3,22 (2H, m), 3,30-3,32 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,86 (4H, m), 7,04 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,9 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,29-7,32 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 169

5-{[4-Amino-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,56-2,58 (2H, m), 2,77-2,79 (2H, m), 3,06-3,14 (4H, m), 3,74 (3H, s), 3,76 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,73 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 170

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,08-3,13 (2H, m), 3,16-3,20 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,74 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 6,90-6,94 (1H, m), 7,03-7,09 (4H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 171

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,63 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,55-2,58 (2H, m), 2,76-2,79 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,38 (2H, s), 6,58 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,72-6,74 (2H, m), 6,85-6,90 (2H, m), 7,08 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 172

Axit 1-(tert-butoxycacbonyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,47 (11H, m), 2,11-2,13 (2H, m), 2,53-2,56 (2H, m), 2,76-2,78 (2H, m), 3,02 (2H, brs), 3,69 (3H, s), 3,84 (4H, brs), 5,17 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 2,7 Hz), 6,70-6,77 (3H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 173

tert-Butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-isoxyanatopiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 1,81-1,83 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,89-2,91 (2H, m), 2,99-3,14 (2H, br), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 3,95-4,19

(2H, br), 5,23 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 174

5-[(4-Aminopiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy hỗn hợp của tert-butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-isoxyanatopiperiđin-1-carboxylat (1,18g), axit axetic (10ml) và axit hyđrocloric 2 N (10ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung nước vào phần cặn, và làm cho hỗn hợp phản ứng có tính bazơ bằng natri hyđroxit trong nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan. Chưng cất dung môi ra, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (683mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50-1,53 (2H, m), 1,69-1,77 (2H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,87-2,92 (4H, m), 2,98-3,03 (2H, br), 3,67 (2H, s), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 175

5-{[4-Amino-1-(2-clo-4-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,64-2,67 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,02-3,10 (4H, m), 3,74-3,74 (5H, m), 5,24 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,92-6,96 (1H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,12-7,14 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 176

Etyl 1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,91-2,07 (4H, m), 2,04-2,46 (1H, m), 2,66-2,71 (2H, m), 3,30-3,33 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 177

Etyl 1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-2,05 (4H, m), 2,39-2,45 (1H, m), 2,69-2,75 (2H, m), 3,36-3,39 (2H, m), 4,16 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 7,01-7,05 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 178

8-Flo-2-metoxy-5-[(metylsulfanyl)metoxy]quinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 56.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29 (3H, s), 4,11 (3H, s), 5,29 (2H, s), 6,71 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,4 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 8,39 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 179

8-Clo-2-metoxy-5-[(metylsulfanyl)metoxy]quinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 56.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29 (3H, s), 4,14 (3H, s), 5,30 (2H, s), 6,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 180

Etyl 1-(2,4-điclophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 59.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-1,94 (2H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18-7,24 (2H, m), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 181

Etyl 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 59.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,87-2,93 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 4,10 (3H, s), 4,14 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,6 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 182

Etyl 4-{[(8-clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,89-1,94 (2H, m), 2,48-2,50 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 183

Etyl 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 79.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,87-1,93 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,88-2,93 (2H, m), 3,30-3,34 (2H, m), 4,13 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 7,03-7,07 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 184

Axit 1-(2,4-điclophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,80-1,86 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,88-2,86 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 4,00 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,90 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,3 Hz), 7,11 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 8,7 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,31 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,5 Hz), 12,77 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 185

Axit 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-1,95 (2H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,90-2,94 (2H, m), 3,31-3,33 (2H, m), 4,09 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,55 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,2 Hz), 6,78 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,84-6,87 (1H, m), 7,03-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 8,7 Hz), 8,22 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 186

Axit 4-{[(8-clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,81-1,86 (2H, m), 2,29-2,32 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,28 (2H, s), 6,98 (1H, dd, J = 8,6 Hz), 7,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,79 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 187

Axit 1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 93.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,80-1,85 (2H, m), 2,28-2,30 (2H, m), 2,84-2,88 (2H, m), 3,26-3,30 (2H, m), 4,04 (3H, s), 4,25 (2H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,07-7,18 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,4 Hz), 7,76 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,34 (1H, d, J = 9,0 Hz), 12,80 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 188

5-{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-2-metoxyquinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,03-2,08 (4H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 7,39 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 189

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-2-metoxyquinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,99-2,07 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 4,09 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,61 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 8,41 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 190

8-Clo-5-{[1-(2,4-điclophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-2-metoxyquinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,00-2,08 (4H, m), 3,03-3,08 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 4,12 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,97 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 191

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-2-metoxyquinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 134.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,99-2,07 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,35-3,38 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,06-7,09 (2H, m), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,44 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 192

4-{[(8-Clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-amin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (2H, brs), 1,76-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,10-3,18 (4H, m), 3,94 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,69 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 8,42 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 193

1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-amin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (2H, brs), 1,75-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,92 (2H, s), 4,15 (3H, s), 6,68 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 194

1-(2,4-Điclophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-amin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (2H, brs), 1,75-1,78 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 3,09-3,18 (4H, m), 3,93 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,63 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,3 Hz), 6,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,19-7,26 (2H, m), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 195

1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-amin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 161.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (2H, brs), 1,75-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,91 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,62 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,4 Hz), 6,93-6,96 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,23 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,6 Hz), 8,39 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 196

8-(2,5-Điclo-4-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Bổ sung 1-bromo-2,5-điclo-4-flobenzen (1,00g), natri tert-butoxit (0,473g), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0,038g), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,077g), 1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (0,590ml) và toluen (3ml) vào ống phản ứng vi sóng. Bịt kín ống này, và sau đó chiếu vi sóng ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (845mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,05 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 7,07 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 197

8-(4-Clo-2-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,14 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,88 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01-7,05 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 198

8-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,09 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,00 (4H, s), 6,84 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 199

8-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,23 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,83-6,89 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 200

8-(2-Clo-6-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,24 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 6,91-6,95 (2H, m), 7,13-7,16 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 201

8-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,15 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,00 (4H, s), 6,73 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 202

8-(2-Clo-5-nitrophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Dưới khí nitơ, bổ sung toluen (24ml) vào hỗn hợp của 3-bromo-4-clonitrobenzen (3,05g), natri tert-butoxit (1,49g), tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0,118g), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,241g), và 1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (1,86ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90-110 °C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (346mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,20 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,02 (4H, s), 7,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,91 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 203

8-(2,4-Điclo-6-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,86 (4H, m), 2,31 (3H, s), 2,93-2,97 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 3,99-4,02 (4H, m), 7,05 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 204

8-[2-Clo-5-(triflometoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 6,82 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 205

8-(4-Clo-3-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Dưới khí nitơ, bổ sung toluen (24ml) vào hỗn hợp của 5-bromo-2-clotoluen (2,19ml), natri tert-butoxit (1,85g), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0,147g), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,300g) và 1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (2,31ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,28g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,32 (3H, s), 3,28 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,70 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 206

Etyl 2-clo-5-(1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)benzoat

Dưới khí nitơ, bổ sung toluen (24ml) vào hỗn hợp của etyl 5-bromo-2-clobenzoat (2,12ml), xesi cacbonat (12,2g), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0,114g), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (0,233g) và 1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (1,79ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (852mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,33 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,39 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,5 Hz), 7,27 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 207

8-(4-Etoxy-2-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Bổ sung 1-bromo-4-etoxy-2-flobenzen (758mg), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (31,7mg), 2',4',6'-triisopropyl-2-(đixyclohexylphosphino)-1,1'-biphenyl (X-PHOS) (39,6mg), natri tert-butoxit (499mg) và 1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (0,50ml) vào bình hình quả cà tím, sục bình bằng nitơ, và sau đó bổ sung toluen (3,8ml) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung

dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (310mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,97 (2H, q, J = 7,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,59 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 208

8-[2-Clo-4-(propan-2-yl)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Bổ sung N-closucxinimit (451mg) vào dung dịch 8-[4-(propan-2-yl)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (803mg) trong N,N-đimetylformamit (6,5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (726mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,83 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 209

8-(2-Flo-4-propoxyphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 207.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,74-1,81 (2H, m), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,85 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 210

8-(2-Clo-4-etylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,57 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 211

8-(2-Clo-4-propylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,50 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 212

8-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,21 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,98 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 2,0 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 1,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 213

8-(4-Butoxy-2-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 207.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,43-1,51 (2H, m), 1,71-1,76 (2H, m), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,89 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,59 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 214

8-[2-Flo-4-(propan-2-yloxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 207.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,58 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 215

8-[2-Clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 7,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,07-7,09 (1H, m), 7,26 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 216

8-[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 207.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,16 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,92-6,97 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 217

8-(2-Flo-4-metoxyphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 207.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,76 (3H, s), 4,00 (4H, s), 6,60 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 218

8-[2,4-Điclo-5-(triflometoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,92 (4H, m), 3,09-3,12 (4H, m), 4,01 (4H, s), 6,98 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,46 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 219

8-[2-Flo-5-(triflometoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,19 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,75-6,80 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 220

8-[4-(Benzyloxy)-2-flophenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 5,00 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 221

8-[2-Flo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,44 (3H, s), 3,71-3,73 (2H, m), 3,99 (4H, s), 4,05-4,07 (2H, m), 6,63 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 222

8-(2-Bromo-5-etoxy-4-nitrophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 207.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,49 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,92 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,22 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,02 (4H, s), 4,15 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,61 (1H, s), 8,18 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 223

8-[4-Clo-2-flo-5-(triflometoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,89 (4H, m), 3,15-3,18 (4H, m), 4,01 (4H, s), 6,87 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 224

8-(4-Etoxy-2,5-điflophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,07 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,5 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 225

8-[4-(Etoxymetyl)-2-flophenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,16 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,52 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,00 (4H, s), 4,41 (2H, s), 6,93 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,00-7,05 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 226

8-(2,6-Điflo-4-metoxyphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,18 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,99 (4H, s), 6,38-6,44 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 227

2-[4-(1,4-Đioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-2,5-điflophenoxy]-N,N-đimetyletanamin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,33 (6H, s), 2,72 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,06 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,72-6,78 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 228

8-(2-Flo-6-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,84 (4H, m), 2,32 (3H, s), 3,14 (4H, brs), 4,00 (4H, s), 6,81-6,88 (1H, m), 6,93-6,98 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 229

8-(4-Etoxy-2,3,5,6-tetraflophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,84 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,26 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 230

8-{2-Flo-4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,39 (3H, s), 3,56-3,58 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,83 (2H, t, J = 5,0 Hz), 3,99 (4H, s), 4,08 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 231

8-(4-Clo-2-flo-5-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,29 (3H, s), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,80 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 232

8-(4-Etoxy-2-flo-5-metoxyphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,11 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,83 (3H, s), 4,00 (4H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,65 (1H, d, J = 13,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 233

8-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,17 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,94 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,99 (4H, s), 6,36-6,42 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 234

8-[2-Flo-4-(2-floetoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,12-4,19 (2H, m), 4,67-4,78 (2H, m), 6,63 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 235

2-[4-(1,4-Đioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)-3-flophenoxy]-N,N-đimetyletanamin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,32 (6H, s), 2,70 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,08 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 4,00 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 236

8-[2-Flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,10 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,29 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,65 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 237

8-(1-Benzofuran-5-yl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,27 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,01 (4H, s), 6,68 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 238

6-(1,4-Đioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-yl)quinoxalin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,57 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,02 (4H, s), 7,30 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,0 Hz), 7,92 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,68 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 239

8-[4-(Điflometoxy)-2-flophenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 206.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,13 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,43 (1H, t, J = 74,0 Hz), 6,78-6,88 (2H, m), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 240

8-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 206.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,23 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,44 (1H, t, J = 73,0 Hz), 6,64-6,70 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 241

8-[2-Clo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 208.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,45 (3H, s), 3,09 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 242

8-[4-(Etylsulfanyl)-2,6-điflophenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 196.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 2,89 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,24 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,99 (4H, s), 6,77-6,83 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 243

8-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,19 (4H, t, J = 5,5 Hz), 4,00 (4H, s), 4,27 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,45-6,50 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 244

1-(2,5-Điclo-4-flophenyl)piperiđin-4-on

Bổ sung axit hyđrocloric 5 N (10ml) vào dung dịch 8-(2,5-điclo-4-flophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (845mg) trong axeton (20ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Cô dung dịch phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (556mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,29 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 245

1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,65 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 246

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,46 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,89-6,95 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 247

1-(2-Clo-6-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,46 (4H, dt, J = 1,5 Hz, 6,0 Hz), 6,92-7,04 (2H, m), 7,20-7,22 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 248

1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 249

1-[2-Clo-5-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,66 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,36 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,41 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 250

1-(2-Clo-5-nitrophenyl)piperiđin-4-on

Bổ sung axit hyđrocloric 5 N (2ml) vào dung dịch 8-(2-clo-5-nitrophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (346mg) trong tetrahyđrofuran (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 13 giờ. Cô dung dịch phản ứng, trung hòa bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (229mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,69 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,43 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,90 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 251

1-(4-Clo-3-metylphenyl)piperiđin-4-on

Bổ sung axit hyđrocloric 5 N (23ml) vào dung dịch 8-(4-clo-3-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (2,26g) trong tetrahyđrofuran (46ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ, sau đó ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 3 giờ. Cô dung dịch phản ứng, trung hòa bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm

khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,58g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,35 (3H, s), 2,55 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,56 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,83 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 252

Etyl 2-clo-5-(4-oxopiperiđin-1-yl)benzoat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 250.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,41 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,33 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 253

1-[2-Clo-4-(propan-2-yl)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,86 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 254

1-(2,4-Điclo-6-metylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,37 (3H, s), 2,53-2,63 (4H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 3,59-3,64 (2H, m), 7,10-7,12 (1H, m), 7,21 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 255

1-(4-Etoxy-2-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 256

1-(2-Flo-4-propoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,03 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,76-1,83 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,87 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 257

1-(2-Clo-4-etylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,59 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 258

1-(2-Clo-4-propylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 2,52 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 259

1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,43 (4H, dt, J = 1,0 Hz, 6,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 260

1-(4-Butoxy-2-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,52 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,62 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 261

1-[2-Flo-4-(propan-2-yloxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,45 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 262

1-[2-Clo-4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,65 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 263

1-[2,4-Điclo-5-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,65 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,53 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 264

1-[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,96-7,02 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 265

1-(2-Flo-4-metoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,77 (3H, s), 6,63 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 266

1-[4-(Benzyloxy)-2-flophenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 5,02 (2H, s), 6,70 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,32-7,36 (1H, m), 7,37-7,43 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 267

1-[2-Flo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,45 (3H, s), 3,73-3,74 (2H, m), 4,06-4,08 (2H, m), 6,66 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 268

1-[4-Clo-2-flo-5-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,42 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,91 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 269

1-(2-Bromo-5-etoxy-4-nitrophenyl)piperiđin-4-on

Bổ sung axit hyđrocloric 2 N (54ml) vào dung dịch 8-(2-bromo-5-etoxy-4-nitrophenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (2,70g) trong tetrahyđrofuran (54ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 64 giờ, sau đó ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 6 giờ. Bổ sung axeton (80ml) và axit hyđrocloric 5 N (40ml) vào hỗn hợp phản ứng, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Cô dung dịch phản ứng, trung hòa bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (662mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,69 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,44 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,17 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,63 (1H, s), 8,21 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 270

1-(4-Etoxy-2,5-điflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 271

1-[4-(Etoxymetyl)-2-flophenyl]piperiđin-4-on

Bổ sung axit oxalic (1,81g) vào dung dịch 8-[4-(etoxymetyl)-2-flophenyl]-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (1,19g) trong etanol/nước (12-1,2ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, trung hòa hỗn hợp này bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (756mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,43 (2H, s), 6,95 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 272

1-(2,6-Điflo-4-metoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,76 (3H, s), 6,42-6,48 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 273

1-{4-[2-(Đimetylamino)etoxy]-2,5-điflophenyl}piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,34 (6H, s), 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,74 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,74-6,81 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 274

1-(4-Etoxy-2,3,5,6-tetraflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,59 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,48 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,23 (2H, q, J = 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 275

1-(4-Clo-2-flo-6-metylphenyl)piperiđin-4-on

Bổ sung N-closucxinimit (2,57g) vào dung dịch 8-(2-flo-6-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan (3,46g) trong N,N-đimetylformamit (28ml), và khuấy hỗn

hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 77 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được hỗn hợp của 8-(2-flo-6-metylphenyl)-1,4-đioxa-8-azaspiro[4.5]đecan và hợp chất nêu ở đề mục này (1,9g). Bổ sung tetrahyđrofuran (40ml) và axit hyđrocloric 2 N (20 l) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 13 giờ, sau đó ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 6 giờ. Cô dung dịch phản ứng và trung hòa bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (307mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,38 (3H, s), 2,53-2,59 (4H, m), 3,32-3,37 (4H, m), 6,92 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz), 7,00-7,02 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 276

1-{2-Flo-4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,84 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,10 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,64 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 277

1-(4-Clo-2-flo-5-metylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31 (3H, s), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 278

1-(4-Etoxy-2-flo-5-metoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,85 (3H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 13,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 279

1-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,57 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,96 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,40-6,46 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 280

1-[2-Flo-4-(2-floetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,14-4,21 (2H, m), 4,68-4,79 (2H, m), 6,66 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 281

1-{4-[2-(Đimetylamino)etoxy]-2-flophenyl}piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,33 (6H, s), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,71 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,01 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 282

1-[2-Flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,31 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,68 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 283

1-(Quinoxalin-6-yl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 271.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,84 (4H, t, J = 6,0 Hz), 7,36 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,0 Hz), 8,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,63 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,72 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 284

1-(1-Benzofuran-5-yl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,54 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 0,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 0,5 Hz), 7,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 285

1-[4-(Điflometoxy)-2-flophenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,46 (1H, t, J = 73,5 Hz), 6,88 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 286

1-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 244.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,45 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,47 (1H, t, J = 72,5 Hz), 6,70-6,76 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 287

1-[2-Clo-4-(metylsulfanyl)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 271.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,47 (3H, s), 2,64 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,31 (4H, t, J = 6,00 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 288

1-[4-(Etylsulfanyl)-2,6-điflophenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 271.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,33 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,58 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,92 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,45 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,80-6,86 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 289

1-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,30 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,49-6,55 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 290

1-Bromo-4-etoxy-2-flo-5-nitrobenzen

Bổ sung etyl iođua (2,29ml) vào huyền phù của 4-bromo-5-flo-2-nitrophenol (5,14g) và kali cacbonat (6,02g) trong axetonitril (100ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,73g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 8,14 (1H, d, J = 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 291

4-Bromo-2,5-điflophenyl etyl ete

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 290.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (3H, t, J = 7,0 Hz), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,0 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 292

1-Bromo-4-(etoxymetyl)-2-flobenzen

Bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,282g) vào dung dịch (4-bromo-3-flophenyl)metanol (2,19g) trong N,N-đimetylformamit (22ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Sau đó bổ sung etyl iođua (1,12ml) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri hyđroxit trong nước 5 N và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,28g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,54 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,45 (2H, s), 7,00 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 1,5 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 293

2-(4-Bromo-2,5-điflophenoxy)-N,N-đimetyletanamin

Bổ sung natri iođua (4,14g) và 2-clo-N,N-đimetyletylamin hyđroclorua (3,98g) vào huyền phù của 4-bromo-2,5-điflophenol (4,44g) và kali cacbonat (9,69g) trong

axetonitril (90ml), và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri hyđroxit trong nước 5 N và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,11g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,39 (6H, s), 2,83 (2H, t, J = 5,5 Hz), 4,13 (2H, t, J = 5,5 Hz), 6,75-6,80 (1H, m), 7,21-7,27 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 294

1-Bromo-4-etoxy-2-flo-5-metoxybenzen

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 290.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,84 (3H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,96 (1H, d, J = 6,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 295

4-Bromo-3,5-điflophenyl etyl ete

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 290.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,50-6,54 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 296

4-Bromo-3,5-điflophenyl etyl sulfua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 290.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, q, J = 7,5 Hz), 6,84-6,87 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 297

4-Bromo-3,5-điflophenyl 2,2,2-trifloetyl ete

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 290.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,33 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,59-6,62 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 298

4-Clo-2-flo-5-(2-floetoxy)anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,73 (2H, brs), 4,15-4,23 (2H, m), 4,69-4,81 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 299

4-Clo-2-flo-5-(2,2,2-trifloetoxy)anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 290.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,78 (2H, brs), 4,32 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,46 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 300

4-Clo-5-[2-(đimetylamino)etoxy]-2-floanilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,36 (6H, s), 2,76 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,72 (2H, brs), 4,03 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,39 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 301

4-Clo-5-[(4-clobenzyl)oxy]-2-floanilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,70 (2H, brs), 5,02 (2H, s), 6,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,34-7,39 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 302

4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,47 (3H, s), 3,72 (2H, brs), 3,76 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,09 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,42 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 10,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 303

4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etoxy]anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,73 (2H, brs), 4,26-4,31 (4H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90-6,92 (2H, m), 6,96-7,01 (2H, m), 7,02 (1H, d, J = 10,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 304

4-Clo-2-flo-5-propylanilin

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch 1-bromo-2-clo-4-flo-5-nitrobenzen (1,40g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,318g), natri cacbonat (1,75g) và axit trans-propenylboronic (0,945g) trong 1,4-đioxan-nước (30-6ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được (E)-4-clo-2-flo-5-(1-propenyl)anilin. Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch của hợp chất thu được trong etanol (14ml) vào platin trên cacbon (được làm ẩm bằng nước 56 %) (140mg) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ dưới khí hyđro. Lọc dung dịch phản ứng bằng Xelit, rửa thiết bị lọc bằng etanol, và chưng cất dung môi của dịch lọc ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (405mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,55-1,63 (2H, m), 2,56 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,64 (2H, brs), 6,61 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 11,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 305

1-Clo-2-etenyl-5-flo-4-nitrobenzen

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch 1-bromo-2-clo-4-flo-5-nitrobenzen (4,14g), tetrakis(triphenylphosphin)paladi (0) (0,941g), natri cacbonat (5,18g) và pinacol este của axit vinylboic (5,95ml) trong 1,4-đioxan-nước (80-16ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,20g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 5,57 (1H, d, J = 11,0 Hz), 5,85 (1H, d, J = 17,0 Hz), 7,00 (1H, J = 17,0 Hz, 11,0 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 10,0 Hz), 8,28 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 306

4-Clo-5-etyl-2-floanilin

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch 1-clo-2-etenyl-5-flo-4-nitrobenzen (1,49g) trong etanol vào huyền phù của platin trên cacbon (được làm ẩm bằng nước 56 %) (150mg) trong etanol, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ dưới khí hyđro. Lọc dung dịch phản ứng bằng Xelit, rửa dịch lọc bằng etanol, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (929mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,65 (2H, brs), 6,63 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,98 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 307

2-(2-Clo-4-flo-5-nitrophenyl)etanol

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch phức hợp boran-tetrahyđrofuran 1 M (18,3ml) vào dung dịch 1-clo-2-etenyl-5-flo-4-nitrobenzen (3,69g) trong tetrahyđrofuran (70ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 giờ. Bổ sung natri hyđroxit trong nước 10 % (0,925g) và nước hyđro peroxit 30 % (2,26ml) vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 14 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,08g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,51 (1H, t, J = 5,0 Hz), 3,05 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,93-3,96 (2H, m), 7,36 (1H, J = 10,0 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 308

5-Etoxy-2,4-đifloanilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 3,54 (2H, brs), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,80 (1H, t, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 309

4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etyl]anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 306.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,08 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,70 (2H, brs), 4,10 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,83 (2H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,96 (2H, t, J = 9,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 310

4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetyl)anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 292.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,88 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,36 (3H, s), 3,56 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,67 (2H, brs), 6,68 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 311

1-Clo-5-flo-2-[2-(4-flophenoxy) etyl]-4-nitrobenzen

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch đietyl azođicarboxylat 2,2 M trong toluen (1,26ml) vào dung dịch 2-(2-clo-4-flo-5-nitrophenyl)etanol (507mg), 4-flophenol

(259mg) và triphenylphosphin (666mg) trong điclometan (10ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Bổ sung axit hyđrocloric 1 N vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (260mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,25 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,18 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,82 (2H, dd, J = 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,97 (2H, dd, J = 9,0 Hz, 8,5 Hz), 7,37 (1H, J = 10,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 312

5-Etenyl-2,4-đifloanilin

Dưới khí nitơ, gia nhiệt dung dịch 5-bromo-2,4-đifloanilin (2,04g), pinacol este của axit vinylboic (3,44ml), kali florua (1,81g), tri-tert-butylphosphin-tetrafloborat (0,137g) và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0,172g) trong tetrahyđrofuran/nước (4: 1) (25ml) đến hồi lưu trong thời gian 9 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,09g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,58 (2H, brs), 5,29 (1H, d, J = 11,5 Hz), 5,67 (1H, d, J = 17,5 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 313

2,4-Điflo-5-[(1E)-prop-1-en-1-yl]anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 312.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87 (3H, dd, J = 6,5 Hz, 1,0 Hz), 3,54 (2H, brs), 6,15 (1H, dq, J = 16,0 Hz, 6,5 Hz), 6,42 (1H, dd, J = 16,0 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, t, J = 10,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 314

5-Etyl-2,4-đifloanilin

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch 5-etenyl-2,4-đifloanilin (1,09g) trong etanol (11ml) vào palađi 10 % trên cacbon (được làm ẩm bằng nước 50 %) (110mg), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ dưới khí hyđro. Lọc dung dịch phản ứng bằng Xelit, rửa thiết bị lọc bằng etanol, và chưng cất dung môi của dịch lọc ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (692mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,51 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 7,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 10,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 315

2,4-Điflo-5-propylanilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 314.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,49 (2H, brs) 6,57 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 7,5 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 316

2-(5-Amino-2-clo-4-flophenyl)etanol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 306.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (1H, brs), 2,88 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,70 (2H, brs), 3,84 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,02 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 317

1-Metyl-1-(2-nitrobenzyl)-4-oxopiperiđinium bromua

Bổ sung 2-nitrobenzyl bromua (48,8g) vào dung dịch 1-metyl-4-piperiđon (29,1ml) trong axeton (300ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và rửa bằng axeton và etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (63,2g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,52-2,60 (2H, m), 2,81-2,96 (2H, m), 3,22 (3H, s), 3,63-3,72 (2H, m), 3,73-3,89 (2H, m), 5,11 (2H, s), 7,80-7,95 (3H, m), 8,18 (1H, d, J = 7,2 Hz).

Ví dụ tham khảo 318

1-(4-Clo-5-etoxy-2-flophenyl)piperiđin-4-on

Bổ sung 1-benzyl-1-metyl-4-oxopiperiđinium bromua (3,90g) vào dung dịch 4-clo-5-etoxy-2-floanilin (2,60g) trong etanol-nước (27-18ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 14 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,42g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 319

1-[4-Clo-2-flo-5-(2-floetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,25 (2H, dt, J = 28,0 Hz, 4,0 Hz), 4,77 (2H, dt, J = 47,5 Hz, 4,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 320

1-[4-Clo-2-flo-5-(propan-2-yloxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (6H, d, J = 6,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 321

1-[4-Clo-2-flo-5-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,37 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,14 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 322

1-{4-Clo-5-[(4-clobenzyl)oxy]-2-flophenyl}piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,35 (4H, t, J = 6,0 Hz), 5,06 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,13 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,36-7,40 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 323

1-[4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,47 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 4,14-4,16 (2H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 324

1-{4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etoxy]phenyl}piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,37 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,30-4,35 (4H, m), 6,66 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,88-6,92 (2H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,12 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 325

1-(4-Clo-2-flo-5-propoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,81-1,88 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,10 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 326

1-(5,6-Đimetylpyriđin-2-yl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,17 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,48 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,87 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 327

1-(4-Clo-2-flo-5-propylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,57-1,65 (2H, m), 2,61-2,64 (2H, m), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 328

1-[4-Clo-2-flo-5-(propan-2-yl)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 329

1-(2,4-Điflo-5-metylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,22 (3H, s), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,77-6,81 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 330

1-(4-Clo-5-etyl-2-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,68 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 331

1-(4-Clo-2-flo-5-metoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,41 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,88 (3H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 332

1-(2,2,6-Triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,32 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 10,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 333

1-(5-Etoxy-2,4-điflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,08 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,88 (1H, t, J = 11,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 334

1-(2,4-Điflo-5-metoxyphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,35 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,87 (3H, s), 6,63 (1H, t, J = 8,0 Hz), 6,89 (1H, t, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 335

1-{4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etyl]phenyl}piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,14 (2H, t, J = 6,5 Hz), 3,38 (4H, t, J = 6,0 Hz), 4,12 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,79-6,84 (1H, m), 6,91-6,98 (4H, m), 7,11 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 336

1-(5-Etyl-2,4-điflophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,34 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 337

1-(2,4-Điflo-5-propylphenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60 (2H, sext, J = 7,5 Hz), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,33 (4H, t, J = 6,0 Hz), 6,76-6,82 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 338

1-[4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetyl)phenyl]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,62 (4H, t, J = 6,0 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,36 (3H, s), 3,39 (4H, t, J = 6,0 Hz), 3,58 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 339

1-(2-Bromo-4-clo-6-flophenyl)piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 318.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61 (4H, brs), 3,34-3,51 (4H, m), 7,07 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 2,4 Hz), 7,43 (1H, t, 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 340 d

6-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Làm hồi lưu dung dịch 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-on (3,0g), trimetylsulfoxonium iođua (2,69g) và kali tert-butoxit (1,37g) trong 1,2-đimetoxyetan (60ml) trong thời gian 21 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,01g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,69 (2H, m), 1,96-2,04 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,38-3,46 (2H, m), 3,50-3,58 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,2 Hz).

Ví dụ tham khảo 341

6-(2,4-Điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (109mg) vào dung dịch trimetylsulfoxonium iođua (550mg) trong đimetyl sulfoxit (6,8ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch 1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-on (555mg) trong đimetyl sulfoxit (3ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ lần lượt bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (442mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,08-3,13 (2H, m), 3,15-3,20 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 342

6-(2,5-Điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,67 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,03 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 343

6-(2,5-Điclo-4-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,06-3,16 (4H, m), 7,09 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 344

6-(2-Clo-4-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,06-2,11 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,05-3,16 (4H, m), 6,94 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 8,0 Hz, 3,0 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 345

6-Phenyl-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,40-3,44 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,27 (2H, dd, J = 8,0 Hz, 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 346

N,N-Đimetyl-4-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)anilin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,87 (6H, s), 3,16-3,24 (4H, m), 6,74 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,95 (2H, d, J = 9,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 347

6-(3-Clophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,58-1,62 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,42-3,47 (2H, m), 6,79-6,83 (2H, m), 6,91 (1H, t, J = 2,0 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 348

6-(Pyriđin-3-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,23 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz, 1,5 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 4,5 Hz, 1,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 349

6-(Thiophen-3-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,23-3,33 (4H, m), 6,22-6,24 (1H, m), 6,88-6,90 (1H, m), 7,23-7,26 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 350

6-(4-Clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,89-6,23 (1H, m), 7,03-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 351

6-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,08-3,13 (2H, m), 3,17-3,21 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 352

6-(2,3-Điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,11-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 7,0 Hz, 2,5 Hz), 7,13-7,17 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 353

6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,19-3,23 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 6,85-6,91 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 354

6-[4-Clo-2-(triflometyl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,57 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,96-3,01 (2H, m), 3,05-3,09 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 355

6-(3,4-Điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,61 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,30-3,35 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 6,78 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 356

6-(4-Clo-2-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,68 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,72 (2H, s), 2,94-2,99 (2H, m), 3,01-3,06 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 357

6-[2-(Triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,14-3,24 (4H, m), 6,99 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 7,5 Hz, 1,5 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,19-7,26 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 358

6-(2-Clo-6-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67 (2H, brs), 1,94 (2H, brs), 2,71 (2H, s), 3,19-3,26 (2H, m), 3,36-3,41 (2H, m), 6,92-6,99 (2H, m), 7,14-7,19 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 359

6-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 8,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 360

6-(2-Bromo-4-clophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,07-3,12 (2H, m), 3,14-3,18 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 361

6-(2,4,6-Triclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,16-3,20 (2H, m), 3,41-3,46 (2H, m), 7,27-7,30 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 362

6-(2,6-Điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,20-3,25 (2H, m), 3,43-3,48 (2H, m), 6,97 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,25-7,29 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 363

6-(4-Clo-3-metoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,29-3,34 (2H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,89 (3H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 364

6-(3-Etoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 6,51 (1H, t, J = 2,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 365

6-(4-Etoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,64-1,68 (2H, m), 1,96-2,02 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,17-3,29 (4H, m), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 366

6-[3-(Propan-2-yl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,86 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,30-3,34 (2H, m), 3,35-3,43 (2H, m), 6,76 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,5 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 367

6-[4-(Propan-2-yl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,84 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,26-3,38 (4H, m), 6,92 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 368

6-(3,5-Điclopyriđin-4-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,54-3,59 (2H, m), 8,35 (2H, s).

Ví dụ tham khảo 369

4-(1-Oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)benzonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,59 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,63-3,68 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 370

3-(1-Oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)benzonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,58-1,63 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,35-3,40 (2H, m), 3,48-3,52 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 1,0 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 7,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 371

6-(4-Phenoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 6,94-6,97 (6H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28-7,31 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 372

6-(Biphenyl-2-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39-1,44 (2H, m), 1,67-1,73 (2H, m), 2,61 (2H, s), 2,90-3,02 (4H, m), 7,08 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,25-7,31 (3H, m), 7,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 7,64-7,66 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 373

6-[2-Clo-5-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,12-3,17 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,85 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 374

6-[2-(Propan-2-yl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,68 (2H, brs), 1,98 (2H, brs), 2,72 (2H, s), 2,93-2,98 (2H, m), 3,04-3,09 (2H, m), 3,52 (1H, sep J = 7,0 Hz), 7,08-7,18 (3H, m), 7,24-7,28 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 375

6-(2-Clo-5-nitrophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,70 (2H, m), 2,09-2,14 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,18-3,31 (4H, m), 7,52 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,84 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,92 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 376

6-(2-Etylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Bổ sung natri tert-butoxit (0,65g) vào dung dịch trimetylsulfoxonium iođua (1,48g) trong đimetyl sulfoxit (10ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch 1-(2-etylphenyl)-piperiđin-4-on (1,24g) trong đimetyl sulfoxit (4ml) vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 8,5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (880mg) dưới dạng dầu không màu.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,65-1,69 (2H, m), 1,96-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,73 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,96-3,00 (2H, m), 3,05-3,10 (2H, m), 7,02-7,19 (3H, m), 7,21-7,28 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 377

6-[3-(Triflometyl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,97-2,02 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,36-3,41 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 378

6-(4-Clo-3-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,33 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,27-3,32 (2H, m), 3,36-3,40 (2H, m), 6,73 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 379

Etyl 4-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)benzoat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,60 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,46-3,51 (2H, m), 3,62-3,66 (2H, m), 4,33 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 380

Etyl 2-clo-5-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)benzoat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,59-1,63 (2H, m), 1,96-2,01 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,32-3,37 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 381

6-(2-Clo-4-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 6,98 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 382

6-(4-Metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,28 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,26-3,31 (2H, m), 3,33-3,37 (2H, m), 6,89 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 383

6-(4-Clo-2-nitrophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,57 (2H, m), 2,10-2,15 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,17-3,23 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,80 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 384

6-[2-Clo-4-(propan-2-yl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,62-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,84 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,09-3,16 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 385

6-(4-Bromo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17-7,21 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 386

6-(4-Etoxy-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,08-3,17 (4H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 387

6-(2-Flo-4-propoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,02 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 1,75-1,82 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 3,86 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 388

6-(2,4-Điclo-6-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43-1,46 (1H, m), 1,67-1,71 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,05-2,11 (1H, m), 2,33 (1,5H, s), 2,34 (1,5H, s), 2,70 (1H, s), 2,72 (1H, s), 2,90-2,94 (1H, m), 3,10-3,15 (1H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,58-3,63 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,17-7,19 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 389

6-(2-Clo-4-etylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,58 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,72 (2H, s), 3,09-3,17 (4H, m), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 390

6-(2-Clo-4-propylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,57-1,65 (4H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,72 (2H, s), 3,09-3,20 (4H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 391

6-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65 (2H, brs), 1,95 (2H, brs), 2,71 (2H, s), 3,15-3,22 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,5 Hz, 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 392

6-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64 (2H, brs), 1,95 (2H, brs), 2,71 (2H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,74 (1H, ddd, J = 11,5 Hz, 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,0 Hz, 3,0 Hz, 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 393

6-(4-Butoxy-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,51 (2H, m), 1,63-1,67 (2H, m), 1,71-1,77 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,16 (4H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 394

6-[2-Flo-4-(propan-2-yloxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,18 (4H, m), 4,44 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,61 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 395

6-[2-Clo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,08-2,13 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 7,07 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 396

6-[2,4-Điclo-5-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,07-2,12 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,18-3,23 (2H, m), 7,00 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,48 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 397

6-(2-Flo-4-metoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,77 (3H, s), 6,62 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 398

6-(2,4,6-Triflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Bổ sung natri tert-butoxit (1,93ml) vào dung dịch trimetylsulfoxonium iođua (4,89g) trong đimetyl sulfoxit (50ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch 1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-on (4,85g) trong đimetyl sulfoxit (10ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,3g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,68 (2H, m), 1,89-1,99 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,13-3,23 (2H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 6,58-6,68 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 399

6-[2-Flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,23-3,27 (2H, m), 6,94-7,00 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 400

6-[4-(Benzyloxy)-2-flophenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 5,01 (2H, s), 6,69 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,31-7,35 (1H, m), 7,36-7,43 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 401

6-[2-Flo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,18 (4H, m), 3,45 (3H, s), 3,72-3,74 (2H, m), 4,05-4,07 (2H, m), 6,65 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 402

6-[4-Clo-2-flo-5-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,16-3,21 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 403

6-(2-Bromo-5-etoxy-4-nitrophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,58-1,63 (2H, m), 2,14-2,20 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,17-3,22 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 4,17 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,63 (1H, s), 8,19 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 404

6-(4-Etoxy-2,5-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,06-3,17 (4H, m), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 405

6-[4-(Etoxymetyl)-2-flophenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,53 (2H, q, J = 7,0 Hz),4,42 (2H, s), 6,93-6,98 (1H, m), 7,02-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 406

6-(2,6-Điflo-4-metoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,68 (2H, m), 1,89-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,12-3,19 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6,39-6,45 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 407

2-[2,5-Điflo-4-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)phenoxy]-N,N-đimetyletanamin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,34 (6H, s), 2,72 (2H, s), 2,73 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,06-3,18 (4H, m), 4,07 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 408

6-(4-Etoxy-2,3,5,6-tetraflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,65 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,21-3,26 (2H, m), 3,37-3,42 (2H, m), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 409

6-(4-Clo-5-etoxy-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 4,06 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 410

6-{2-Flo-4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,39 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,70-3,72 (2H, m), 3,83-3,85 (2H, m), 4,08-4,10 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 411

6-(4-Clo-2-flo-6-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80 (4H, brs), 2,32 (3H, s), 2,71 (2H, s), 3,08 (2H, brs), 3,24 (2H, brs), 6,89 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz), 6,96-6,98 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 412

6-(4-Clo-2-flo-5-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 6,82 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 413

6-(4-Etoxy-2-flo-5-metoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,20 (4H, m), 3,85 (3H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = 13,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 414

6-[2-Flo-4-(2-floetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,08-3,18 (4H, m), 4,16 (2H, dt, J = 28,0 Hz, 4,0 Hz), 4,73 (2H, dt, J = 47,5 Hz, 4,0 Hz), 6,65 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 415

6-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,63-1,68 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,70 (2H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,28-3,33 (2H, m), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38-6,43 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 416

2-[3-Flo-4-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)phenoxy]-N,N-đimetyletanamin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,67 (2H, m), 2,02-2,07 (2H, m), 2,33 (6H, s), 2,68-2,72 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,07-3,17 (4H, m), 3,99-4,02 (2H, m), 6,64 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz, 1,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 417

6-(1-Benzothiophen-5-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 2,01-2,07 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,33-3,38 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,0 Hz), 7,74 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 418

6-[2-Flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,20 (4H, m), 4,30 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,67 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 2,5 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 419

6-(1-Oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)quinoxalin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,68 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,77 (2H, s), 3,54-3,59 (2H, m), 3,69-3,74 (2H, m), 7,33 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,56 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 2,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 420

6-(1-Benzofuran-5-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,71 (2H, m), 2,00-2,06 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,26-3,36 (4H, m), 6,69 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 421

6-[4-(Điflometoxy)-2-flophenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,20-3,24 (2H, m), 6,44 (1H, t, J = 73,5 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,89 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 422

6-(1-Oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)quinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,76 (2H, s), 3,43-3,48 (2H, m), 3,57-3,61 (2H, m), 7,07-7,09 (1H, m), 7,30-7,32 (1H, m), 7,51-7,53 (1H, m), 7,94-8,00 (2H, m), 8,69-8,73 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 423

6-(5-Clo-3-flopyriđin-2-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56-1,65 (2H, m), 1,91-2,01 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,52-3,59 (2H, m), 3,70-3,77 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 7,95-7,99 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 424

6-(2,4-Điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,11-3,21 (4H, m), 6,78-6,84 (2H, m), 6,93-6,98 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 425

6-[4-Clo-2-flo-5-(2-floetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 4,25 (2H, dt, J = 28,0 Hz, 4,5 Hz), 4,76 (2H, dt, J = 47,5 Hz, 4,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 426

6-[4-Clo-2-flo-5-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,27 (2H, m), 4,36 (2H, q, J = 8,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 427

6-[4-Clo-2-flo-5-(propan-2-yloxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 4,43 (1H, sep, J = 6,5 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 428

6-{4-Clo-5-[(4-clobenzyl)oxy]-2-flophenyl}-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,62 (2H, m), 2,03-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,14 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 5,06 (2H, s), 6,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 429

6-[4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,77 (2H, t, J = 5,0 Hz), 4,14 (2H, t, J = 5,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 430

2-[2-Clo-4-flo-5-(1-oxa-6-azaspiro[2.5]oct-6-yl)phenoxy]-N,N-đimetyletanamin

Bổ sung 1-benzyl-1-metyl-4-oxopiperiđinium bromua (5,45g) vào dung dịch 4-clo-5-[2-(đimetylamino)etoxy]-2-floanilin (4,46g) trong etanol-nước (45-30ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 23 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra để thu được 1-(4-clo-5-(2-(đimetylamino)etoxy)-2-flophenyl)piperiđin-4-on (hợp chất keton). Bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,84g) vào dung dịch trimetylsulfoxonium iođua (4,22g) trong đimetyl sulfoxit (55ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch của hợp chất keton thu được trong đimetyl sulfoxit (8ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2,5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (NH silicagel; hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,10g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,36 (6H, s), 2,73 (2H, s), 2,77 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,13-3,18 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 4,08 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 431

6-{4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etoxy]phenyl}-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,63 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,13-3,17 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 4,29-4,31 (2H, m), 4,33-4,35 (2H, m), 6,67 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,90 (2H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,99 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 432

6-(4-Clo-2-flo-5-propoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 1,81-1,88 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,22-3,26 (2H, m), 3,94 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 433

6-[4-Clo-2-flo-5-(propan-2-yl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,16-3,26 (4H, m), 3,32 (1H, sep, J = 6,5 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 434

6-(4-Clo-2-flo-5-propylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,96 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,56-1,65 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,13-3,18 (2H, m), 3,20-3,25 (2H, m), 6,80 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 435

6-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,17-3,24 (2H, m), 3,34-3,39 (2H, m), 6,45 (1H, t, J = 73,5 Hz), 6,66-6,72 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 436

6-(5,6-Đimetylpyriđin-2-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,92 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 2,15 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,76-3,84 (2H, m), 6,45 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 437

6-(2,4-Điflo-5-metylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,21 (3H, s), 2,72 (2H, s), 3,10-3,19 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,80 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 438

6-(4-Clo-2-flo-5-metoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 2,05-2,11 (2H, m), 2,74 (2H, s), 3,15-3,20 (2H, m), 3,24-3,28 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,57 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 439

6-(4-Clo-5-etyl-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,61-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,68 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 6,83 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 440

6-(2,2,6-Triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, m), 6,80 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 441

6-[2-Clo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,64 (2H, m), 2,04-2,10 (2H, m), 2,46 (3H, s), 2,73 (2H, s), 3,09-3,18 (4H, m), 6,99-7,01 (1H, m), 7,12-7,15 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 442

6-(5-Etoxy-2,4-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,60-1,64 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,16-3,21 (2H, m), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,65 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, t, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 443

6-(2,4-Điflo-5-metoxyphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,05-2,10 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,12-3,16 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,87 (3H, s), 6,65 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, t, J = 11,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 444

6-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,19-3,23 (2H, m), 3,35-3,39 (2H, m), 7,00-7,05 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 445

6-(5-Etyl-2,4-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,60 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,11-3,20 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 10,0 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 446

6-{4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etyl]phenyl}-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,64 (2H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,11-3,18 (2H, m), 3,13 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,21-3,25 (2H, m), 4,12 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,80-6,84 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 447

6-(2,4-Điflo-5-propylphenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,55-1,66 (4H, m), 2,03-2,08 (2H, m), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,73 (2H, s), 3,11-3,19 (4H, m), 6,76 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 448

6-[4-(Etylsulfanyl)-2,6-điflophenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,31 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,62-1,66 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,70 (2H, s), 2,90 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,19-3,25 (2H, m), 3,34-3,38 (2H, m), 6,78-6,84 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 449

6-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,66 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,14-3,18 (2H, m), 3,31-3,35 (2H, m), 4,28 (2H, q, J = 8,0 Hz), 6,46-6,52 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 450

6-[4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetyl)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 341.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 2,02-2,08 (2H, m), 2,73 (2H, s), 2,94 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,14-3,19 (2H, m), 3,21-3,25 (2H, m), 3,36 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 7,0 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 7,05 (1H, d, J = 12,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 451

6-(2,2-Điflo-1,3-benzođioxol-5-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,65 (2H, m), 1,98-2,03 (2H, m), 2,73 (2H, s), 3,22-3,27 (2H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 6,62 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 6,74 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,93 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 452

6-(2-Bromo-4-clo-6-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 0,86-2,41 (4H, m), 2,71 (2H, s), 3,03 (2H, m), 3,27-3,44 (2H, m), 7,04 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 2,4 Hz), 7,39 (1H, t, J = 2,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 453

tert-Butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Dưới khí argon, khuấy dung dịch 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g), tert-butyl 1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-6-carboxylat (1,30g) và trikali phosphat (0,234g) trong N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (10ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 48 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Rửa phần cặn bằng đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,15g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,56-1,78 (4H, m), 1,99-2,08 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,30 (2H, m), 3,79 (2H, s), 3,82-4,10 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 454

8-Flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44-1,73 (5H, m), 2,02 (1H, brs), 2,61-2,68 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,79 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,59 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 455

tert-Butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,58-1,67 (2H, m), 1,67-1,74 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,61-2,67 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,11-3,30 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H,

s), 3,79-4,05 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 456

8-Flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Bổ sung axit hyđrocloric/etyl axetat 4 N (60ml) vào dung dịch tert-butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat (6,35g) trong etyl axetat (60ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Chưng cất dung môi ra, và kết tinh phần cặn từ etyl axetat/etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,15g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,73 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,57-2,66 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,13-3,21 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,10 (2H, brs), 5,14 (1H, s), 6,69 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,78-6,83 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,2 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 8,45-8,71 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 457

8-Flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung nước và natri hyđroxit trong nước 5 N vào huyền phù của 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua (1,10g) trong etyl axetat để làm cho phần cặn phản ứng có tính bazơ yếu, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối bão hòa, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,03g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,74 (4H, m), 1,95 (2H, brs), 2,62-2,67 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,00-3,07 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,75 (2H, s), 5,23 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 458

tert-Butyl 4-{[(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,58-1,70 (2H, m), 1,70-1,76 (2H, m), 1,97 (1H, brs), 2,59-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,30 (2H, m), 3,81 (2H, s), 3,82-4,10 (2H, m), 6,52 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 459

8-Clo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,55-2,20 (6H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,84-2,96 (2H, m), 2,96-3,11 (4H, m), 3,81 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,78 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 460

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl triflometansulfonat

Bổ sung pyriđin (4,03ml) vào huyền phù của 8-flo-5-hyđroxy-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (10g) trong điclometan (100ml), và bổ sung từng giọt triflometansulfonic anhyđrua (6,70ml) vào hỗn hợp này trong điều kiện làm lạnh bằng đá và sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (12,8g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,68-2,73 (2H, m), 2,93-2,98 (2H, m), 3,75 (3H, s), 5,23 (2H, brs), 6,75-6,79 (2H, m), 6,92-7,00 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 461

5-Amino-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, gia nhiệt dung dịch 8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl triflometansulfonat (17,5g), benzophenon imin (9,44ml), (±)-2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (1,89g), palađi (II) axetat (0,453g) và xesi cacbonat (13,16g) trong toluen (170ml) đến hồi lưu trong thời gian 12 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung vào dung dịch phản ứng silicagel bazơ (80g), và lọc hỗn hợp phản ứng. Rửa dịch lọc bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn trong tetrahyđrofuran (170ml), và bổ sung axit hyđrocloric 1 N (80ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ, bổ sung natri hyđroxit trong nước 1 N (80ml) và nước vào đó, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (9,74g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,60-2,70 (4H, m), 3,44 (2H, brs), 3,74 (3H, s), 5,20 (2H, brs), 6,36 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 3,8 Hz), 6,70-6,78 (3H, m), 7,10-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 462

N-[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit

Bổ sung 5-amino-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (782mg) vào axetic anhyđrua (7ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung đietyl ete vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (760mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,47-2,62 (2H, m), 2,66-2,78 (2H, m), 3,68 (3H, s), 5,08 (2H, brs), 6,73-6,85 (2H, m), 6,95-7,13 (4H, m), 9,55 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 463

8-Clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl triflometansulfonat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 460.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,58-2,68 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,66 (3H, s), 5,27 (2H, brs), 6,70-6,79 (2H, m), 6,98-7,08 (2H, m), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,46 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 464

5-Amino-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 461.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,47-2,63 (4H, m), 3,58 (2H, brs), 3,73 (3H, s), 5,34 (2H, brs), 6,41 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,67-6,76 (2H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,03-7,10 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 465

N-[8-Clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 462.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,02 (3H, brs), 2,42-2,54 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 3,67 (3H, s), 5,25 (2H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 6,96-7,04 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,23 (1H, d, J = 8,9 Hz), 9,58 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 466

7,8-Điflo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl triflometansulfonat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 460.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,68-2,73 (2H, m), 2,89-2,97 (2H, m), 3,76 (3H, s), 5,24 (2H, brs), 6,76-6,81 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 6,1 Hz), 7,07-7,12 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 467

5-Amino-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 461.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,63 (2H, m), 2,63-2,71 (2H, m), 3,51 (2H, brs), 3,75 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,24 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 6,4 Hz), 6,71-6,81 (2H, m), 7,07-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 468

N-[7,8-Điflo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 462.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,18 (3H, s), 2,58-2,68 (2H, m), 2,68-2,76 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, s), 6,71-6,80 (2H, m), 6,90 (1H, brs), 7,07-7,14 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 6,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 469

2,2,2-Triflo-N-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit

Bổ sung từng giọt trifloaxetic anhyđrua (0,389ml) vào dung dịch 5-amino-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,7g) trong điclometan (7ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Chưng cất dung môi ra, và rửa phần cặn bằng điisopropyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,87g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,70-2,76 (2H, m), 3,73 (3H, s), 5,23 (2H, brs), 6,73-6,78 (2H, m), 6,97 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 8,9 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 4,1 Hz), 7,69 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 470

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-(metylamino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,105g) vào dung dịch 2,2,2-triflo-N-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit (0,87g) trong N-metyl-2-pyroliđon (8ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 15 phút, và bổ sung từng giọt metyl iođua (0,273ml) vào đó. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn trong metanol/tetrahyđrofuran (1:1) (16ml), bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (1,32ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Chưng cất dung môi ra, và vào phần cặn được bổ sung amoni clorua bão hòa trong nước dung dịch, và sau đó chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa

lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,60g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58-2,63 (2H, m), 2,63-2,68 (2H, m), 2,82 (3H, brs), 3,33 (1H, brs), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,32 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,77 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 9,0 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 471

5-[{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl} (metyl)amino]-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung dung dịch 6-(2,4-điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (3,00g) trong axit axetic (3ml) vào dung dịch 8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-(metylamino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,61g) trong axit axetic (3ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 13 giờ. Chưng cất dung môi ra và bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,53g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,50 (2H, m), 1,60-1,69 (2H, m), 2,51 (1H, s), 2,60-2,67 (2H, m), 2,69 (3H, s), 2,87-2,95 (2H, m), 2,95-3,00 (2H, m), 3,00-3,06 (2H, m), 3,07 (2H, s), 3,69 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,71-6,76 (2H, m), 6,84-6,95 (2H, m), 6,97 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 472

5-({[1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71 (4H, brs), 2,58-2,61 (2H, m), 2,69-2,72 (2H, m), 2,90-3,10 (6H, m), 3,68 (3H, s), 4,50-4,60 (1H, m), 4,69 (1H, s), 5,08 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,78-6,89 (3H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 473

5-({[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68 (1H, s), 1,75-2,00 (4H, m), 2,68 (4H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 3,15-3,30 (2H, m), 3,55-3,70 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,71-6,87 (4H, m), 7,03-7,18 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 474

5-({[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,95 (5H, m), 2,68 (4H, s), 3,00-3,15 (4H, m), 3,28-3,44 (2H, m), 3,60-3,71 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,71-6,94 (5H, m), 7,13 (2H, d, J = 8,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 475

5-({[1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,94 (5H, m), 2,68 (4H, s), 2,95-3,15 (4H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,60-3,70 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,72-6,88 (3H, m), 6,96-7,02 (1H, m), 7,10-7,21 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 476

5-({[1-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,94 (5H, m), 2,68 (4H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,11 (2H, brs), 3,29-3,43 (2H, m), 3,60-3,72 (1H, brs), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,69-6,88 (4H, m), 6,91-7,00 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 477

5-[({1-[2-Clo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metyl)amino]-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,96 (4H, m), 2,68 (4H, s), 2,98-3,19 (7H, m), 3,73 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,73-6,86 (3H, m), 7,04-7,11 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 478

5-({[1-(4-Etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,75-1,99 (5H, m), 2,60-2,75 (4H, m), 2,92-3,20 (6H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 3,97 (2H, q, J = 6,9 Hz), 5,21 (2H, brs), 6,36-6,43 (1H, m), 6,57-6,68 (2H, m), 6,70-6,87 (3H, m), 6,89-6,99 (1H, m), 7,08-7,17 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 479

5-({[1-(2-Clo-4-etylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,8 Hz), 1,68-2,00 (5H, m), 2,58 (2H, q, H = 7,8 Hz), 2,68 (4H, brs), 2,94-3,07 (2H, m), 3,08-3,12 (4H, m), 3,62-3,89 (4H, m), 5,21 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,70-6,88 (3H, m), 6,96-7,25 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 480

8-Flo-5-[({1-[2-flo-4-(propan-2-yloxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metyl)amino]-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,30 (6H, d, J = 6 Hz), 1,75-1,98 (4H, m), 2,25-2,50 (1H, brs), 2,55-2,75 (4H, m), 2,90-3,18 (6H, m), 3,50-3,80 (4H, m), 4,36-4,50 (1H, m), 5,19 (2H, brs), 6,37 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,54-6,98 (6H, m), 7,04-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 481

5-({[1-(2-Clo-4-propylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,60 (2H, sex, J = 7,4 Hz), 1,77-1,99 (4H, m), 2,22 (1H, brs), 2,50 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,58-2,73 (4H, m), 2,92-3,20 (6H, m), 3,60-3,80 (4H, m), 5,20 (2H, brs), 6,39 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,67-6,88 (3H, m), 6,94-7,05 (2H, m), 7,06-7,15 (2H, m), 7,16-7,20 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 482

8-Flo-5-({[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 471.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,92 (4H, m), 2,60-2,76 (4H, m), 2,98-3,05 (4H, m), 3,31-3,42 (2H, m), 3,65-3,80 (1H, m), 3,73 (3H, s), 5,16-5,28 (2H, m), 6,40 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,6 Hz), 6,58-6,67 (2H, m), 6,72-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,0 Hz), 7,10-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 483

8-Clo-5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung trikali phosphat (59,2mg) vào dung dịch N-[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit (200mg) và 6-(4-clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (202mg) trong N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (2ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 18 giờ. Vào hỗn hợp này được bổ sung natri hyđroxit (11,2mg), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 18 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (279mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,93 (4H, m), 2,33 (1H, brs), 2,53 (4H, brs), 2,97-3,25 (6H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (1H, brs), 5,31 (2H, brs), 6,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,63-6,72 (2H, m), 6,83-6,93 (1H, m), 6,98-7,11 (5H, m).

Ví dụ tham khảo 484

8-Clo-5-({[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 483.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-1,89 (4H, m), 2,32 (1H, brs), 2,54 (4H, m), 3,00-3,16 (4H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,96 (1H, brs), 5,32 (2H, brs), 6,43 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,65-6,72 (2H, m), 6,81-6,93 (2H, m), 7,01-7,13 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 485

8-Clo-5-({[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Vào dung dịch N-[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit (200mg) và 6-(2,4-điclo-5-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (200mg) trong N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (2ml) được bổ sung trikali phosphat (59,2mg), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất

dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (324mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76-1,94 (4H, m), 2,30 (1H, brs), 2,53 (4H, brs), 2,92-3,20 (6H, m), 3,68 (3H, s), 3,92 (1H, brs), 5,32 (2H, s), 6,44 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,66-6,70 (2H, m), 6,85 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,00-7,13 (3H, m), 7,37 (1H, d, J = 7,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 486

8-Clo-5-({[1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 483.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,60-1,78 (4H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,89-2,98 (4H, m), 3,04 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,17-3,23 (2H, m), 3,67 (3H, s), 3,96 (2H

,q, J = 6,9 Hz), 4,50 (1H, brs), 4,72-4,75 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,50 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,62-6,71 (2H, m), 6,72-6,79 (2H, m), 6,94-7,08 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 487

8-Clo-5-({[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 483.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,89 (4H, m), 2,38 (1H, brs), 2,54 (4H, brs), 2,93-3,06 (2H, m), 3,11 (2H, brs), 3,30-3,44 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,97 (1H, brs), 5,32 (2H, s), 6,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,55-6,72 (4H, m), 7,01-7,12 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 488

8-Clo-5-({[1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 485.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72-1,92 (4H, m), 2,10 (1H, brs), 2,54 (4H, brs), 2,98-3,28 (6H, m), 3,70 (3H, s), 3,90 (1H, brs), 5,32 (2H, brs), 6,44 (1H, d, J = 8,7 Hz), 6,66-6,80 (3H, m), 7,01-7,12 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 489

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 485.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,86 (2H, m), 1,86-1,97 (2H, m), 2,56-2,72 (4H, m), 2,98-3,10 (2H, m), 3,15-3,26 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 5,22 (1H, brs), 6,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 6,3 Hz), 6,71-6,81 (2H, m), 6,87-6,95 (1H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 490

5-({[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 485.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,95 (4H, m), 2,57-2,74 (4H, m), 2,97-3,09 (4H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,27 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 6,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,86 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,17-7,22 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 491

5-{[1-(2-Clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,65-2,68 (2H, m), 2,89-2,92 (2H, m), 3,07-3,12 (2H, m), 3,21-3,23 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,83 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,54 (1H, dd, J = 9,0, 3,0 Hz), 6,76 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 12,5H, 9,0 Hz), 6,97 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,23 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 492

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-7-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 5-[(3,5-đimetylbenzyl)oxy]-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-7-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (630mg), kali cacbonat (335mg) và paladi 10 % trên cacbon (300mg) trong 2-propanol (15ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ dưới khí hyđro. Lọc dung dịch phản ứng và bổ sung natri hyđroxit (445mg), N,N-đimetylformamit (15ml) và 6-(4-clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (740mg) vào dịch lọc, sau đó khuấy dung dịch ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 19,5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (370mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,70 (4H, m), 1,80-2,00 (6H), 2,60-2,65 (2H, m), 2,79-2,84 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,20-3,24 (3H, m), 3,52-3,62 (1H, m), 3,70-3,90

(6H,m), 5,21 (2H, s), 5,33 (1H, s), 6,51 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,88-6,95 (1H, m), 7,01-7,07 (2H, m), 7,11-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 493

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,93 (2H, m), 1,93-2,02 (2H, m), 2,10 (1H, s), 3,07-3,15 (2H, m), 3,47-3,56 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,4 Hz), 6,85-6,93 (2H, m), 6,95 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 8,7 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 494

1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,98 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,08 (1H, s), 3,11-3,19 (2H, m), 3,23-3,31 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,12 (3H, s), 6,65 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,4 Hz), 6,92-6,98 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 8,6 Hz), 8,37 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 495

tert-Butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Khuấy dung dịch 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (4,66g), tert-butyl 4-(clometyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (5,95g) và kali cacbonat (3,55g) trong N-metyl-2-pyroliđon (100ml) ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước (400ml) và etyl axetat (100ml) vào dung dịch phản ứng và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút. Thu gom tinh thể kết tủa trên thiết bị lọc và rửa bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,48g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,41 (9H, s), 2,08-2,15 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,40-3,48 (2H, m), 3,81-3,91 (2H), 4,41-4,47 (2H, m), 5,65-5,82 (1H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,2 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 496

tert-Butyl 4-{[(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Bổ sung N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-điaminopropan (31,8ml) và metansulfonyl clorua (7,74ml) vào dung dịch tert-butyl 4-{[(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat (13,7g) trong axetonitril (180ml), và

khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10,7g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,14-2,24 (2H, m), 2,59-2,64 (2H, m), 2,97-3,02 (2H, m), 3,52-3,59 (2H, m), 3,92-3,98 (2H), 4,42-4,48 (2H, m), 5,76-5,84 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 497

tert-Butyl 4-{[(8-clo-7-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,15-2,22 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,93-2,97 (2H, m), 3,55-3,57 (2H, m), 3,93-3,99 (2H, m), 4,40 (2H, brs), 5,72-5,84 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 10,9 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 498

tert-Butyl 4-{[(7,8-điflo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 2,13-2,24 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,93-2,96 (2H, m), 3,52-3,60 (2H, m), 3,92-3,99 (2H, m), 4,37 (2H, brs), 5,71-5,87 (1H, m), 6,37 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,3 Hz), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 499

tert-Butyl ($3S^*$,$4S^*$)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung dung dịch trong nước của N-metylmorpholin-N-oxit 4,8 M (0,42ml) và dung dịch trong nước của osimi tetraoxit 4 % (0,01ml) vào dung dịch tert-butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (0,38g) trong axeton (3ml)-nước (1ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 6 ngày. Chưng cất dung môi ra, và rửa tinh thể thô thu được bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,36g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,40 (9H, s), 1,54-1,73 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,74-3,09 (4H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,66-3,85 (2H, m), 3,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,58 (1H, brs), 4,92-5,01 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,4 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 500

tert-Butyl (3R,4R)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung nước (15ml) vào huyền phù của tert-butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (0,753g) và AD-Mix-beta (2,8g) trong axeton (25ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri sulfit bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy dung dịch trong thời gian 10 phút. Sau đó chiết dung dịch bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat), và tái kết tinh từ etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (347 mg, trên ee 99 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,36-2,37 (1H, m), 2,51-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91-3,00 (3H, m), 3,01-3,20 (1H, m), 3,68-4,17 (5H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 501

tert-Butyl (3S,4S)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Khuấy dung dịch tert-butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (200mg) và AD-Mix-alpha (743mg) trong axeton/nước = (2: 1) (10ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, và xử lý dung dịch phản ứng theo cách giống như ví dụ tham khảo 500 để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (131 mg, ee 90 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,26-2,39 (1H, m), 2,52-2,60 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91-3,20 (4H, m), 3,71-4,19 (5H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 502

tert-Butyl (3R,4R)-4-{[(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 500.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,37-2,69 (4H, m), 2,87-3,02 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,76 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 503

tert-Butyl (3S,4S)-4-{[(8-clo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 501.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,86 (1H, m), 2,36-2,68 (4H, m), 2,86-3,02 (3H, m), 3,03-3,20 (1H, m), 3,67-4,19 (5H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 504

tert-Butyl (3R*,4R*)-4-{[(8-clo-7-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung Osimi Oxit, Chất xúc tác cố định I (hàm lượng: 7 %) (110mg) và N-metylmorpholin N-oxit (0,254ml) vào dung dịch tert-butyl 4-{[(8-clo-7-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (250mg) trong tetrahyđrofuran/nước (3: 1) (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri sulfit bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng đá, lọc nguyên liệu không tan ra, và dịch lọc chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (249mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,20-2,57 (2H, m), 2,62 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,88-3,01 (3H, m), 3,02-3,19 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 505

tert-Butyl (3R,4R)-4-{[(8-clo-7-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 500.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,71-1,77 (1H, m), 1,83-1,85 (1H, m), 2,20-2,57 (2H, m), 2,60-2,63 (2H, m), 2,88-3,01 (3H, m), 3,02-3,19 (1H, m), 3,69-4,17 (5H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 506

tert-Butyl (3R,4R)-4-{[(7,8-điflo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 500.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,70-1,76 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,69 (4H, m), 2,85-3,21 (4H, m), 3,68-4,20 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 6,3 Hz), 7,61 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 507

tert-Butyl (3R*,4R*)-4-{[(7,8-điflo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 504.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,70-1,77 (1H, m), 1,82-1,85 (1H, m), 2,28-2,79 (4H, m), 2,83-3,21 (4H, m), 3,68-4,20 (5H, m), 6,41 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 6,3 Hz), 7,71 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 508

5-{[(3S*,4S*)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,80 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,83-3,16 (6H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,85-3,95 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,07 (1H, brs), 5,34-5,44 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,63-8,83 (2H, m), 10,04 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 509

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,90-3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,97-5,22 (1H, m), 5,28-5,51 (1H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,73-8,96 (2H, m), 10,06 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 510

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,55 (1H, m), 1,62-1,72 (1H, m), 1,80-2,10 (1H, tín hiệu rộng), 2,43-2,49 (2H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,62-2,75 (2H, m), 2,82-2,95 (2H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,96 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,20 (1H, s), 4,50 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 511

5-{[(3S,4S)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,85-3,12 (6H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,90-3,93 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,41-5,77 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,6 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,76-9,00 (2H, m), 10,05 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 512

tert-Butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 2,13-2,23 (2H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89-3,99 (2H, m), 4,32-4,39 (2H, m), 5,22 (2H, brs), 5,70-5,80 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,81 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 513

tert-Butyl ($3S^*$,$4S^*$)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 499.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,64-1,75 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,48-2,56 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,76-3,00 (3H, m), 3,01-3,18 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,83 (1H, m), 3,84-3,98 (3H, m), 3,99-4,16 (1H, m), 5,16-5,30 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 514

tert-Butyl (3R,4R)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 500.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,67-1,73 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,38-2,39 (1H, m), 2,51-2,68 (3H, m), 2,78-3,18 (4H, m), 3,71-3,82 (4H, m), 3,85-4,18 (4H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 515

tert-Butyl (3S,4S)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 501.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,35-2,68 (4H, m), 2,78-3,19 (4H, m), 3,71-4,18 (8H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 516

tert-Butyl (3R,4R)-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,29 (1H, d, J = 6,2 Hz), 2,46-2,78 (5H, m), 2,84-3,19 (2H, m), 3,65-4,17 (8H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 517

tert-Butyl (3S,4S)-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,67-1,74 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,27 (1H, d, J = 6,2 Hz), 2,46-2,78 (5H, m), 2,84-3,19 (2H, m), 3,65-4,17 (8H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,71-6,74 (2H, m), 7,05-7,08 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 518

tert-Butyl (3R,4R)-4-({[8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,69-1,75 (1H, m), 1,81-1,84 (1H, m), 2,19-2,74 (6H, m), 2,84-3,21 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,35-5,42 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 519

tert-Butyl ($3R^*$,$4R^*$)-4-({[8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,75 (1H, m), 1,81-1,83 (1H, m), 2,18-2,24 (1H, m), 2,40-2,73 (5H, m), 2,84-3,21 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,35-5,42 (2H, m), 6,53 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,72-6,75 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 520

tert-Butyl (3R,4R)-4-({[7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,21-2,70 (4H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,86-3,22 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,19-5,27 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 5,9 Hz), 6,76-6,79 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 521

tert-Butyl ($3R^*$,$4R^*$)-4-({[7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,68-1,74 (1H, m), 1,80-1,83 (1H, m), 2,21-2,70 (4H, m), 2,73-2,86 (2H, m), 2,86-3,22 (2H, m), 3,63-4,19 (8H, m), 5,19-5,27 (2H, m), 6,46 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,9 Hz), 6,76-6,79 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 522

5-{[($3S^*$,$4S^*$)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,80 (1H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,81-3,16 (6H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,68 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,00-5,20 (3H, m), 5,40 (1H, brs), 6,67 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 8,91 (2H, brs).

Ví dụ tham khảo 523

5-{[($3S^*$,$4S^*$)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 457.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,76 (1H, m), 1,78-1,87 (1H, m), 1,96-2,44 (2H, br), 2,59-2,68 (2H, m), 2,75-3,02 (6H, m), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,85-3,93 (2H, m), 5,15-5,30 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 524

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit trifloaxetic (10ml) vào dung dịch tert-butyl (3R,4R)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat (2,89g) trong điclometan (10ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,84g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,80-3,02 (6H, m), 3,71-3,95 (6H, m), 5,17-5,26 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 525

5-{[(3S,4S)-3,4-Đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 524.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,73-1,78 (1H, m), 1,82-1,86 (1H, m), 2,56-2,66 (2H, m), 2,79-3,06 (6H, m), 3,71-3,92 (6H, m), 5,17-5,26 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 526

5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-Điclophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (15mg) và tris(đibenzyliđenaxeton)đipaladi (0) (7mg) vào dung dịch 5-{[(3S*,4S*)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua (0,37g), 1-bromo-2,4-điclobenzen (0,20g), trietylamin (0,27ml) và natri tert-butoxit (0,18g) trong toluen (3ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,94-2,00 (2H, m), 2,44-2,51 (1H, m), 2,61-2,71 (3H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 2,97-3,14 (2H, m), 3,24-3,33 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,00-4,08 (2H, m), 5,15-5,34 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,67-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 527

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,00 (2H, m), 2,42-2,50 (1H, m), 2,58-2,70 (3H, m), 2,79-2,97 (3H, m), 3,00-3,10 (1H, m), 3,12-3,22 (1H, m), 3,30-3,39 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,97-4,07 (2H, m), 5,14-5,32 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,81-6,95 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 528

2-[(3R,4R)-4-({[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]-5-iođopyriđin-3-cacbonitril

Khuấy dung dịch 2-clo-5-iođopyriđin-3-cacbonitril (0,675g), 5-{[(3R,4R)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1g) và kali cacbonat (0,642g) trong N-metyl-2-pyroliđon (20ml) ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (678mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,92 (1H, m), 1,96-2,00 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,43-3,48 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,00 (3H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 529

2-[(3S,4S)-4-({[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]-5-iođopyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 528.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,91 (1H, m), 1,95-1,99 (1H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 2,77-2,87 (2H, m), 2,89-3,04 (2H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90-4,00 (3H, m), 4,15-4,20 (1H, m), 4,25-4,29 (1H, m), 5,18-5,27 (2H, m), 6,53

(1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 530

tert-Butyl (3S*,4S*)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung imiđazol (2,72g) và tert-butyl đimetylclosilan (3,01g) vào dung dịch tert-butyl (3S*,4S*)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat (5,31g) trong N,N-đimetylformamit (10ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, dung dịch axit xitric 2 M và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (5,5g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,75 (1H, m), 1,82-1,99 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-4,15 (4H, m), 5,14-5,32 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 531

tert-Butyl (3R,4R)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,76 (1H, m), 1,82-2,00 (1H, m), 2,42-2,68 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,78-4,16 (4H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,07-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 532

tert-Butyl (3S,4S)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,67-1,76 (1H, m), 1,81-1,99 (1H, m), 2,42-2,69 (3H, m), 2,70-3,18 (4H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-4,16 (4H, m), 5,14-5,31 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,07-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 533

tert-Butyl (3R,4R)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,83 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,72 (1H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,42-3,15 (7H, m), 3,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77-4,17 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 534

tert-Butyl (3S,4S)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,83 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,69-1,72 (1H, m), 1,80-1,98 (1H, m), 2,42-3,15 (7H, m), 3,56 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,77-4,17 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 14,7 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,05 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 535

tert-Butyl (3R,4R)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,78-1,97 (1H, m), 2,42-3,18 (7H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,76-4,16 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,45 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 536

tert-Butyl ($3R^*$,$4R^*$)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,07 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,47 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,95 (1H, m), 2,42-3,18 (7H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,73 (3H, s), 3,76-4,16 (4H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,8 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,71 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 537

tert-Butyl (3R,4R)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,09 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,97 (1H, m), 2,38-3,20 (7H, m), 3,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,71-4,16 (7H, m), 5,23 (2H, brs), 6,38 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,8 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 538

tert-Butyl (3R,4R)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,09 (3H, brs), 0,84 (9H, s), 1,48 (9H, s), 1,70-1,73 (1H, m), 1,77-1,97 (1H, m), 2,41-3,18 (7H, m), 3,51 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,71-4,16 (7H, m), 5,23 (2H, brs), 6,38 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 539

5-({(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt trimetylsilyl triflometansulfonat (2,04ml) vào dung dịch tert-butyl (3S*,4S*)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat (1,82g) và 2,6-lutiđin (1,31ml) trong điclometan (1ml) trong điều kiện làm nguội bằng bể nước, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Sử dụng hợp chất này trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,14 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77-3,04 (6H, m), 3,70 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,77-3,83 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16-5,30 (2H, m), 6,40 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 540

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,68-1,88 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,77-3,02 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16-5,29 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 541

5-({(3S,4S)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,82 (9H, s), 1,68-1,86 (2H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,76-3,01 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,74-3,80 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,16-5,29 (2H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,2 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 7,08-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 542

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,00 (3H, s), 0,12 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,69-1,78 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 6,7 Hz), 2,69-2,97 (6H, m), 3,69-3,71 (5H, m), 3,98 (1H, d, J = 8,2 Hz), 5,34 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,41 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 543

5-({(3S,4S)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,75-1,78 (1H, m), 1,86-1,94 (1H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,67-3,04 (6H, m), 3,54-3,56 (1H, m),3,72 (3H, s), 3,83-3,85 (1H, m), 3,90-3,99 (2H, m), 5,34-5,41 (2H, m), 6,46 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,70 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,13-7,15 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 544

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,15 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,77-1,80 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,52-2,56 (2H, m), 2,65-2,78 (2H, m), 2,97-3,09 (4H m), 3,15-3,56 (1H, m), 3,69-3,72 (4H, m), 3,87-3,90 (1H, m), 3,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,35 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,37 (1H, d, J = 10,4 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,04 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 545

5-({(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,13 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,67-1,77 (1H, m), 2,52-2,55 (2H, m), 2,64-2,81 (4H, m), 2,86-2,96 (2H, m), 3,66-3,72 (5H, m), 3,95 (1H, d, J = 8,1 Hz), 5,34 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,42 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,40 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 546

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,17 (9H, s), 0,84 (9H, s), 1,83-1,86 (1H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,82-2,84 (2H, m), 3,05-3,25 (4H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 3,75 (3H, s), 3,97 (1H, d, J = 8,1 Hz), 4,04 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 4,8 Hz), 5,23 (2H, s), 6,29 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 5,8 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 547

5-({(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,14 (9H, s), 0,83 (9H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 2,58-2,67 (2H, m), 2,82-3,02 (6H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,0 Hz), 3,74 (3H, s), 3,77-3,80 (1H, m), 3,94 (1H, d, J = 8,0 Hz), 5,23 (2H, s), 6,32 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,7 Hz), 6,75-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 548

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 5-({(3R*,4R*)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,74g) và kali cacbonat (1,95g) trong metanol (45ml) ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,17g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,46-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,82 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,87-3,94 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 549

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,84-1,95 (1H, m), 2,44-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,87-3,95 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 550

5-{[(3S,4S)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,71-1,79 (1H, m), 1,85-1,95 (1H, m), 2,42-2,70 (3H, m), 2,74-3,02 (6H, m), 3,54 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88-3,95 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,47 (1H, d, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 551

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,19 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,73-1,76 (1H, m), 1,85-1,90 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,85 (4H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,55 (1H,

d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,06 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 552

5-{[(3S,4S)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,19 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,82 (9H, s), 1,72-1,76 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,85 (4H, m), 2,91-2,98 (2H, m), 3,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,84 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,43 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,04-7,07 (2H, m), 7,14 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 553

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,74-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,55 (3H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,87 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 554

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,18 (3H, s), 0,03 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,74-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,52-2,55 (3H, m), 2,63-2,69 (1H, m), 2,76-2,82 (3H, m), 2,92-2,98 (2H, m), 3,53 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,3 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,4 Hz), 6,47 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 7,03-7,06 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 555

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,73-1,76 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,67 (3H, m), 2,76-2,98 (6H, m), 3,50 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 556

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 548.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,73-1,77 (1H, m), 1,83-1,89 (1H, m), 2,53-2,67 (3H, m), 2,76-2,98 (6H, m), 3,50 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,88 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,2 Hz), 5,23 (2H, s), 6,40 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,9 Hz), 6,74-6,77 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 557

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,83-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,54 (1H, m), 2,57-2,70 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 558

5-{[(3S,4S)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,91 (1H, m), 2,10-2,22 (1H, m), 2,50-2,56 (1H, m), 2,57-2,71 (2H, m), 2,79-2,96 (3H, m), 3,02-3,19 (2H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12-4,18 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,78 (2H, m), 6,79-6,94 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 559

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,17-3,20 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12-4,16 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,79 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 560

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,89 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,95 (3H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,18 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 5,2 Hz), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,12-4,16 (1H, m), 5,23 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,79 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,82-6,88 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 561

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,68-2,89 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-708 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 562

5-{[(3S,4S)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,68-2,89 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,08 (3H, m), 7,13-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 563

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,88 (1H, m), 2,11-2,17 (1H, m), 2,55-2,59 (3H, m), 2,63-2,85 (3H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,2 Hz), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,49 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,70-6,72 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 564

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,88 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,55-2,84 (6H, m), 2,99-3,22 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,3 Hz), 5,33 (1H, d, J = 14,9 Hz), 5,45 (1H, d, J = 14,6 Hz), 6,49 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,70-6,72 (2H, m), 6,93-6,97 (1H, m), 7,02-7,07 (3H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 565

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,18 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,13 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,2 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,73-6,77 (3H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,07-7,12 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 566

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,4-điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,61-2,70 (2H, m), 2,76 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,84-2,97 (2H, m), 3,05-3,12 (2H, m), 3,25-3,28 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,17-5,28 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 567

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,90 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,57 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,63-2,66 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,83-2,96 (2H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 5,2 Hz), 3,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,1 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,82-6,87 (2H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,42 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 568

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,20 (1H, m), 2,56 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,62-2,66 (2H, m), 2,75 (1H, t, J = 10,6 Hz),2,83-3,11 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 4,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 569

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,84-1,88 (1H, m), 2,12-2,21 (1H, m), 2,53-3,23 (9H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,3 Hz), 3,98 (2H, q, J = 7,1 Hz), 4,16 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 5,2 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,47-6,50 (1H, m), 6,61-6,67 (2H, m), 6,74-6,76 (2H, m), 6,81-6,94 (2H, m), 7,11-7,13 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 570

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,58-2,93 (6H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,24 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 5,9 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,11-7,16 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 571

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,11-2,18 (1H, m), 2,58-2,92 (6H, m), 2,99-3,23 (3H, m), 3,60 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,24 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 5,9 Hz), 6,75-6,78 (2H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,11-7,16 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 572

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,4-điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,54-2,58 (3H, m), 2,69-2,86 (3H, m), 3,02-3,12 (2H, m), 3,24-3,27 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,14-4,18 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,07 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 7,38 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 573

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,12-2,19 (1H, m), 2,55-2,57 (3H, m), 2,67-2,86 (3H, m), 2,98-3,20 (3H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,14-4,17 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 7,06-7,09 (3H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 574

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,13-2,17 (1H, m), 2,54-2,57 (3H, m), 2,67-2,86 (3H, m), 3,05-3,07 (2H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,14-4,17 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,1 Hz), 5,44 (1H, d, J = 15,1 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,71 (2H, m), 6,86 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,41 (1H, d, J = 7,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 575

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,14-2,21 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 2,2 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,76 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,84-3,13 (4H, m), 3,18-3,25 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,18 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz),5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd,

J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,0 Hz), 6,93-6,97 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,4 Hz), 7,11-7,16 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 576

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,87 (1H, m), 2,12-2,17 (1H, m), 2,51-2,85 (6H, m), 3,03-3,17 (2H, m), 3,29-3,32 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,10-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,44 (1H, d, J = 14,8 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,54-6,56 (2H, m), 6,74 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,6 Hz), 7,05-7,10 (3H, m), 7,15 (1H, d, J = 8,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 577

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,51 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,58-2,69 (2H, m), 2,78-2,89 (3H, m), 3,03-3,33 (3H, m), 3,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,81 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,10-4,14 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,41 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,0 Hz), 6,73-6,77 (3H, m), 7,07-7,12 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 578

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,85 (9H, s), 1,81-1,85 (1H, m), 2,09-2,15 (1H, m), 2,53-2,64 (3H, m), 2,72-2,83 (2H, m), 2,89-2,93 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,39-3,48 (2H, m), 3,60 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,07-4,10 (1H, m), 5,22 (2H, brs), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,75 (2H, m), 6,81-6,87 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,20-7,24 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 579

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,13-2,19 (1H, m), 2,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,61-2,66 (2H, m), 2,84-2,91 (3H, m), 3,06-3,32 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,15 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,3 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,2 Hz), 6,75 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 6,96-7,00 (3H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 580

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,89 (1H, m), 2,15-2,20 (1H, m), 2,55 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,83-2,95 (3H, m), 3,06-3,38 (3H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,17 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,3 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,93-7,09 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 581

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,87-1,90 (1H, m), 2,16-2,22 (1H, m), 2,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,63-2,67 (2H, m), 2,79 (1H, t, J = 10,7 Hz), 2,85-2,98 (2H, m), 3,10-3,13 (2H, m), 3,32-3,35 (1H, m), 3,65 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,20 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,3 Hz), 5,19-5,27 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 1,4 Hz, 7,6 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,4 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,7 Hz), 7,22-7,25 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 1,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 582

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,4-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,07 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,13-2,20 (1H, m), 2,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-3,25 (8H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,14-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H,

dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,79-6,86 (3H, m), 6,94-6,97 (1H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 583

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,14 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,83 (9H, s), 1,78-1,81 (1H, m), 2,08-2,15 (1H, m), 2,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,59-2,70 (2H, m), 2,84-3,05 (3H, m), 3,14 (1H, dd, 11,7 Hz, 5,3 Hz), 3,25-3,29 (1H, m), 3,46-3,50 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73 (3H, s), 3,86 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,10 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,5 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,76 (2H, m), 6,81-6,94 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 584

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxy-1-phenylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,67-1,70 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91-3,95 (2H, m), 4,43 (1H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,79 (3H, m), 6,92-704 (5H, m), 7,22-7,25 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 585

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxy-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,68-1,70 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,45-3,03 (6H, m), 3,40-3,51 (2H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91-3,94 (2H, m), 4,48 (1H, s), 5,02-5,16 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,76-6,78 (2H, m), 6,92-7,04 (5H, m), 7,21 (2H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 586

5-({(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-[4-(điflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,05 (3H, s), 0,80 (9H, s), 1,67-1,70 (1H, m), 1,93-1,98 (1H, m), 2,50-3,00 (6H, m), 3,41-3,51 (2H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,67 (3H, s), 3,91-3,95 (2H, m), 4,44 (1H, s), 5,01-5,17 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,1 Hz), 6,78 (2H, d, J = 8,7 Hz), 6,91-7,07 (7H, m).

Ví dụ tham khảo 587

5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,08 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,08-2,18 (1H, m), 2,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 2,58-2,69 (2H, m), 2,78-2,91 (3H, m), 3,02-3,10 (1H, m), 3,11-3,17 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,58 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,80 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,09-4,15 (1H, m), 5,24 (2H, brs), 6,39 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,0 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 7,04-7,09 (2H, m), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 588

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,16 (3H, s), 0,06 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,85-1,88 (1H, m), 2,09-2,16 (1H, m), 2,53-2,57 (3H, m), 2,63-2,86 (3H, m), 3,03-3,30 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,83 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,09-4,13 (1H, m), 5,33 (1H, d, J = 15,2 Hz), 5,45 (1H, d, J = 15,2 Hz), 6,48 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,69-6,72 (2H, m), 6,87-6,91 (1H, m), 7,04-7,08 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 589

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,82-1,89 (1H, m), 2,10-2,20 (1H, m), 2,51-2,58 (3H, m), 2,65-2,64 (1H, m), 2,78-2,87 (2H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,25-3,31 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,72 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,10-4,16 (1H, m), 5,32 (1H, d, J = 15,0 Hz), 5,43 (1H, d, J =

15,0 Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68-6,72 (2H, m), 6,88 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03-7,09 (4H, m), 7,14 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 590

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flo-5-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,12 (3H, s), 0,072 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,86-1,90 (1H, m), 2,12-2,20 (1H, m), 2,52 (1H, d, J = 2,3 Hz), 2,58-2,70 (2H, m), 2,82-2,96 (3H, m), 3,07-3,19 (2H, m), 3,31-3,36 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,87 (3H, s), 4,12-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,55 (1H, d, J = 7,7 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,6 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 591

5-{[(3R,4R)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,072 (3H, s), 0,84 (9H, s), 1,84-1,88 (1H, m), 2,11-2,20 (1H, m), 2,30 (3H, s), 2,53 (1H, d, J = 2,4 Hz), 2,59-2,70 (2H, m), 2,80-2,96 (3H, m), 3,03-3,09 (1H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,73 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 8,6 Hz), 4,12-4,17 (1H, m), 5,23 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,74 (2H, d, J = 8,8 Hz), 6,81 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,2 Hz), 7,05 (1H, d, J = 11,8 Hz), 7,12 (2H, d, J = 8,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 592

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, bổ sung chất phản ứng Burgess (597mg) vào dung dịch 5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (441mg) trong tetrahyđrofuran (8ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16,5 giờ, sau đó ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (380mg). Sử dụng hợp chất này trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29-2,34 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,87-6,93 (3H, m), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 593

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 592.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,23-2,32 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,46 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,87-6,92 (2H, m), 7,16-7,19 (1H, m), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 594

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 592.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,28-2,32 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 2,95-2,99 (2H, m), 3,33-3,35 (2H, m), 3,73 (2H, brs), 4,41 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,40 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 6,3 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,67 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 595

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-điaminopropan (13,59ml) vào dung dịch 5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (8g) trong N-metyl-2-pyroliđon (60ml), sau đó bổ sung từng giọt metansulfonyl clorua (5,30ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Bổ sung nước và tert-butyl metyl ete vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Rửa chất rắn thu được bằng nước và điisopropyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,27g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,33-2,37 (2H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,29 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,65 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,88 (1H, brs), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,83 (1H, t, J = 9,1 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 596

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 592.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,25 (2H, brs), 2,44-2,48 (2H, m), 2,86-2,90 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,57-3,60 (2H, m), 4,52 (2H, s), 5,91 (1H, brs), 6,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98-7,02 (1H, m), 7,23-7,30 (2H, m), 7,42-7,45 (1H, m), 9,37 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 597

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 592.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,25 (2H, brs), 2,42-2,47 (2H, m), 2,81-2,85 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,59 (2H, brs), 4,49 (2H, s), 5,92 (1H, brs), 6,79 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 6,3 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 10,31 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 598

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,23 (2H, brs), 2,45-2,49 (2H, m), 2,83-2,87 (2H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,64 (2H, brs), 4,53 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 9,70 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 599

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,25 (2H, brs), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-2,86 (2H, m), 3,21 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,59 (2H, brs), 4,54 (2H, s), 5,93 (1H, brs), 6,87 (1H, d, J = 11,6 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,27-7,30 (1H, m), 7,43 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 9,69 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 600

5-{[1-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32 (2H, brs), 2,62-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 8,1 Hz), 3,27-3,29 (2H, m), 3,66 (2H, brs), 4,45 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,73-6,78 (1H, m), 6,89-6,98 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 601

5-{[1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31 (2H, brs), 2,61-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 602

8-Flo-5-{[1-(2,4,6-triflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,28-2,35 (2H, m), 2,60-2,66 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,31 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,65-3,3,70 (2H, m), 4,44 (2H, brs), 5,83-5,88 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,60-6,69 (2H, m), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 603

5-{[1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32 (2H, brs), 2,62-2,65 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,29-3,32 (2H, m), 3,69 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,49 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 2,4 Hz), 7,20-7,21 (1H, m), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 604

5-({1-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,30-2,34 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,28-3,31 (2H, m), 3,66 (2H, brs), 4,29 (2H, q, J = 8,0 Hz), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,47-6,54 (3H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 605

5-({1-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,30-2,35 (2H, m), 2,62-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,31-3,34 (2H, m), 3,71 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,86 (1H, brs), 6,46 (1H, t, J = 73,2 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,68-6,73 (2H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 606

5-{[1-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 6,8 Hz), 2,30-2,34 (2H, m), 2,60-2,65 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,26-3,29 (2H, m), 3,64 (2H, brs), 3,96 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,43 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,39-6,46 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 607

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31-2,38 (2H, m), 2,61 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,28 (2H, t, J = 5,6 Hz), 3,63-3,68 (2H, m), 4,45 (2H, s), 5,90 (1H, brs), 6,38 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 6,3 Hz), 6,87 (1H, t, J = 8,9 Hz), 7,02-7,09 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 608

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32-2,39 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,28 (2H, t, J = 5,5 Hz), 3,66 (2H, s), 4,47 (2H, s), 5,90 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,86-6,91 (1H, m), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,79 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 609

5-{[1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,31 (2H, brs), 2,60-2,64 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,35 (2H, m), 3,72 (2H, brs), 4,46 (2H, s), 5,85 (1H, brs), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,73 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 610

5-{[1-(2-Bromo-4-clo-6-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,15-2,37 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,17-3,29 (2H, m), 3,59 (2H, brs), 4,48 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,63 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,4 Hz), 7,62-7,69 (1H, m), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 611

5-{[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 592.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,29-2,40 (2H, m), 2,46-2,72 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,30 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,60-3,72 (2H, m), 4,44 (2H, brs), 5,82-5,92 (1H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,67-6,76 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 6,9 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 612

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 592.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,32-2,38 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,00-3,05 (2H, m), 3,28-3,30 (2H, m), 3,65 (2H, brs), 4,44 (2H, s), 5,89 (1H, brs), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,93 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 613

4-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (2,00g) trong tetrahyđrofuran (10ml) vào dung dịch kali hexametylđisilazit (2,05g) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở nhiệt độ -78 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung tert-butylđimetylsilyl clorua (1,35g) vào hỗn hợp phản

ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung hexan và nước vào dung dịch phản ứng để chiết sản phẩm. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,89g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,17 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,20-2,24 (2H, m), 3,29-3,32 (2H, m), 3,64-3,66 (2H, m), 4,87-4,89 (1H, m), 6,84-6,89 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 614

1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin

Bổ sung trietylamin (12,81ml), tert-butyl đimetylclosilan (12,74g) và natri iođua (12,67g) vào dung dịch 1-(4-bromo-2-flophenyl)piperiđin-4-on (20g) trong axetonitril (60ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá. Dưới khí nitơ, khuấy hỗn hợp phản ứng ở dòng hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Để dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và bổ sung hexan vào đó, lọc bằng Xelit, và rửa dịch lọc bằng nước và nước muối. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (28,8g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,16 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,03-2,09 (2H, m), 3,11 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,43 (2H, dd, J = 5,7 Hz, 2,5 Hz), 4,73-4,76 (1H, m), 6,65 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,97-7,05 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 615

4-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 614.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,16 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,19-2,26 (2H, m), 3,28 (2H, t, J = 5,7 Hz), 3,60 (2H, dd, J = 5,7 Hz, 2,5 Hz), 4,89-4,92 (1H, m), 6,88 (1H, t, J = 8,9 Hz), 6,99-7,06 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 616

1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 614.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,17 (6H, s), 0,93 (9H, s), 2,18-2,24 (2H, m), 3,27-3,33 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,86-4,89 (1H, m), 6,98-7,04 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 617

(1R,6R)-3-(4-Bromo-2-flophenyl)-6-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan

Bổ sung dung dịch 1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin (8,8g) trong axetonitril/1-propanol/toluen (1:1:2) (95ml) vào dung dịch kali cacbonat (9,44g) trong 32 ml của muối đinatri của axit etylenđiamin tetraaxetic trong nước 4 x 10^{-4} M. Sau khi bổ sung chất xúc tác epoxy hóa Shi (1,765g) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, bổ sung từng giọt dung dịch hyđro peroxit trong nước 30 % (9,31ml) vào đó ở nhiệt độ bên trong là 2 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 12 giờ. Bổ sung hexan và nước vào dung dịch phản ứng để chiết sản phẩm. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, nước muối và natri sulfit, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,79g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,19-2,25 (1H, m), 2,29-2,36 (1H, m), 2,81-2,89 (1H, m), 3,08-3,14 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 13,7 Hz), 3,37 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,56-3,63 (1H, m), 6,72 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13-7,19 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 618

(1R,6R)-6-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-3-(4-clo-2,6-điflophenyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 617.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,13-2,19 (1H, m), 2,23-2,31 (1H, m), 2,91-2,97 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,51 (1H, dd, 13,7 Hz, 4,0 Hz), 6,83-6,90 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 619

($1R^*$,$6R^*$)-3-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-6-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan

Bổ sung dung dịch kali cacbonat (7,18g) và muối đinatri của axit etylenđiamin tetraaxetic (3,9mg) trong nước (26ml) vào dung dịch 1-(4-bromo-2,6-điflophenyl)-4-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin (7,0g) và 1,1,1-trifloaxeton (0,93ml) trong axetonitril/toluen/1-propanol (1: 2: 1) (84ml) ở nhiệt độ 0 °C. Bổ sung từng giọt dung dịch hyđro peroxit trong nước 30 % (7,07ml) vào hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ bên trong là 3-5 °C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 9,5 giờ. Bổ sung toluen và natri thiosulfat 1 M trong nước vào dung dịch phản ứng để chiết sản phẩm. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,58g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,17 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,22-2,30 (1H, m), 2,91-2,98 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,34 (1H, d, J = 4,1 Hz), 3,37 (1H, d, J = 14,1 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 4,1 Hz), 6,97-7,03 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 620

(1R,6R)-3-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-6-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 617.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,14-2,18 (1H, m), 2,23-2,29 (1H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,35 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,37 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,53 (1H, dd, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98-7,03 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 621

(1R,6R)-6-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-3-(4-clo-2-flophenyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 617.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,20-2,24 (1H, m), 2,29-2,34 (1H, m), 2,82-2,88 (1H, m), 3,07-3,11 (1H, m), 3,17 (1H, d, J = 14,0 Hz), 3,37 (1H, d, J = 4,3), 3,57-3,62 (1H, m), 6,79 (1H, t, J = 9,2 Hz), 6,99-7,04 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 622

(1R*,6R*)-6-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-3-(4-clo-2,6-điflophenyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 619.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,14 (3H, s), 0,18 (3H, s), 0,90 (9H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,22-2,31 (1H, m), 2,90-2,97 (1H, m), 3,06-3,15 (1H, m), 3,33-3,40 (2H, m), 3,53 (1H, dd, J = 14,0 Hz, 3,2 Hz), 6,83-6,90 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 623

(3R,4R)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Bổ sung natri tert-butoxit (1,50g) vào huyền phù của trimetylsulfoxonium iođua (3,44g) trong đimetyl sulfoxit (37ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung dung dịch (3R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on (3,72 g, ee 81,7 %) trong đimetyl sulfoxit (37ml) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tái kết tinh from etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,49 g, ee 98 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 6,87-6,92 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 624

(3R*,4R*)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 623.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 6,87-6,92 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 625

(3R*,4R*)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Bổ sung dung dịch nitrosobenzen (1,41g) trong N,N-đimetylformamit (40ml) vào huyền phù của 1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-on (3,00g) và DL-prolin (0,455g) trong N,N-đimetylformamit (20ml) ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 6 giờ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn trong metanol (30ml), bổ sung đồng (II) sulfat (0,631g) vào dung dịch và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và lọc. Bổ sung đimetyl sulfoxit (30ml) vào dịch lọc và cô hỗn hợp để thu được dung dịch 1-(4-clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on (hợp chất α-hyđroxyketon) trong đimetyl sulfoxit. Bổ sung natri tert-butoxit (1,39g) vào huyền phù của trimetylsulfoxonium iođua (3,19g) trong đimetyl sulfoxit (30ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch hợp chất α-hyđroxyketon trong đimetyl sulfoxit vào hỗn hợp thu được, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat). Tái kết tinh sản phẩm từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (647mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,99-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04-7,08 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 626

(3R*,4R*)-6-(4-Bromo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 625.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,96 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 11,0 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,18-7,20 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 627

(3R,4R)-6-(4-Bromo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Bổ sung 240 ml chất đệm (natri tetraborat đecahyđrat trong nước 0,05 M trong muối đinatri của axit etylenđiamin tetraaxetic trong nước 4 x 10^{-4} M), chất xúc tác epoxy hóa Shi (6,86g), và tetrabutylamoni hyđrosulfat (0,910g) ở nhiệt độ 0 °C vào dung dịch 1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-{[tert-butyl(điphenyl)silyl]oxy}-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin (34,2g) trong axetonitril-đimetoxymetan (240-240ml). Sau đó, bổ sung từng giọt dung dịch Oxone (Nhãn hiệu đã đăng ký) (56,8g) trong 300 ml muối đinatri của axit etylenđiamin tetraaxetic trong nước 4 x 10^{-4} M và dung dịch kali cacbonat (53,7g) trong nước (300ml) qua hai phễu bổ sung riêng biệt trong thời gian 2 giờ, và sau đó khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung hexan đã được làm lạnh bằng đá và nước đã được làm lạnh bằng đá vào dung dịch phản ứng để chiết sản phẩm. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn trong tetrahyđrofuran-nước (175-140ml), bổ sung axit hyđrocloric 5 N (35ml) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và lọc. Bổ sung đimetyl sulfoxit (160ml) vào dịch lọc và cô dung dịch để thu được dung dịch (R)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on (hợp chất α-hyđroxyketon) trong đimetyl sulfoxit. Bổ sung natri tert-butoxit (7,08g) vào huyền phù của trimetylsulfonium iođua (16,2g) trong đimetyl sulfoxit (160ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch của hợp chất α-hyđroxyketon trong đimetyl sulfoxit vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,27 g, ee 99 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,96 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 11,0 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,98-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,48-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,18-7,20 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 628

(3R*,4R*)-6-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 625.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,0 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,02-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 629

(3R,4R)-6-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 627.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 2,05 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,09 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,0 Hz, 4,5 Hz), 2,69 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06-3,10 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,40-3,44 (1H, m), 3,85 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,02-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 630

(3R,4R)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 627.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 3,5 Hz), 1,97 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,21 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,72 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz), 2,99-3,04 (1H, m), 3,10 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,24-3,29 (1H, m), 3,47-3,52 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,0 Hz, 4,5 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04-7,08 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 631

(3R*,4R*)-6-(4-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 625.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 1,94 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,17 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,71 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,0 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 6,91-7,00 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 632

(3R,4R)-6-(4-Flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol

Bổ sung dung dịch nitrosobenzen (5,71g) trong N,N-đimetylformamit (100ml) vào huyền phù của 1-(4-flophenyl)piperiđin-4-on (10,3g) và (S)-5-(pyroliđin-2-yl)-1H-tetrazol (0,371g) trong N,N-đimetylformamit (100ml) trong thời gian 6,5 giờ ở nhiệt độ -20 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước đã được làm lạnh bằng đá, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô

trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn trong metanol (100ml), bổ sung đồng (II) sulfat (2,55g) vào dung dịch và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan và lọc. Bổ sung đimetyl sulfoxit (100ml) vào dịch lọc và cô hỗn hợp để thu được dung dịch (R)-1-(4-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on (hợp chất α-hyđroxyketon) trong đimetyl sulfoxit. Bổ sung natri tert-butoxit (5,64g) vào huyền phù của trimetylsulfoni iođua (12,9g) trong đimetyl sulfoxit (100ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 1 giờ. Bổ sung dung dịch của hợp chất α-hyđroxyketon trong đimetyl sulfoxit vào hỗn hợp này và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,01 g, ee > 99 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74 (1H, dt, J = 14,0 Hz, 4,0 Hz), 1,94 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,17 (1H, ddd, J = 14,0 Hz, 10,5 Hz, 4,5 Hz), 2,71 (1H, d, J = 4,5 Hz), 2,83 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,0 Hz), 3,04-3,09 (1H, m), 3,09 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,34-3,38 (1H, m), 3,60-3,63 (1H, m), 3,96 (1H, ddd, J = 11,0 Hz, 9,5 Hz, 4,5 Hz), 6,91-7,00 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 633

tert-Butyl (1S*,6S*)-6-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat

Bổ sung axit meta-cloperoxybenzoic 75 % (2,81g) vào dung dịch tert-butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (3,06g) trong cloroform (30ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi lọc nguyên liệu không tan ra, cô dịch lọc, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,8g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,96-2,06 (1H, m), 2,07-2,20 (1H, m), 2,59-2,67 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,06-3,22 (1H, m), 3,25-3,37 (1H, m), 3,51-3,80 (2H, m), 3,82-4,16 (3H, m), 6,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,59 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 634

tert-Butyl (1S*,6S*)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 633.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (9H, s), 1,94-2,04 (1H, m), 2,06-2,18 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,06-3,20 (1H, m), 3,24-3,39 (1H, m), 3,51-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82-4,18 (3H, m), 5,17-5,27 (2H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,08-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 635

tert-Butyl (3R*,4S*)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung từng giọt axit trifloaxetic (40ml) vào dung dịch tert-butyl (1S*,6S*)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (9,3g) trong anisol (0,4ml), khuấy hỗn hợp phản ứng trong khi gia nhiệt ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ, và chưng cất dung môi ra. Bổ sung metanol (40ml) và trietylamin (7,6ml) sau đó là đi-tert-butyl đicacbonat (4,6ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N vào dung dịch phản ứng và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 15 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,0g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,32-1,39 (1H, m), 1,39 (9H, s), 1,66-1,79 (1H, m), 2,40-2,48 (2H, m), 2,86-3,00 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,52-3,82 (5H, m), 3,86-3,94 (1H, m), 4,82 (1H, brs), 4,86-4,96 (1H, m), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,2 Hz), 9,98 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 636

tert-Butyl (3R*,4S*)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 43.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,38 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,80-2,91 (2H, m), 3,12-3,24 (1H, m), 3,34-3,51 (1H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-4,09 (3H, m), 5,23 (2H, brs), 6,55 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 9,2 Hz), 7,10-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 637

tert-Butyl (3R*,4S*)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 530.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,15 (3H, s), 0,09-0,17 (3H, m), 0,76-0,86 (9H, m), 1,46 (9H, s), 1,47-1,55 (1H, m), 1,86-1,97 (1H, m), 2,28 (1H, brs), 2,57-2,70 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,07-3,39 (2H, m), 3,62-3,72 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,79-3,92 (1H, m), 3,93-4,08 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 638

5-({(3R*,4S*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-[(trimetylsilyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 539.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,17 (3H, s), 0,04 (3H, s), 0,05 (9H, s), 0,81 (9H, s), 1,39-1,45 (1H, m), 1,69-1,77 (1H, m), 2,62 (2H, t. J = 7,0 Hz), 2,65-2,71 (1H, m), 2,79-2,98 (4H, m), 3,12-3,17 (1H, m), 3,61-3,66 (2H, m), 3,73 (3H, s), 3,91 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,12-5,32 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,71-6,76 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,2 Hz), 7,08-7,13 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 639

5-{[(3R*,4S*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,11 (3H, s), 0,02 (3H, s), 0,78 (9H, s), 1,60-1,68 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,30 (1H, brs), 2,59-2,70 (2H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,11-3,27 (3H, m), 3,32-3,37 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,77-3,81 (1H, m), 3,82-3,86 (1H, m), 4,03-4,09 (1H, m), 5,23 (2H, brs), 6,49 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,81-6,90 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 640

5-{[(3R*,4S*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(2,4-điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,06 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,81 (9H, s), 1,64-1,71 (1H, m), 2,26-2,32 (2H, m), 2,61-2,72 (2H, m), 2,87-2,92 (2H, m), 2,93-2,99 (1H, m), 3,03-3,10 (1H, m), 3,13-3,19 (1H, m),3,40-3,46 (1H, m), 3,76 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,92-3,95 (1H, m), 4,10 (1H, d, = 9,0 Hz), 5,26 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,75-6,80 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,97 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,12-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 641

5-{[(3R*,4S*)-3-{[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 70.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: -0,13 (3H, s), 0,01 (3H, s), 0,75 (9H, s), 1,59-1,64 (1H, m), 2,16-2,24 (1H, m), 2,30 (1H, s), 2,59-2,70 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,17-3,31 (3H,m), 3,36 (1H, dd,J = 12,7 Hz, 2,2 Hz), 3,73 (3H, s), 3,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,9 Hz), 5,23 (2H, brs), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 7,7 Hz), 6,73-6,77 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 7,0 Hz), 7,09-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 642

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(trimetylsilyl)ethinyl]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, bổ sung trietylamin (0,697ml) vào dung dịch của 8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl triflometansulfonat (433mg), trimetylsilylaxetylen (0,166ml), bis(triphenylphosphin)paladi (II) điclorua (70mg) và đồng (I) iođua (38mg) trong N-metyl-2-pyroliđon (3ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 18 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào axit hyđrocloric 1 N, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (222mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,25 (9H, s), 2,66-2,69 (2H, m), 3,03-3,06 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,73-6,79 (2H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 7,08-7,12 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 643

5-Ethinyl-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung tetrabutylamoni florua (dung dịch tetrahyđrofuran 1 M) (0,692ml) vào dung dịch 8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-[(trimetylsilyl)ethinyl]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (220mg) trong tetrahyđrofuran (2ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (16mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,66-2,70 (2H, m), 3,06-3,09 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,74-6,76 (2H, m), 6,83-6,88 (1H, m), 7,09-7,15 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 644

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]ethinyl}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt n-butyllithi (dung dịch hexan 1,6 M) (0,351ml) vào dung dịch 5-ethinyl-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (166mg) trong tetrahyđrofuran (2ml) ở nhiệt độ -60 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung từng giọt dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (120mg) trong tetrahyđrofuran (1ml) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản

ứng ở nhiệt độ -60 °C trong thời gian 2 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung vào dung dịch phản ứng amoni clorua bão hòa trong nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (110mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,97-2,04 (2H, m), 2,08-2,12 (3H, m), 2,67-2,71 (2H, m), 3,04-3,07 (2H, m), 3,21-3,31 (4H, m), 3,74 (3H, s), 5,23 (2H, brs), 6,72-6,77 (2H, m), 6,84-6,89 (3H, m), 7,08-7,12 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 645

5-{2-[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung phức hợp paladi-cacbon etylenđiamin (paladi 3,5-6,5 %) (50mg) vào dung dịch 5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]ethinyl}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,105g) trong etanol (2ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ dưới khí hyđro. Lọc chất xúc tác ra bằng Xelit, và cô dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (99mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,69 (4H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,63-2,70 (4H, m), 2,82-2,85 (2H, m), 3,02-3,06 (2H, m), 3,33-3,38 (2H, m), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, s), 6,74-6,77 (2H, m), 6,81-6,90 (4H, m), 7,12 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 646

O-[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl] đimetylcarbamothioat

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,796g) trong điều kiện làm lạnh bằng đá vào dung dịch 8-flo-5-hyđroxy-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (5,0g) trong N,N-đimetylformamit (50ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 45 phút. Bổ sung từng giọt dung dịch đimetylthiocarbamoyl clorua (3,28g) trong N,N-đimetylformamit (5ml) vào hỗn hợp phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2,5 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào dung dịch amoni clorua lạnh trong nước, và bổ sung hexan vào hỗn hợp này và khuấy dung dịch thu được. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,40g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,68 (2H, m), 2,68-2,73 (2H, m), 3,34 (3H, s), 3,45 (3H, s), 3,74 (3H, s), 5,22 (2H, brs), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,9 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 9,0 Hz), 7,09-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 647

S-[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl] đimetylcarbamothioat

Dưới khí argon, khuấy huyền phù của O-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl] đimetylcarbamothioat (3,0g) trong điphenyl ete (15ml) ở nhiệt độ 200 °C trong thời gian 5 ngày. Bổ sung vào dung dịch phản ứng hexan, và sau khi khuấy hỗn hợp, loại bỏ dịch nổi bề mặt của chúng bằng cách lắng gạn. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,15g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,93-3,06 (5H, m), 3,10 (3H, brs), 3,74 (3H, s), 5,20 (2H, brs), 6,75-6,79 (2H, m), 6,90 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 8,6 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 4,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 648

8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-5-sulfanyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (2,96ml) vào huyền phù của S-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl] đimetylcarbamothioat (1,15g) trong metanol/nước (1:1) (20ml) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước đá và tạo thành tính axit yếu bằng axit hyđrocloric 5 N, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Hòa tan chất rắn thu được vào điclometan, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Rửa phần cặn bằng hexan/điisopropyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,83g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,63-2,70 (2H, m), 2,90-2,97 (2H, m), 3,24 (1H, s), 3,74 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,73-6,77 (2H, m), 6,80 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 8,7 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,4 Hz), 7,07-7,12 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 649

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67-1,81 (4H, m), 1,99 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,97-3,04 (4H, m), 3,06-3,11 (2H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,71 (3H, s), 5,21 (2H, brs), 6,72-6,76 (2H, m), 6,84-6,91 (2H, m), 7,01-7,06 (2H, m), 7,07-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 650

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxy-1-oxitpiperiđin-4-yl]metyl}sulfonyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit m-cloperoxybenzoic (chứa nước 25 %) (0,419g) vào huyền phù của 5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,25g) trong cloroform (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7,5 giờ. Chưng cất dung môi ra, rửa phần cặn

bằng natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước và etyl axetat, và kết tinh từ etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,25g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,85 (2H, m), 2,51-2,60 (2H, m), 2,63-2,75 (2H, m), 2,76-2,86 (2H, m), 3,30-3,45 (2H, m), 3,57 (2H, s), 4,10-4,21 (2H, m), 4,70-5,50 (1H, tín hiệu rộng), 7,37 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,1 Hz), 7,64 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,2 Hz), 8,71 (1H, t, J = 9,2 Hz), 10,41 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 651

tert-Butyl (3R*,4R*)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxy-3-(metylamino) piperiđin-1-carboxylat

Bổ sung metylamin 40 % trong metanol (30ml) vào tert-butyl (1S*,6S*)-6-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (0,39g) và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Chưng cất dung môi phản ứng ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Sử dụng hợp chất này trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,49-1,82 (4H, m), 2,42 (3H, s), 2,47-2,57 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,99 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,13-3,52 (2H, m), 3,62-4,02 (3H, m), 4,06-4,18 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,66 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 652

8-Flo-5-{[(3R*,4R*)-4-hyđroxy-3-(metylamino) piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on đihyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,81-1,93 (1H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,70 (3H, brs), 2,89-2,98 (2H, m), 3,10-3,30 (3H, m), 3,46-3,55 (1H, m), 3,56-3,68 (1H, m), 4,09-4,25 (3H, m), 6,63-6,72 (1H, m), 7,03-7,12 (1H, m), 8,91 (1H, brs), 9,51 (1H, brs), 9,59 (1H, brs), 9,83 (1H,brs), 10,05 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 653

tert-Butyl (3R*,4R*)-3-amino-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 651.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,49-1,74 (3H, m), 1,79-1,91 (1H, m), 2,26-2,42 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,93-3,06 (3H, m), 3,18-3,34 (1H, m), 3,47-3,79 (2H, m), 3,80-3,98 (2H, m), 4,09-4,19 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 654

5-{[(3R*,4R*)-3-Amino-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on đihyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,79-1,89 (1H, m), 2,29-2,39 (1H, m), 2,41-2,49 (2H, m), 2,87-2,98 (2H, m), 3,09-3,29 (2H, m), 3,30-3,62 (3H, m), 3,90-3,90 (1H, m), 4,01-4,07 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 6,60-6,80 (1H, m), 7,01-7,11 (1H, m), 8,72 (3H, brs), 9,47 (1H, brs), 9,69 (1H, brs), 10,04 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 655

tert-Butyl (3S*,4S*)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-1-carboxylat

Dưới khí argon, bổ sung từng giọt metylmagie clorua (dung dịch tetrahyđrofuran 3M) (1,27ml) vào huyền phù của tert-butyl (1S*,6S*)-6-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (0,5g) và phức hợp đồng (I) bromua-đimetylsulfua (0,026g) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở nhiệt độ 0 °C, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 3,5 giờ. Bổ sung amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,25g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,99 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,50-1,57 (1H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 1,86-2,01 (1H, m), 2,17 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95-3,03 (2H, m), 3,14-3,42 (1H, m), 3,45-3,53 (1H, m), 3,59-3,66 (1H, m), 3,68-4,02 (3H, m), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 656

8-Flo-5-{[(3S*,4S*)-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,05 (3H, d, J = 7,2 Hz), 1,48-1,56 (1H, m), 1,56-1,70 (1H, tín hiệu rộng), 1,83-1,96 (2H, m), 2,20 (1H, brs), 2,60 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 5,6 Hz), 2,63-2,67 (2H, m), 2,79-2,86 (1H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03-3,10 (1H, m), 3,21 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 3,8 Hz), 3,84-3,93 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 657

tert-Butyl (3S*,4R*)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung natri metoxit (dung dịch metanol 5M) (1,56ml) vào huyền phù của tert-butyl (1S*,6S*)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (0,4g) trong metanol (5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 32 giờ. Bổ sung vào dung dịch phản ứng axit axetic (0,45ml) và chưng cất dung môi ra. Bổ sung nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,29g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,52 (10H, m), 1,77-1,86 (1H, m), 2,32 (1H, brs), 2,60-2,68 (2H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,03-3,27 (3H, m), 3,33 (3H, brs), 3,69-4,07 (3H, m), 3,74 (3H,s), 4,08-4,32 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 658

8-Flo-5-{[(3S*,4R*)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44-1,51 (1H, m), 1,51-1,70 (1H, tín hiệu rộng), 1,70-1,79 (1H, m), 2,27 (1H, brs), 2,62-2,67 (2H, m), 2,82-2,90 (3H, m), 2,94-3,02 (1H, m), 3,02-3,09 (2H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,31 (3H, s), 3,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,74 (3H, s), 4,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,17-5,28 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 659

5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,68 (1H, m), 2,16-2,25 (1H, m), 2,37 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,31-3,40 (2H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,85 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,89-3,97 (1H, m), 4,10 (1H, d, J = 9,1 Hz), 5,16-5,28 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz).

[0947]

Ví dụ tham khảo 660

tert-Butyl (3R*,4S*)-3-xyano-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Dưới khí argon, bổ sung lithi hyđrua (0,028g) vào dung dịch axetonxyanohydrin (0,342ml) trong tetrahyđrofuran (4ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Sau đó, bổ sung tert-butyl (1S*,6S*)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (0,6g) vào hỗn hợp này và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 7 giờ. Sau khi để dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước vào đó, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,53g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50 (9H, s), 1,62-1,70 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,50 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,77-3,03 (3H, m), 3,03-3,31 (1H, m), 3,31-3,60 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,93-4,49 (3H, m), 5,14-5,31 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,87 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 661

(3R*,4S*)-4-({[8-Flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,68 (2H, m), 1,79-1,88 (1H, m), 2,42 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,0 Hz), 2,79-2,92 (3H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,02-3,11 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 2,2 Hz), 3,34 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 3,1 Hz), 3,74 (3H, s), 3,88 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,10 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,17-5,29 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 662

(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (1H, m), 2,19-2,26 (1H, m), 2,48 (1H, s), 2,68 (2H, t, J = 7,1 Hz), 2,82-2,94 (2H, m), 3,09-3,12 (1H, m), 3,25-3,33 (1H, m), 3,52 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 2,8 Hz), 3,65-3,72 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,91-3,97 (1H, m), 3,98 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,20 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,16-5,30 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,80 (2H, m), 6,88 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 663

tert-Butyl (3R*,4S*)-3-flo-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung tetrabutylamoni đihyđro triflorua (2,0 g, dư) vào tert-butyl (1S*,6S*)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (0,51g), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 2 ngày. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,36g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,57-1,62 (1H, m), 1,78-1,91 (1H, m), 2,42-2,48 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,79-2,93 (2H, m), 3,03-3,49 (2H, m), 3,75 (3H, m), 3,75-3,79 (1H, m), 3,90-4,06 (2H, m), 4,21-4,79 (2H, m), 5,16-5,29 (2H, m), 6,54 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 6,72-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz. 9,1 Hz), 7,05-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 664

8-Flo-5-{[(3R*,4S*)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,80 (1H, m), 1,83-1,92 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,81-3,02 (2H, m), 3,06-3,20 (2H, m), 3,44-3,56 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,81-3,90 (1H, m), 3,92-4,00 (1H, m), 4,77-4,83 (1H, m), 4,88-4,94 (1H, m), 5,05-5,16 (2H, m), 5,81 (1H, brs), 6,72 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,77-6,85 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,2 Hz), 7,03-7,11 (2H, m), 8,66 (1H, brs), 9,27 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 665

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,77 (1H, m), 2,17-2,28 (1H, m), 2,48-2,58 (1H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 3,21-3,31 (1H, m), 3,44-3,61 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,75-3,86 (2H, m), 4,02-4,13 (2H, m), 4,56-4,72 (1H, m), 5,16-5,30 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,72-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz. 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 666

4-[(Axetyloxy)metyl]-1-(4-metoxybenzyl)-3-metylpyriđin clorua

Khuấy dung dịch (3-metylpyriđin-4-yl)metyl axetat (20,4g) và 4-metoxybenzyl clorua (15,6ml) trong axetonitril (120ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 8 giờ. Để

dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc mà được rửa bằng etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (23,1g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 2,20 (3H, s), 2,43 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,36 (2H, s), 5,73 (2H, s), 6,96-7,02 (2H, m), 7,52-7,58 (2H, m), 8,01 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,08 (1H, d, J = 8,0 Hz), 9,16 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 667

[1-(4-Metoxybenzyl)-5-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metyl axetat

Bổ sung natri borohyđrua (8,86g) vào dung dịch 4-[(axetyloxy)metyl]-1-(4-metoxybenzyl)-3-metylpyriđin clorua (23,1g) trong metanol (200ml) ở nhiệt độ -20 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, khuấy hỗn hợp qua đêm, chưng cất dung môi ra, bổ sung etyl axetat vào phần cặn, và lọc nguyên liệu không tan ra. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6,8g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66 (3H, s), 2,05 (3H, s), 2,13-2,22 (2H, m), 2,53 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,84-2,90 (2H, m), 3,49-3,54 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,57-4,61 (2H, m), 6,83-6,89 (2H, m), 7,22-7,29 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 668

tert-Butyl 4-(hyđroxymetyl)-5-metyl-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Bổ sung 2-cloetyl cloroformat (0,19ml) vào dung dịch [1-(4-metoxybenzyl)-5-metyl-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metyl axetat (0,33g) trong điclometan (10ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 5 giờ. Chưng cất dung môi ra và bổ sung metanol (10ml) vào phần cặn và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 2 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, chưng cất dung môi ra, và hòa tan phần cặn trong metanol (10ml). Bổ sung trietylamin (0,48ml) và đi-tert-butyl đicacbonat (0,39ml) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung natri hyđroxit trong nước 2 N (10ml) vào dung dịch phản ứng, khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 1 giờ, bổ sung dung dịch trong nước của axit xitric 2 M vào đó và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,20g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,50-1,65 (2H, m), 1,71 (3H, s), 2,20-2,30 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 4,16 (2H, brs).

Ví dụ tham khảo 669

tert-Butyl 4-(clometyl)-5-metyl-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Bổ sung trietylamin (3,06ml) và metansulfonyl clorua (1,46ml) vào dung dịch tert-butyl 4-(hyđroxymetyl)-5-metyl-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (3,57g) trong axetonitril (50ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (2,53g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,74 (3H, s), 2,15-2,28 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,73-3,86 (2H, m), 4,07-4,12 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 670

tert-Butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-5-metyl-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,69 (3H, brs), 2,16-2,26 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,76-3,84 (2H, m), 4,42-4,47 (2H, m), 5,18-5,26 (2H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 671

tert-Butyl ($1S^*$,$6S^*$)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-metyl-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 633.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,46 (9H, s), 2,02-2,20 (2H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,81-2,95 (2H, m), 3,14-3,47 (2H, m), 3,48-3,76 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,93-4,08 (2H, m), 5,17-5,29 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 672

tert-Butyl ($3S^*$,$4S^*$)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 499.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,64 (3H, s), 1,66-1,75 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 2,58-2,71 (2H, m), 2,73-2,92 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,02-3,26 (2H, m), 3,65-3,84 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96-4,09 (1H, m), 4,13-4,18 (1H, m), 5,12-5,33 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 673

5-{[(3S*,4S*)-3,4-Đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,22 (3H, s), 1,93-2,08 (2H, m), 2,55-2,65 (2H, m), 2,77-3,12 (6H, m), 3,38-3,50 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,78-3,85 (1H, m), 4,11-4,19 (1H, m), 5,10 (2H, brs), 6,77 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,3 Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,99 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 8,81 (1H, brs), 8,95 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 674

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37 (3H, s), 1,86-1,96 (1H, m), 2,02-2,12 (1H, m), 2,61-2,69 (2H, m), 2,84-2,93 (2H, m), 3,05 (1H, brs), 3,31-3,51 (4H, m), 3,60-3,74 (1H, m), 3,75 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,14 (1H, d, J = 9,4 Hz), 5,14-5,32 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,09-7,17 (2H, m), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 675

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, bổ sung 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (41mg) và tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (20mg) vào dung dịch 5-{[(3S*,4S*)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua (0,36g), 1-bromo-4-clo-2-flobenzen (0,19g), trietylamin (0,16ml) và xesi cacbonat (0,72g) trong toluen (6ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (42mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, s), 1,89-2,05 (2H, m), 2,59-2,72 (2H, m), 2,79-3,08 (6H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,89 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,14-5,32 (2H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,82-6,93 (2H, m), 7,01-7,08 (2H, m), 7,09-7,17 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 676

1-(2-Clo-4-flophenyl)-3-flo-4,4-đimetoxypiperiđin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,98 (1H, m), 2,10-2,18 (1H, m), 2,80-2,88 (1H, m), 3,06-3,22 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,34 (3H, s), 3,39-3,49 (1H, m), 4,57-4,71 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 677

1-(2-Clo-4-flophenyl)-3-flopiperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,58-2,66 (1H, m), 2,81-2,91 (1H, m), 3,03-3,16 (2H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,85-3,92 (1H, m), 5,18 (1H, ddd, J = 48,0 Hz, 10,3 Hz, 6,9 Hz), 6,95-7,01 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 678

1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-flo-4,4-đimetoxypiperiđin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 205.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,98 (1H, m), 2,06-2,15 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 3,11-3,26 (2H, m), 3,28 (3H, s), 3,33 (3H, s), 3,55-3,63 (1H, m), 4,56-4,69 (1H, m), 6,84-6,90 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 679

1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-flopiperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 251.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,61-2,68 (1H, m), 2,77-2,86 (1H, m), 3,09-3,22 (2H, m), 3,60-3,67 (1H, m), 3,93-4,01 (1H, m), 5,05-5,20 (1H, m), 6,90-6,95 (1H, m), 7,06-7,14 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 680

(3R*,4S*)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Dưới khí argon, bổ sung natri tert-butoxit (0,834g) vào dung dịch trimetylsulfoxonium iođua (2,00g) trong đimetyl sulfoxit (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung dung dịch 1-(4-clo-2-flophenyl)-3-flopiperiđin-4-on (2,03g) trong đimetyl sulfoxit (10ml) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,03g) từ các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,71 (1H, m), 2,26-2,35 (1H, m), 2,80 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 1,9 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,6 Hz), 3,16-3,29 (2H, m), 3,31-3,50 (2H, m), 4,32 (1H, ddd, J = 48,0 Hz, 5,1 Hz, 3,1 Hz), 6,88-6,94 (1H, m), 7,03-7,10 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 681

(3R*,4R*)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn của ví dụ tham khảo 680, thu được hợp chất nêu ở đề mục này (0,48g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90-2,03 (2H, m), 2,78 (1H, dd, J = 4,6 Hz, 3,4 Hz), 3,03 (1H, d, J = 4,6 Hz), 3,16-3,28 (2H, m), 3,32-3,47 (2H, m), 4,65 (1H, ddd, J = 48,0 Hz, 7,3 Hz, 3,9 Hz), 6,89-6,94 (1H, m), 7,04-7,10 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 682

(3R*,4S*)-6-(2-Clo-4-flophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Phản ứng và tinh chế giống như ví dụ tham khảo 680 và 681 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này từ các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,83 (1H, m), 2,16-2,26 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,1 Hz), 3,03 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,08-3,19 (2H, m), 3,24-3,43 (2H, m), 4,41 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,7 Hz, 3,4 Hz), 6,93-6,98 (1H, m), 7,04 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 683

(3R*,4R*)-6-(2-Clo-4-flophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Phản ứng và tinh chế giống như ví dụ tham khảo 680 và 681 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,90 (1H, m), 2,02-2,13 (1H, m), 2,78 (1H, dd, J = 4,8 Hz, 2,6 Hz), 3,07 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,27 (1H, m), 3,37-3,46 (1H, m), 4,75 (1H, ddd, J = 47,9 Hz, 8,3 Hz, 4,1 Hz), 6,93-6,99 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 684

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-[(trimetylsilyl)oxy]-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin

Dưới khí argon, khuấy dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (1g), clotrimetylsilan (1,55ml) và trietylamin (2,84ml) trong N,N-đimetylformamit (5ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 15 giờ, và chưng cất dung môi ra. Bổ sung nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,28g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,21 (9H, s), 2,18-2,25 (2H, m), 3,27-3,34 (2H, m), 3,62-3,68 (2H, m), 4,86-4,90 (1H, m), 6,83-6,91 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 685

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flopiperiđin-4-on

Dưới khí argon, bổ sung 1-clometyl-4-flo-1,4-diazoniabixyclo[2,2,2]octan bis(tetrafloborat) (1,57g) vào dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-[(trimetylsilyl)oxy]-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin (1,28g) trong axetonitril (15ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,76g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,65 (1H, m), 2,74-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,08 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 10,1 Hz, 6,8 Hz), 6,90-6,99 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 686

(3R*,4S*)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Phản ứng và tinh chế giống như ví dụ tham khảo 680 và 681 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này từ các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz), 6,86-6,93 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 687

(3R*,4R*)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Phản ứng và tinh chế giống như ví dụ tham khảo 680 và 681 tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,94 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 688

(3R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flopiperiđin-4-on

Dưới khí argon, bổ sung dung dịch 9-epi-9-amino-9-đeoxyđihyđroquiniđin (9-epi-DHQDA) (0,413g), axit tricloaxetic (0,218g) và nước (0,023ml) trong tetrahyđrofuran (15ml) vào huyền phù của N-flobenzensulfonimit (2,0g) và natri

cacbonat (1,01g) trong tetrahyđrofuran (10ml) ở nhiệt độ -20 °C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 10 phút. Bổ sung 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (3,12g) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 16 giờ, sau đó ở nhiệt độ -10 °C trong thời gian 24 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,26g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,65 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,00-5,16 (1H, m), 6,92-6,98 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 689

(3S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flopiperiđin-4-on

Bằng quy trình giống như ví dụ tham khảo 688, với 9-epi-9-amino-9-đeoxyđihyđroquinin (9-epi-DHQA) làm chất xúc tác, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,65 (1H, m), 2,75-2,84 (1H, m), 3,38-3,50 (3H, m), 3,78-3,86 (1H, m), 5,00-5,16 (1H, m), 6,92-6,98 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 690

(3S,4R)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Phản ứng và tinh chế giống với Các ví dụ tham khảo 680 và 681 với (3R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flopiperiđin-4-on (1,20g) được thực hiện. Tái kết tinh nguyên liệu thu được từ các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn từ etanol/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,47 g, ee 97 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz), 6,86-6,93 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 691

(3R,4R)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Tái kết tinh nguyên liệu thu được từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn của ví dụ tham khảo 690 từ hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,24 g, ee 91 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,94 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 692

(3R,4S)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Phản ứng và tinh chế giống như ví dụ tham khảo 680 và 681 với (3S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flopiperiđin-4-on (1,19g) được thực hiện. Tái kết tinh nguyên liệu thu được từ các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn từ etanol/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,43 g, ee 96 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,72 (1H, m), 2,18-2,26 (1H, m), 2,77 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 2,0 Hz), 2,99 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,20-3,28 (1H, m), 3,30-3,44 (2H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 4,29 (1H, ddd, J = 48,5 Hz, 5,6 Hz, 3,2 Hz), 6,86-6,93 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 693

(3S,4S)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-flo-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Tái kết tinh nguyên liệu thu được từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn của ví dụ tham khảo 692 từ etanol/nước để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,22 g, ee 86 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,76 (1H, dd, J = 4,7 Hz, 3,7 Hz), 3,00 (1H, d, J = 4,7 Hz), 3,15-3,22 (1H, m), 3,34-3,54 (3H, m), 4,56 (1H, ddd, J = 48,3 Hz, 6,9 Hz, 3,9 Hz), 6,86-6,94 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 694

(3R*,4R*)-4-({[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)piperiđin-3-ol

Bổ sung palađi hyđroxit 20 % trên cacbon (1,16 g, 10 % theo khối lượng) vào dung dịch (3R*,4R*)-1-benzyl-4-({[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-piperiđin-3-ol (11,6g) trong etanol (100ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới khí hyđro ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 2 giờ. Sau khi để dung dịch phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc palađi hyđroxit ra bằng Xelit, và chưng cất dung môi của dịch lọc ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (8,66g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,09 (3H, s), 0,10 (3H, s), 0,91 (9H, s), 1,00-1,13 (1H, m), 1,45-1,72 (3H, m), 2,42 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 10,0 Hz), 2,56 (1H, dt, J = 2,8 Hz, 12,3 Hz), 2,97-3,04 (1H, m), 3,17-3,24 (1H, m), 3,50-3,58 (1H, m), 3,62 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,69-3,77 (1H, m), 3,94-4,30 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 695

(3R*,4R*)-4-({[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-3-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 68.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,35-1,48 (1H, m), 1,59-1,76 (2H, m), 2,50 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,8 Hz), 2,59 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 11,8 Hz), 3,26-3,35 (1H, m), 3,43-3,51 (1H, m), 3,71 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,79-3,90 (2H, m), 4,16-4,20 (1H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,3 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 696

(3R*,4R*)-1-(2,4-Điclophenyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-3-ol

Bổ sung dung dịch tetrabutylamoni florua 1 M trong tetrahyđrofuran (5,1ml) vào dung dịch (3R*,4R*)-4-({[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-3-ol (1,67g) trong tetrahyđrofuran (12ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi chưng cất dung môi ra, bổ sung nước vào phần cặn và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,11g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40-1,54 (1H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 2,36-2,34 (1H, m), 2,53 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,7 Hz), 2,62 (1H, dt, J = 2,5 Hz, 11,7 Hz), 3,12-3,19 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,75-3,93 (3H, m), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 697

[(3R*,4R*)-1-(2,4-Điclophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung para-toluensulfonyl clorua (0,84g) và N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-điaminopropan (0,94ml) vào dung dịch (3R*,4R*)-1-(2,4-điclophenyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-3-ol (1,11g) trong điclometan (12ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,77 (2H, m), 1,81-1,87 (1H, m), 2,05-2,10 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,48-2,64 (2H, m), 3,21-3,29 (1H, m), 3,40-3,48 (1H, m), 3,71-3,81 (1H, m), 4,14-4,20 (1H, m), 4,23-4,30 (1H, m), 6,92 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,35 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,80-7,85 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 698

(3R*,4R*)-4-({[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-3-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 68.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,33-1,45 (1H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 2,52 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,63 (1H, dt, J = 2,5 Hz, 12,0 Hz), 3,34-3,41 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,69 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,78-3,87 (2H, m), 4,17-4,20 (1H, m), 6,83-6,91 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 699

(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-3-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 696.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37-1,51 (1H, m), 1,65-1,77 (2H, m), 2,18-2,29 (1H, m), 2,55 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,65 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 12,0 Hz), 3,05-3,08 (1H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,73-3,91 (3H, m), 6,84-6,91 (1H, m), 7,05-7,08 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 700

Axit 4-metylbenzensulfonic [(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl este

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 697.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57-1,75 (2H, m), 1,78-1,85 (1H, m), 2,06-2,11 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,47-2,66 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,69-3,79 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 4,24-4,30 (1H, m), 6,80-6,87 (1H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 701

(3R*,4R*)-4-({[tert-Butyl(đimetyl)silyl]oxy}metyl)-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)piperiđin-3-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 68.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,11 (3H, s), 0,12 (3H, s), 0,92 (9H, s), 1,31-1,44 (1H, m), 1,58-1,75 (2H, m), 2,50 (1H, t, J = 10,6 Hz), 2,64 (1H, dt, J = 2,5 Hz, 12,0 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,52-3,59 (1H, m), 3,68 (1H, t, J = 9,6 Hz), 3,77-3,85 (2H, m), 4,16-4,19 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 7,6 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 6,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 702

(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-3-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 696.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,37-1,50 (1H, m), 1,66-1,78 (2H, m), 2,15-2,24 (1H, m), 2,53 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,65 (1H, dt, J = 2,6 Hz, 12,1 Hz), 3,16-3,23 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,51-3,59 (1H, m), 3,73-3,90 (3H, m), 6,73 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 7,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,6 Hz, 6,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 703

[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 697.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,75 (2H, m), 1,78-1,86 (1H, m), 2,04-2,08 (1H, m), 2,46 (3H, m), 2,47-2,64 (2H, m), 3,31-3,39 (1H, m), 3,50-3,57 (1H, m), 3,69-3,78 (1H, m), 4,11-4,18 (1H, m), 4,26-4,32 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,8 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 704

tert-Butyl 4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23-1,35 (2H, m), 1,47 (9H, s), 1,75-1,83 (2H, m), 1,90-2,03 (1H, m), 2,59-2,66 (2H, m), 2,69-2,83 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,78 (2H, d, J = 6,3 Hz), 4,05-4,28 (2H, m), 6,43 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 705

8-Flo-5-(piperiđin-4-ylmetoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24-1,36 (2H, m), 1,49-1,77 (1H, tín hiệu rộng), 1,77-1,84 (2H, m), 1,87-1,99 (1H, m), 2,58-2,70 (4H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09-3,17 (2H, m), 3,77 (2H, d, J = 6,3 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 706

tert-Butyl ($3S^*$,$4S^*$)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42-1,46 (1H, m), 1,47 (9H, s), 1,77-1,85 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,41-2,52 (1H, m), 2,53-2,83 (4H, m), 2,89-3,03 (2H, m), 3,57-3,67 (1H, m), 4,00-4,42 (4H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,59 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 707

8-Flo-5-{[($3S^*$,$4S^*$)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,79 (1H, m), 1,83-1,91 (1H, m), 1,92-1,99 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,58-2,69 (1H, m), 2,81-2,94 (3H, m), 3,19-3,30 (2H, m), 3,42-3,46 (1H, m), 3,72-3,80 (1H, m), 4,00-4,07 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,4 Hz), 8,83-8,95 (1H, m), 8,97-9,08 (1H, m), 10,04 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 708

(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-3-yl 4-nitrobenzoat

Bổ sung axit 4-nitrobenzoic (0,49g), triphenylphosphin (0,89g) và đietyl azođicarboxylat (1,55ml) vào dung dịch 5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g) trong tetrahyđrofuran (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chưng cất dung môi ra, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel bazơ (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,0g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,92 (1H, m), 2,12-2,22 (1H, m), 2,41-2,50 (1H, m), 2,61 (2H, d, J = 7,7 Hz), 2,92-3,03 (2H, m), 3,05-3,12 (1H, m), 3,13-3,18 (1H, m), 3,91-3,96 (2H, m), 4,00-4,07 (1H, m), 4,32-4,39 (1H, m), 5,53-5,56 (1H, m), 6,39 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,84 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,46 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,59 (1H, brs), 8,04-8,08 (3H, m), 8,22-8,26 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 709

tert-Butyl (3R*,4R*)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 495.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36-1,45 (1H, m), 1,46 (9H, s), 1,74-1,93 (2H, m), 2,36-2,48 (1H, m), 2,50-2,92 (6H, m), 3,55-3,66 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,96-4,39 (4H, m), 5,15-5,31 (2H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,2 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 710

8-Flo-5-{[(3R*,4R*)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,98 (3H, m), 2,55-2,69 (3H, m), 2,79-2,93 (3H, m), 3,18-3,28 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,70-3,81 (1H, m), 3,97-4,03 (2H, m), 5,04-5,16 (2H, m), 5,45-5,55 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,3 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 9,1 Hz), 7,03-7,10 (2H, m), 8,86-9,26 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 711

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-Điclophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 526.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,78 (1H, m), 1,87-1,98 (2H, m), 2,41-2,45 (1H, m), 2,54-2,73 (4H, m), 2,79-2,95 (2H, m), 3,28-3,36 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,86-3,95 (1H, m), 4,01-4,16 (2H, m), 5,15-5,32 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4H), 6,73-6,80 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,94 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 712

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 526.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,77 (1H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,31-2,35 (1H, m), 2,55-2,75 (4H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,36-3,43 (1H, m), 3,53-3,60 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,84-3,94 (1H, m), 4,02-4,12 (2H, m), 5,18-5,30 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4H), 6,73-6,79 (2H, m), 6,80-6,92 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,10-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 713

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 526.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,55-1,76 (2H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,41-2,49 (1H, m), 2,56-2,73 (3H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,33-3,39 (1H, m), 3,46-3,62 (2H, m), 3,68 (3H, s), 3,96-4,04 (1H, m), 4,06-4,13 (1H, m), 5,04-5,16 (3H, m), 6,70 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4H), 6,77-6,84 (2H, m), 6,98 (1H, dd, J = 13,2 Hz, 9,1 Hz), 7,02-7,13 (3H, m), 7,50 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 7,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 714

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,030g) vào dung dịch 5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,35g) và metyl iođua (0,078ml) trong N,N-đimetylformamit (7ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,33g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,89 (2H, m), 1,98-2,04 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,87-2,94 (2H, m), 3,16-3,26 (2H, m), 3,32 (3H, s), 3,54-3,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,87 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 715

8-Flo-5-{[4-(hyđroxymetyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon ở nhiệt độ -70 °C, bổ sung từng giọt natri trietylborohyđrua (dung dịch tetrahyđrofuran 1 M) (6,05ml) vào dung dịch 1-tert-butyl 4-etyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1,4-đicarboxylat (1,50g) trong tetrahyđrofuran (15ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 9 giờ trong khi để cho ấm lên từ từ đến nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung nước muối vào hỗn hợp này, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được 1-tert-butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-1-carboxylat (hợp chất rượu). Hòa tan hợp chất rượu thu được vào etyl axetat (4ml), và bổ sung axit hyđrocloric/etyl axetat 4 N (4ml) vào hỗn hợp này. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào nước, làm cho hỗn hợp phản ứng có tính bazơ bằng natri hyđroxit trong nước, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ: điclometan/metanol) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,15g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,63 (4H, m), 1,63-1,74 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,81-2,91 (6H, m), 3,71 (2H, s), 3,74 (3H, s), 3,84 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 716

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,65-1,73 (1H, m), 1,75-1,82 (4H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,28-3,35 (4H, s), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, brs), 3,91 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 717

Metyl [1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-yl]carbamat

Bổ sung trietylamin (0,214ml) và điphenylphosphoryl azit (0,331ml) vào dung dịch axit 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic (0,86g) trong 1,4-đioxan (8ml), và làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Chưng cất dung môi ra và bổ sung metanol (20ml) vào phần cặn, và làm hồi lưu hỗn hợp phản ứng trong thời gian 15 giờ. Chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,82g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (2H, m), 2,22-2,30 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,83-2,89 (2H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,56-3,60 (2H, m), 3,61 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,08 (2H, s), 4,64 (1H, s), 5,22 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 718

Metyl [1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-yl]metylcarbamat

Bổ sung metyl iođua (0,061ml) vào dung dịch metyl [1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-yl]carbamat (0,3g) trong N,N-đimetylformamit (3ml), sau đó bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,032g) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,31g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,08-2,18 (2H, m), 2,60-2,68 (4H, m), 2,81-2,87 (2H, m), 3,07 (3H, s), 3,18-3,26 (2H, m), 3,44-3,51 (2H, m), 3,64 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,18 (2H, s), 5,22 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 719

Metyl [1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]metylcarbamat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 119.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,10-2,19 (2H, m), 2,61-2,71 (4H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,10 (3H, s), 3,18-3,27 (2H, m), 3,46-3,53 (2H, m), 3,66 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 720

5-{[4-(Aminooxy)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,059g) vào dung dịch 5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,694g) trong N,N-đimetylformamit (7ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung O-mesitylenesulfonylhyđroxylamin (0,32g) vào dung dịch phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút, và sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,30g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,87 (2H, m), 2,06-2,13 (2H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,88-2,94 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,95 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,78 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 721

5-Flo-2-[4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-yl]benzonitril

Bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (1ml) vào dung dịch 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua (1,0g) trong nước (10ml) để làm cho phần cặn phản ứng có tính bazơ, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Bổ sung 2,5-điflobenzonitril (0,463g), kali cacbonat (0,460g) và N-metyl-2-pyroliđon (5ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 24 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,83g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-2,01 (4H, m), 2,02 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,86-2,92 (2H, m), 3,16-3,25 (2H, m), 3,28-3,34 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,82 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 722

5-Flo-2-[4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-yl]pyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 721.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,91 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,63-2,69 (2H, m), 2,84-2,91 (2H, m), 3,42-3,51 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,80 (2H, s), 3,99-4,07 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,78 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m), 7,54 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 723

2-[4-(Aminooxy)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1-yl]-5-flobenzonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 720.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 2,62-2,68 (2H, m), 2,88-2,95 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,24-3,30 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,96 (2H, s), 4,95 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 7,11-7,16 (2H, m), 7,19-7,24 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 3,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 724

2-[4-(Aminooxy)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1-yl]-5-flopyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 720.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,74-1,84 (2H, m), 2,09-2,17 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,86-2,93 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,94 (2H, s), 3,94-4,01 (2H, m), 4,97 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 725

tert-Butyl 4-xyano-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 59.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (9H, s), 1,55-1,63 (2H, m), 2,04-2,09 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 2,86-2,94 (2H, m), 3,00-3,20 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,90 (2H, s), 4,05-4,40 (2H, m), 5,23 (2H, brs), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,74-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,15 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 726

4-{[(8-Flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-cacbonitril

Bổ sung axit trifloaxetic (10ml) vào hỗn hợp của tert-butyl 4-xyano-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-1-carboxylat (0,92g) và anisol (0,382ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 65-70 °C trong thời gian 2 giờ, và sau đó chưng cất dung môi ra. Bổ sung etyl axetat vào phần cặn, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tạo huyền phù chất rắn thu được trong nước (20ml), bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (0,35ml) vào đó và thu gom tinh thể không tan trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,46g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,55-1,69 (3H, m), 2,06-2,12 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,99-3,08 (4H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,94 (2H, s), 6,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 727

5-{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung trietylamin (0,104ml) vào huyền phù của axit 1-(2,4-điclophenyl)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)piperiđin-4-carboxylic (397mg) trong tetrahyđrofuran (8ml), sau đó bổ sung từng giọt etyl clocacbonat (0,068ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ. Lọc chất kết tủa ra, và bổ sung dung dịch natri borohyđrua (77mg) trong nước (3ml) vào dịch lọc, và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (304mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, t, J = 5,6 Hz), 1,77-1,86 (4H, m), 2,63-2,66 (2H, m), 2,84-2,87 (2H, m), 3,01 (4H, t, J = 5,5 Hz), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, d, J = 5,5 Hz), 3,91 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,57 (1H, dd, 9,2 Hz, 3,2 Hz), 6,77 (2H, d, 8,7 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 6,96 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,13 (2H, d, J = 8,6 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 728

tert-Butyl (3S*,4S*)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-1-carboxylat

Bổ sung natri tert-butoxit (0,23g) vào dung dịch tert-butyl (3S*,4S*)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-carboxylat (1,06g) trong tetrahyđrofuran (10ml) và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Ở cùng nhiệt độ bổ sung metyl iođua (0,15ml) và N-metyl-2-pyroliđon (2ml) vào hỗn hợp này và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chưng cất dung môi ra, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,40g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48 (9H, s), 1,68-1,76 (1H, m), 1,77-1,89 (1H, m), 2,36-2,42 (1H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 2,78-3,02 (3H, m), 3,08-3,19 (1H, m), 3,33-3,40 (1H, m), 3,38 (3H, m), 3,64-3,71 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,78-3,90 (1H, m), 3,91-3,96 (1H, m), 4,16-4,40 (1H, m), 5,16-5,28 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,83 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,0 Hz), 7,09-7,16 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 729

8-Flo-5-{[(3S*,4S*)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 456.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,79 (1H, m), 1,93-2,06 (1H, m), 2,59-2,60 (2H, m), 2,83-3,06 (4H, m), 3,09-3,19 (1H, m), 3,25 (3H, s), 3,56-3,61 (1H, m), 3,68 (3H, s), 3,70-3,76 (1H, m), 3,99-4,20 (2H, m), 5,04-5,15 (2H, m), 5,22 (1H, brs), 6,70 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,4 Hz), 6,77-6,84 (2H, m), 7,00 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 9,1 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 8,76 (1H, brs), 8,93 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 730

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,87 (1H, m), 2,03-2,12 (1H, m), 2,42-2,46 (1H, m), 2,61-2,68 (2H, m), 2,81-2,94 (2H, m), 2,98-3,05 (1H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,39 (3H, s), 3,62-3,69 (2H, m), 3,72-3,77 (1H, m), 3,74 (3H, s), 3,91-4,02 (2H, m), 5,18-5,28 (2H, m), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,0 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ tham khảo 731

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-etyliđenpiperiđin

Bổ sung từng giọt n-butyllithi (dung dịch hexan 1,6 M) (3,05ml) vào dung dịch etyltriphenylphosphoni bromua (1,81g) trong tetrahyđrofuran (12ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút. Bổ sung dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (1g) trong tetrahyđrofuran (4ml) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung amoni clorua bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (852mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61 (3H, d, J = 6,9 Hz), 2,26-2,36 (4H, m), 3,09-3,21 (4H, m), 5,25-5,30 (1H, m), 6,82-6,89 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 732

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-[1-hyđroxyetyl]piperiđin-4-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 504.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, d, J = 6,6 Hz), 1,57-1,62 (1H, m), 1,67-1,81 (3H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 3,06 (2H, d, J = 11,8 Hz), 3,36-3,44 (2H, m), 3,60-3,66 (1H, m), 6,83-6,90 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 733

1-[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl 4-metylbenzensulfonat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 697.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, d, J = 6,4 Hz), 1,50-1,57 (1H, m), 1,62-1,67 (4H, m), 2,46 (3H, s), 2,95-3,03 (2H, m), 3,31-3,39 (2H, m), 4,51 (1H, q, J = 6,4 Hz), 6,82-6,89 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 734

($3R^*$,$5R^*$)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,5-đihyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung dung dịch nitrosobenzen (2,18g) trong N,N-đimetylformamit (50ml) vào huyền phù của 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (5,00g) và DL-prolin (0,703g) trong N,N-đimetylformamit (50ml) trong thời gian 5 giờ ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước đã được làm lạnh bằng đá, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào metanol (50ml), và bổ sung đồng (II) sulfat (0,975g) vào dung dịch ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này. Sử dụng hợp chất này trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,26-3,30 (2H, m), 3,59-3,63 (2H, m), 4,57-4,59 (2H, m), 6,95-7,00 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 735

($4R^*$,$8R^*$)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4,8-điol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 623.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,01 (1H, d, J = 10,5 Hz), 2,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,94 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,06 (1H, d, J = 4,5 Hz), 3,08-3,16 (2H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,50-3,52 (1H, m), 3,65-3,70 (1H, m), 4,12-4,17 (1H, m), 6,90-6,98 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 736

8-(4-Clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan-8-ol

Bổ sung từng giọt dung dịch isopropylmagie clorua tetrahyđrofuran 2 M (4,29ml) dưới khí argon vào dung dịch 4-clo-2-flo-1-iođobenzen (1,01ml) trong tetrahyđrofuran (20ml) ở nhiệt độ -30 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ -30 đến -20 °C trong thời gian 5 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung 1,4-đioxaspiro[4.5]đecan-8-on (1,47g) vào dung dịch phản ứng ở nhiệt độ -5 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,16g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,74 (2H, m,), 1,80-1,91 (2H, m), 1,97 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,04-2,16 (2H, m), 2,26-2,39 (2H, m), 3,99 (4H, t, J = 2,3 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,48 (1H, t, J = 8,7 Hz).

Ví dụ tham khảo 737

4-(4-Clo-2-flophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexanon

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (50 % trong dầu) (2,18g) vào dung dịch 8-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan-8-ol (6,51g) trong N,N-đimetylformamit (65ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Bổ sung α-clo-4-metoxytoluen (6,16ml) vào hỗn hợp này và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel để tạo ra 8-(4-clo-2-flophenyl)-8-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan dưới dạng dầu (9,06g). Hòa tan dầu này vào tetrahyđrofuran (130ml), và bổ sung axit hyđrocloric 5 N (33ml) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào dung dịch kali cacbonat trong nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,64g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,21-2,42 (4H, m), 2,55-2,66 (2H, m), 2,76-2,90 (2H, m), 3,81 (3H, s), 4,23 (2H, s), 6,85-6,93 (2H, m), 7,13 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 7,17 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 738

6-(4-Clo-2-flophenyl)-6-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 623.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,15-1,23 (2H, m), 2,15-2,26 (2H, m), 2,29-2,38 (2H, m), 2,38-2,50 (2H, m), 2,71 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,12 (2H, s), 6,84-6,93 (2H, m), 7,05-7,13 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 7,13-7,18 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 739

4-Clo-2-flo-1-{1-[(4-metoxybenzyl)oxy]-4-metyliđenxyclohexyl}benzen

Bổ sung kali tert-butoxit (1,55g) dưới khí argon vào huyền phù của metyltriphenylphosphoni bromua (5,59g) trong tetrahyđrofuran (42ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch 4-(4-clo-2-flophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexanon (4,36g) trong tetrahyđrofuran (10ml) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,90g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-2,00 (2H, m), 2,17-2,27 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 2,52-2,64 (2H, m), 3,80 (3H, s), 4,16 (2H, s), 4,65-4,71 (2H, m), 6,83-6,90 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,10-7,16 (1H, m), 7,21-7,28 (2H, m), 7,36 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 740

4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexanol

Bổ sung N-metylmorpholin (0,24g) và Osimi Oxit, Chất xúc tác cố định I (hàm lượng: 7 %) (0,030 g, 8,31 μM) vào dung dịch 4-clo-2-flo-1-{1-[(4-metoxybenzyl)oxy]-4-metyliđenxyclohexyl}benzen (0,30g) trong axeton/nước (6 ml/1,5ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Lọc nguyên liệu không tan ra, và cô dịch lọc. Bổ sung nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,28g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,51-1,68 (2H, m), 1,69-1,86 (2H, m), 1,86-2,30 (6H, m), 3,49 (0,6H, d, J = 5,1 Hz), 3,63 (1,4H, d, J = 5,4 Hz), 3,80 (3H, s), 4,09 (0,6H, s), 4,14 (1,4H, s), 6,83 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,17-7,28 (2H, m), 7,32-7,42 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 741

{cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl}metyl 4-metylbenzensulfonat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 697.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,71 (2H, m), 1,80-2,00 (4H, m), 2,11 (1H, s), 2,12-2,23 (2H, m), 2,45 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,10 (2H, s), 6,82-6,89 (2H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,18-7,22 (2H, m), 7,31 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,84 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 742

(3s,6s)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-6-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxaspiro[2.5]octan

Khuấy dung dịch {cis-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)-oxy]xyclohexyl}metyl 4-metylbenzensulfonat (1,09g) và 1,8-điazabixyclo[5,4,0]unđexen (0,36ml) trong etyl axetat (11ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,68g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21-1,34 (2H, m), 2,07-2,19 (2H, m), 2,32-2,47 (4H, m), 2,67 (2H, s), 3,81 (3H, s), 4,16 (2H, s), 6,83-6,92 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,13-7,20 (1H, m), 7,22-7,30 (2H, m), 7,40 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 743

8-(4-Clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]dec-7-ene

Khuấy dung dịch 8-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan-8-ol (0,30g) và (metoxycacbonylsulfamoyl)trietylamoni hyđroxit (0,50g) trong tetrahyđrofuran (6ml), dưới khí argon, ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,25g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 2,44-2,49 (2H, m), 2,57-2,63 (2H, m), 3,99-4,05 (4H, m), 5,83-5,87 (1H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,19 (1H, t, J = 8,4 Hz).

Ví dụ tham khảo 744

8-(4-Clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan

Bổ sung platin oxit (60mg) vào dung dịch 8-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]dec-7-en (1,18g) trong etyl axetat (12ml) dưới khí argon, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7 giờ dưới khí hyđro. Lọc nguyên liệu không tan ra, và cô dịch lọc. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,60g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,92 (8H, m), 2,82-2,94 (1H, m), 3,98 (4H, s), 7,04 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,19 (1H, t, J = 8,2 Hz).

Ví dụ tham khảo 745

4-(4-Clo-2-flophenyl)xyclohexanon

Khuấy dung dịch 8-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan (2,95g) và axit hyđrocloric 5 N (15ml) trong tetrahyđrofuran (59ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 5 giờ. Cô dung dịch phản ứng, và bổ sung dung dịch kali cacbonat trong nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,95g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-2,02 (2H, m), 2,13-2,27 (2H, m), 2,45-2,60 (4H, m), 3,26-3,39 (1H, m), 7,02-7,20 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 746

4-Clo-2-flo-1-(4-metyliđenxyclohexyl)benzen

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 739.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44-1,59 (2H, m), 1,83-1,99 (2H, m), 2,09-2,24 (2H, m), 2,38-2,47 (2H, m), 2,94-3,05 (1H, m), 4,68 (2H, t, J = 1,7 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,12 (1H, t, J = 8,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 747

4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)xyclohexanol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 740.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40-1,65 (4H, m), 1,68-1,78 (0,5H, m), 1,78-1,91 (2,5H, m), 1,91-1,99 (1,5H, m), 1,99-2,11 (1,5H, m), 2,76-2,99 (1H, m), 3,48 (0,5H, d, J = 5,9 Hz), 3,70 (1,5H, d, J = 5,9 Hz), 7,00-7,25 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 748

[cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung p-toluensulfonyl clorua (1,74g) và N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanđiamin (2,52ml) vào dung dịch 4-(4-clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)xyclohexanol (1,96g) trong điclometan (20ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,45g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39-1,52 (2H, m), 1,63-1,73 (2H, m), 1,75-1,92 (5H, m), 2,46 (3H, s), 2,71-2,87 (1H, m), 3,87 (2H, s), 7,02 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,07

(1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 7,18 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,1 Hz), 7,77-7,85 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 749

[trans-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung p-toluensulfonyl clorua (1,74g) và N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanđiamin (2,52ml) vào dung dịch 4-(4-clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)xyclohexanol (1,96g) trong điclometan (20ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,97g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,29-1,44 (2H, m), 1,51-1,68 (2H, m), 1,71-1,85 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,17 (1H, s), 2,46 (3H, s), 2,72-2,83 (1H, m), 4,12 (2H, s), 6,96-7,11 (3H, m), 7,38 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,79-7,89 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 750

(3r,6r)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-1-oxaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 742.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,33-1,48 (2H, m), 1,62-1,77 (2H, m), 1,94-2,15 (4H, m), 2,66 (2H, s), 2,85-2,97 (1H, m), 7,03 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,9 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 751

(3s,6s)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-1-oxaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 742.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32-1,43 (2H, m), 1,77-1,95 (4H, m), 2,01-2,16 (2H, m), 2,71 (2H, s), 2,88-3,00 (1H, m), 7,05 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,3 Hz), 7,21 (1H, t, J = 8,2 Hz).

Ví dụ tham khảo 752

5-{[cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,56-1,66 (2H, m), 1,70-1,79 (2H, m), 1,85-1,99 (5H, m), 2,62-2,70 (2H, m), 2,81-2,93 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,77 (2H, s), 5,24 (2H, brs), 6,52 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz),

7,05 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,9 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 753

5-{[4-(4-Clo-2-flophenyl)xyclohex-1-en-1-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,76-1,90 (1H, m), 1,90-2,00 (1H, m), 2,10-2,31 (3H, m), 2,31-2,41 (1H, m), 2,60-2,69 (2H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,05-3,19 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,35 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 5,82-5,90 (1H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,71-6,79 (2H, m), 6,82 (1H, dd, J = 12,8 Hz, 9,1 Hz), 7,00-7,11 (2H, m), 7,10-7,18 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 754

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 740.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,74 (2H, m), 1,77-1,93 (2H, m), 1,93-2,08 (2H, m), 2,20 (1H, d, J = 5,8 Hz), 2,48 (1H, d, J = 0,7 Hz), 2,61-2,71 (2H, m), 2,81-3,00 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,88-3,93 (1H, m), 3,94 (2H, s), 5,14-5,34 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,85 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,09-7,16 (3H, m), 7,21 (1H, t, J = 8,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 755

5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 740.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,58-1,67 (1H, m), 1,78-1,94 (3H, m), 1,98-2,15 (2H, m), 2,56-2,69 (4H, m), 2,83-2,92 (2H, m), 3,31-3,42 (1H, m), 3,74 (3H, s), 4,04 (2H, s), 4,08 (1H, brs), 5,24 (2H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,73-6,80 (2H, m), 6,86 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 9,1 Hz), 7,00-7,09 (2H, m), 7,09-7,17 (3H, m).

Ví dụ tham khảo 756

5-({4-(4-Clo-2-flophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohex-1-en-1-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 595.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-2,01 (1H, m), 2,25-2,44 (3H, m), 2,54-2,62 (2H, m), 2,63-2,82 (2H, m), 2,96 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,79 (3H, s), 4,17 (2H, s), 4,39 (2H, brs), 5,78 (1H, brs), 6,42 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,77-6,94 (3H, m), 7,05-7,15 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, t, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 757

5-({(1R*,2R*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-xyclohexyl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 740.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-2,46 (6H, m), 2,48-2,69 (4H, m), 2,78-2,95 (2H, m), 3,81 (3H, s), 3,93 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,00 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,10 (2H, s), 4,19-4,33 (1H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,9 Hz), 6,80-6,95 (3H, m), 7,09-7,24 (4H, m), 7,33-7,42 (1H, m), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 758

(1R*,2R*,5S*)-5-(4-Clo-2-flophenyl)-2-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-2-hyđroxy-5-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl axetat

Bổ sung axetic anhyđrua(0,28ml)Vào dung dịch 5-({(1R*,2R*)- v(4-clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,39g) trong pyriđin (14ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50-60 °C trong thời gian 4 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,67g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70-1,80 (1H, m), 2,07 (3H, s), 2,14-2,22 (2H, m), 2,23-2,25 (1H, m), 2,27-2,37 (1H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,58 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 4,3 Hz), 2,72-2,91 (2H, m), 3,73-3,88 (5H, m), 4,06 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,39 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,49 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 4,4 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,81-6,92 (3H, m), 7,12 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,1 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,38 (1H, t, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 759

(1R*,2R*,5R*)-5-(4-Clo-2-flophenyl)-2-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-2-hyđroxy-5-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl axetat

Bổ sung axetic anhyđrua (0,28ml) vào dung dịch 5-({(1R*,2R*)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,39g) trong pyriđin (14ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50-60 °C trong thời gian 4 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,29g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,50-1,64 (1H, m), 1,81-1,92 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,15-2,34 (3H, m), 2,48-2,73 (5H, m), 2,84-2,94 (1H, m), 3,73 (2H, s), 3,78 (3H, s), 4,04 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,19 (1H, d, J = 10,.4 Hz), 5,10 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 4,4 Hz), 6,34 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,79 (3H, m), 7,08-7,15 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,48 (1H, brs), 7,71 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 760

Đimetyl 4-(4-clo-2-flophenyl)-4-xyanoheptanđioat

Gia nhiệt dung dịch 4-clo-2-flophenylaxetonitril (10,00g), metyl acrylate (53,1ml) và Triton B (2,68ml) trong axetonitril (200ml) đến hồi lưu trong thời gian 8 giờ. Cô dung dịch phản ứng, và bổ sung axit hyđrocloric 2 N vào phần cặn. Chiết dung dịch bằng đietyl ete, rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch kali cacbonat trong nước, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (20,2g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,10-2,23 (2H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,46-2,66 (4H, m), 3,62 (6H, s), 7,06-7,30 (2H, m), 7,50 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 761

Metyl 5-(4-clo-2-flophenyl)-5-xyano-2-oxoxyclohexancarboxylat

Bổ sung natri hyđrua (50 % trong dầu) (8,49g) vào dung dịch đimetyl 4-(4-clo-2-flophenyl)-4-xyanoheptanđioat (20,15g) trong 1,2-đimetoxyetan (202ml) dưới khí argon ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 5 phút, sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút, và sau đó gia nhiệt đến hồi lưu trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (14,04g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,23-2,54 (3H, m), 2,66-2,89 (2H, m), 3,01-3,17 (1H, m), 3,79 (3H, s), 7,15-7,26 (2H, m), 7,38-7,50 (1H, m), 12,25 (1H, s).

Ví dụ tham khảo 762

1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-oxoxyclohexancacbonitril

Bổ sung natri clorua (14,04g) và nước (18ml) vào dung dịch metyl 5-(4-clo-2-flophenyl)-5-xyano-2-oxoxyclohexancarboxylat (14,04g) trong đimetyl sulfoxit (112ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 140-150 °C trong thời gian 8 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (10,2g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,34-2,45 (2H, m), 2,51-2,65 (4H, m), 2,84-2,98 (2H, m), 7,18-7,25 (2H, m), 7,48 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 763

(3r,6r)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-cacbonitril

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 623.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,35-1,49 (2H, m), 2,23-2,34 (4H, m), 2,45-2,60 (2H, m), 2,78 (2H, s), 7,13-7,24 (2H, m), 7,41 (1H, t, J = 8,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 764

8-(4-Clo-2-flophenyl)-8-metoxy-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan

Bổ sung natri hyđrua (50 % trong dầu) (0,670g) vào dung dịch 8-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan-8-ol (2,00g) trong N,N-đimetylformamit (20ml) dưới khí argon ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở cùng nhiệt độ trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung iođometan (0,868ml) vào hỗn hợp này và khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào nước, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,98g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,70 (2H, m), 1,93-2,05 (2H, m), 2,05-2,21 (4H, m), 3,07 (3H, s), 3,88-4,04 (4H, m), 7,00-7,09 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,2 Hz), 7,11 (1H, m), 7,31 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 765

4-(4-Clo-2-flophenyl)-4-metoxyxyclohexanon

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 745.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,20-2,39 (4H, m), 2,42-2,55 (2H, m), 2,70-2,84 (2H, m), 3,19 (3H, s), 7,11 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,34 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 766

4-Clo-2-flo-1-(1-metoxy-4-metyliđenxyclohexyl)benzen

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 739.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,99 (2H, m), 2,12-2,28 (4H, m), 2,41-2,56 (2H, m), 3,11 (3H, s), 4,68 (2H, t, J = 1,7 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,30 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 767

4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)-4-metoxyxyclohexanol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 740.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46-1,64 (1H, m), 1,67-2,25 (9H, m), 3,05 (1H, s), 3,10 (2H, s), 3,51 (0,6H, d, J = 5,2 Hz), 3,63 (1,4H, d, J = 5,6 Hz), 7,00-7,17 (2H, m), 7,28-7,36 (1H, m).

Ví dụ tham khảo 768

[trans-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanđiamin (1,704ml) và p-toluensulfonyl clorua (1,17g) vào dung dịch 4-(4-clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)-4-metoxyxyclohexanol (1,48g) trong điclometan (15ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,53g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,49-1,62 (2H, m), 1,65-1,78 (2H, m), 1,80 (1H, s), 1,97-2,03 (2H, m), 2,09-2,22 (2H, m), 2,46 (3H, s), 3,00 (3H, s), 3,89 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,28 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,77-7,85 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 769

[cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanđiamin (1,704ml) và p-toluensulfonyl clorua (1,173g) vào dung dịch 4-(4-clo-2-flophenyl)-1-(hyđroxymetyl)-4-metoxyxyclohexanol (1,48g) trong điclometan (15ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,41g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,60-1,69 (2H, m), 1,73-1,93 (4H, m), 1,98-2,08 (2H, m), 2,11 (1H, s), 2,45 (3H, s), 3,06 (3H, s), 4,04 (2H, s), 7,06 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,25 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,33-7,40 (2H, m), 7,76-7,85 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 770

(3r,6r)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-6-metoxy-1-oxaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 742.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,11-1,22 (2H, m), 2,09-2,26 (4H, m), 2,31-2,43 (2H, m), 2,72 (2H, s), 3,09 (3H, s), 7,09 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 771

(3s,6s)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-6-metoxy-1-oxaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 742.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,12-1,30 (2H, m), 1,97-2,13 (2H, m), 2,18-2,35 (4H, m), 2,66 (2H, s), 3,12 (3H, s), 7,08 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 2,1 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,34 (1H, t, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 772

8-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,4-đioxaspiro[4.5]đecan-8-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 736.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,61-1,70 (2H, m), 2,08-2,14 (4H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,53 (1H, t, J = 5,5 Hz), 3,93-4,01 (4H, m), 6,86-6,95 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 773

4-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxyxyclohexanon

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 745.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,27-2,40 (2H, m), 2,40-2,55 (4H, m), 2,86-2,98 (3H, m), 6,94-7,00 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 774

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-metyliđenxyclohexanol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 739.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,02-2,25 (6H, m), 2,54-2,70 (3H, m), 4,68 (2H, t, J = 1,7 Hz), 6,81-6,96 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 775

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-(hyđroxymetyl)xyclohexan-1,4-điol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 740.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,22-1,31 (0,5H, m), 1,40-1,52 (1,5H, m), 1,56-1,72 (1,5H, m), 1,75-1,96 (2,5H, m), 2,01-2,11 (1,5H, m), 2,17-2,33 (0,5H, m), 3,15 (0,5H, d, J = 5,6 Hz), 3,28 (1,5H, d, J = 5,9 Hz), 3,86 (0,25H, s), 4,06 (0,75H, s), 4,38 (0,75H, t, J = 5,9 Hz), 4,47 (0,25H, t, J = 5,6 Hz), 5,00 (0,25H, s), 5,20 (0,75H, s), 7,15-7,29 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 776

[trans-4-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanđiamin (1,81ml) và p-toluensulfonyl clorua (1,24g) vào dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-(hyđroxymetyl)xyclohexan-1,4-điol (1,59g) trong điclometan (32ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,72g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-1,63 (2H, m), 1,79 (1H, s), 1,81-1,92 (2H, m), 1,92-2,00 (2H, m), 2,22-2,32 (1H, m), 2,35-2,50 (5H, m), 3,88 (2H, s), 6,84-6,97 (2H, m), 7,37 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,81 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 777

[cis-4-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metyl 4-metylbenzensulfonat

Bổ sung N,N,N',N'-tetrametyl-1,3-propanđiamin (1,81ml) và p-toluensulfonyl clorua (1,24g) vào dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-(hyđroxymetyl)xyclohexan-1,4-điol (1,59g) trong điclometan (32ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,35g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,74 (2H, m), 1,94-2,04 (6H, m), 2,14 (1H, s), 2,45 (3H, s), 2,51 (1H, t, J = 4,9 Hz), 4,06 (2H, s), 6,83-6,97 (2H, m), 7,36 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,76-7,86 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 778

(3r,6r)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 742.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,14-1,22 (1,6H, m), 1,22-1,28 (0,4H, m), 2,11-2,19 (1,6H, m), 2,23-2,33 (0,4H, m), 2,35-2,55 (4H, m), 2,57-2,64 (1H, m), 2,67 (0,4H, s), 2,72 (1,6H, s), 6,85-6,99 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 779

(3s,6s)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1-oxaspiro[2.5]octan-6-ol

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 742.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,17-1,32 (2H, m), 2,16-2,34 (4H, m), 2,40-2,53 (2H, m), 2,61 (1H, t, J = 5,5 Hz), 2,66 (2H, s), 6,87-6,99 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 780

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-[(phenylamino)oxy]piperiđin-4-on

Dưới khí nitơ, bổ sung dung dịch nitrosobenzen (0,436g) trong đimetyl sulfoxit (8ml)vào huyền phù của 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (3,00g) và DL-prolin (0,070g) trong đimetyl sulfoxit (8ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước đã được làm lạnh bằng đá, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (807mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,57-2,59 (1H, m), 2,77-2,83 (1H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 4,63-4,67 (1H, m), 6,91-6,98 (5H, m), 7,24-7,27 (2H, m), 7,76 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 781

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung đồng (II) sulfat (110mg) vào dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-[(phenylamino)oxy]piperiđin-4-on (807mg) trong metanol (8ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (342mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 4,0 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 782

(3R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung dung dịch nitrosobenzen (0,581g) trong N,N-đimetylformamit (8ml) vào huyền phù của 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (2,00g) và L-prolin (0,187g) trong N,N-đimetylformamit (8ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa

trong nước đã được làm lạnh bằng đá, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào metanol (16ml), bổ sung vào dung dịch đồng (II) sulfat (0,260g) thu được ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 4 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (545mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 783

(3R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung từng giọt 3/4 dung dịch nitrosobenzen (1,41g) trong N,N-đimetylformamit (40ml) vào huyền phù của 1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-on (3,00g) và (S)-5-(pyroliđin-2-yl)-1H-tetrazol (0,183g) trong N,N-đimetylformamit (20ml) ở nhiệt độ -40 °C. Sau khi khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ -30 °C trong thời gian 4 giờ, bổ sung từng giọt 1/4 còn lại của dung dịch, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 12 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước đã được làm lạnh bằng đá, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào metanol (30ml), bổ sung đồng (II) sulfat (0,631g) vào dung dịch ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (1,25g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,63 (1H, m), 2,81 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,85-2,92 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 784

(3S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung từng giọt dung dịch nitrosobenzen (14,06g) trong N,N-đimetylformamit (300ml) vào huyền phù của 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-on (31,6g) và D-prolin (4,44g) trong N,N-đimetylformamit (300ml) ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 10 giờ. Rót dung dịch phản ứng vào amoni clorua bão hòa trong nước đã được làm lạnh bằng đá, và chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào metanol (300ml), bổ sung đồng (II) sulfat (6,16g) vào dung dịch ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước muối vào dung dịch

phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (11,5g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,84-2,90 (1H, m), 3,09-3,14 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 3,49-3,54 (1H, m), 3,63 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,38-4,43 (1H, m), 6,91-6,96 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 785

(3S)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 784.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,63 (1H, m), 2,81 (1H, t, J = 11,0 Hz), 2,85-2,92 (1H, m), 3,04-3,09 (1H, m), 3,62 (1H, d, J = 3,5 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 3,95-3,99 (1H, m), 4,43-4,47 (1H, m), 6,91 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 786

(3R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung axit p-toluensulfonic monohyđrat (13,2mg) vào dung dịch (1R,6R)-3-(4-bromo-2-flophenyl)-6-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan (0,28g) trong tetrahyđrofuran/nước (15: 1) (3ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,3g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,59-2,65 (1H, m), 2,79 (1H, t, J = 11,1 Hz), 2,84-2,93 (1H, m), 3,04 (1H, dt, J = 12,2 Hz, 9,4 Hz), 3,61 (1H, d, J = 3,8 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 3,95-4,01 (1H, m), 4,41-4,48 (1H, m), 6,84 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,13-7,27 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 787

1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on

Bổ sung axit hyđrocloric 5 N (15,65ml) vào dung dịch ($1R^*$,$6R^*$)-3-(4-bromo-2,6-điflophenyl)-6-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan (6,58g) trong điclometan (65ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (3,90g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,55-2,61 (1H, m), 2,82-2,91 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,48-3,56 (1H, m), 3,61-3,66 (1H, m), 3,75-3,83 (1H, m), 4,37-4,44 (1H, m), 7,04-7,11 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 788

(3R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-on

Bổ sung dung dịch (3R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on (976mg) trong điclometan (4,7ml) vào dung dịch 4-metoxybenzyl2,2,2-tricloetanimiđat (1,58g) trong hexan (9,4ml), sau đó bổ sung phức hợp bo trifloru-đietylete (0,014ml) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 14 giờ. Lọc dung dịch phản ứng với Xelit, rửa dịch lọc bằng hexan/điclometan (2/1), sau đó rửa lớp hữu cơ bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (663mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 789

1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 788.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 790

(3S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 788.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,53-2,57 (1H, m), 2,68-2,75 (1H, m), 3,31-3,45 (3H, m), 3,60-3,64 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,12-4,15 (1H, m), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,78 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,88-6,94 (2H, m), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 791

(3S)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 788.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,56-2,60 (1H, m), 2,69-2,75 (1H, m), 3,02-3,13 (2H, m), 3,57-3,62 (1H, m), 3,70-3,79 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,14-4,18 (1H, m), 4,51 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,80 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,84 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,88 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz, 1,0 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz), 7,30 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 792

(3S,4R)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 793

($3S^*$,$4R^*$)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 398.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 794

(3R,4S)-6-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 340.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,04 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,16-3,23 (2H, m), 3,27-3,32 (1H, m), 3,40-3,43 (1H, m), 3,49-3,51 (1H, m), 3,79 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,86 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,85-6,90 (2H, m), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 795

(3R,4S)-6-(4-Clo-2-flophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 340.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,89 (1H, m), 1,98-2,02 (1H, m), 2,68 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,00 (1H, d, J = 5,0 Hz), 3,03-3,08 (1H, m), 3,10-3,14 (1H, m), 3,24-3,34 (2H, m), 3,47-3,49 (1H, m), 3,80 (3H, s), 4,54 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,60 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,84-6,91 (3H, m), 7,00-7,07 (2H, m), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 796

(3R*,4S*)-6-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan

Khuấy dung dịch 1-(4-bromo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on (2g), 4-metoxybenzyl 2,2,2-tricloaxetimiđat (5,16g) và lantan (III) triflometansulfonat (0,191g) trong toluen (25ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16,5 giờ. Sau khi lọc nguyên liệu không tan ra, chưng cất dung môi ra, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan) để thu được hỗn hợp của 1-(4-bromo-2,6-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-on và 1-(4-bromo-2,6-điflophenyl)-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-on. Bổ sung natri t-butoxit (0,392g) vào huyền phù của trimetylsulfoxonium iođua (0,898g) trong đimetyl sulfoxit (7,5ml), khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, bổ sung dung dịch của hỗn hợp này trong đimetyl sulfoxit (7,5ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,44g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,94 (2H, m), 2,65 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,03 (1H, d, J = 5,2 Hz), 3,15-3,24 (2H, m), 3,26-3,33 (1H, m), 3,39-3,45 (1H, m), 3,50 (1H, dd, J = 7,6 Hz, 4,0 Hz), 3,80 (3H, s), 4,50 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,58 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,83-6,88 (2H, m), 6,98-7,05 (2H, m), 7,21-7,25 (2H, m).

Ví dụ tham khảo 797

5-({(3R,4S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxy-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,41 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 798

5-({(3R*,4S*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxy-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,35 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,60 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 799

5-({(3S,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxy-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,62-1,65 (1H, m), 2,15-2,21 (1H, m), 2,45 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,74-2,80 (1H, m), 2,87-2,93 (1H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,33-3,36 (1H, m), 3,47-3,55 (3H, m), 3,73 (3H, s), 3,79 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,62 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,86-6,91 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,82 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 800

5-({(3S,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxy-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,72 (1H, m), 2,17-2,23 (1H, m), 2,37 (1H, brs), 2,59 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71-2,77 (1H, m), 2,85-2,91 (1H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,50-3,52 (1H, m), 3,52-3,63 (1H, m), 3,73 (3H, s), 3,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,16 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,39 (1H, d, J = 11,5 Hz), 4,70 (1H, d, J = 11,5 Hz), 6,43 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,69 (2H, d, J = 8,5 Hz), 6,90-6,94 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,11 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,67 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 801

5-({(3S*,4R*)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxy-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 453.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,59-1,67 (1H, m), 2,13-2,22 (1H, m), 2,34 (1H, s), 2,60 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,81 (1H, m), 2,85-2,94 (1H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,31-3,38 (1H, m), 3,44-3,56 (3H, m), 3,74 (3H, s), 3,78 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,15 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,33 (1H, d, J = 11,7 Hz), 4,61 (1H, d, J = 11,7 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz),

6,68-6,73 (2H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,99-7,07 (2H, m), 7,09-7,13 (2H, m), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 802

5-(Clometoxy)-8-flo-2-metoxyquinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 58.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,11 (3H, s), 6,03 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 3,5 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 8,7 Hz), 8,32 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 1,6 Hz).

Ví dụ tham khảo 803

8-Clo-5-(clometoxy)-2-metoxyquinolin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 58.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 4,14 (3H, s), 6,04 (2H, s), 6,96 (1H, d, J = 9,1 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,70 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,35 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ tham khảo 804

1-tert-butyl 4-etyl 4-{[(8-Clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-1,4-đicarboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 59.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,47 (9H, s), 1,57-1,64 (2H, m), 2,30-2,33 (2H, m), 2,94-3,16 (2H, br), 3,85-4,06 (2H, br), 4,10 (2H, brs), 4,13 (3H, s), 4,20 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,91 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,30 (1H, d, J = 8,9 Hz).

Ví dụ tham khảo 805

Etyl 4-{[(8-clo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-carboxylat

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 60.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,19 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,65-1,70 (2H, m), 2,33-2,36 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 4,10 (2H, s), 4,13 (3H, s), 4,19 (2H, q, J = 7,1 Hz), 6,62 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,4 Hz), 8,33 (1H, d, J = 9,0 Hz).

Ví dụ tham khảo 806

2,4-Đibromo-3-flo-5-metoxyanilin

Bổ sung N-bromosucxinimit (369mg) vào dung dịch 4-bromo-3-flo-5-metoxyanilin (456mg) trong axetonitril (5ml) trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 3 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và rửa bằng nước để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (530mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 3,83 (3H, s), 4,26 (2H, brs), 6,15 (1H, d, J = 1,8 Hz).

Ví dụ tham khảo 807

5-Bromo-2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol

Bổ sung tert-butyl nitrit (5,02ml) vào dung dịch 2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-amin (5,38g) trong axetonitril (90ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 15 phút. Bổ sung đồng (II) bromua (9,43g) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước, hexan và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, và lọc chất kết tủa ra bằng cách sử dụng Xelit. Rửa lớp hữu cơ của dịch lọc bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (4,89g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 6,95 (1H, d, J = 7,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 5,5 Hz).

Ví dụ tham khảo 808

1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-{[tert-butyl(điphenyl)silyl]oxy}-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 613.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,04 (9H, s), 2,21-2,25 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,42-3,43 (2H, m), 4,64-4,69 (1H, m), 6,62 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, ddd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz, 1,0 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 7,37-7,40 (4H, m), 7,43-7,46 (2H, m), 7,71-7,73 (4H, m).

Ví dụ tham khảo 809

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống như ví dụ tham khảo 66.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,95 (4H, m), 2,01 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,23-3,34 (2H, m), 3,59-3,67 (2H, m), 3,74 (3H, s), 3,81 (2H, s), 5,23 (2H, brs), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,3 Hz), 6,73-6,79 (2H, m), 6,84 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,1 Hz), 7,10-7,16 (2H, m), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 1

5-{[4-Amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit hyđrocloric đặc (3ml) vào huyền phù của 5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,44g) trong axit axetic (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Chưng cất dung môi ra, bổ sung natri hyđroxit trong nước vào phần cặn, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Hòa tan chất rắn thu được vào điclometan, rửa dung dịch bằng natri hyđroxit trong nước 1 N và nước muối, và làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan. Sau khi chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ: điclometan -> điclometan/etyl axetat), và tái kết tinh sản phẩm thu được từ etanol. Thu gom tinh thể trên thiết bị lọc và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,32g).

m.p. 173-174 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,38 (2H, brs), 1,62-1,71 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz)), 3,02 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,24-3,36 (2H, m), 3,49-3,60 (2H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 2

2-(4-Amino-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-1-yl)-5-flobenzonitril

Bổ sung axit axetic (2ml) và axit hyđrocloric 6 N (12ml) vào N-[1-(2-xyano-4-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]axetamit (68,0mg) và làm hồi lưu hỗn hợp trong thời gian 36 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung natri hyđroxit trong nước 3 N để làm cho dung dịch phản ứng có tính kiềm, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), và tái kết tinh chất rắn thu được từ hexan/etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (30mg).

m.p. 223,9-225,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,20-1,70 (2H, brs), 1,68-1,75 (2H, m), 1,95-2,04 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,20-3,30 (4H), 3,77 (2H, s), 6,45 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,5 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,25-7,31 (1H, m), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ 3

5-{[4-Amino-1-(2,5-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,51-1,54 (2H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,11-3,14 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,6 Hz), 6,69-6,74 (1H, m), 6,88 (1H, ddd, J = 10,7 Hz, 7,4 Hz, 3,2 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,13 (1H, ddd, J = 12,6 Hz, 8,9 Hz, 5,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 4

5-{[4-Amino-1-(2,4,5-triclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,58 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04-3,14 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,37 (1H, s), 7,75 (1H, s), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 5

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,47-1,65 (4H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95-2,97 (2H, m), 3,38-3,47 (2H, m), 3,71 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 6

5-{[4-Amino-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 5-{[4-amino-1-(2,4,5-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (305mg) và anisol (0,123ml) trong axit trifloaxetic (3ml) ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 1 giờ. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên magie sulfat khan. Sau khi chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol). Kết tinh sản phẩm thu được từ etanol, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (195mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,40-1,62 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04-3,12 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,16 (1H, dt, J = 12,7 Hz, 8,4 Hz), 7,45 (1H, dt, J = 7,7 Hz, 11,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 7

5-({4-Amino-1-[2-flo-4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,57 (4H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,22-3,29 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,22 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,45 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 13,3 Hz, 1,7 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 8

5-({4-Amino-1-[2-clo-4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,58 (4H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,17-3,21 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,63 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,75 (1H, d, J = 1,9 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 9

5-{[4-Amino-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 1-(2,4-điclophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-amin (144mg) trong hyđro clorua/etanol 1 M (4ml) trong điều kiện hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung natri hyđroxit trong nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Kết tinh phần cặn từ etanol, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (40mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,64 (2H, m), 1,80-1,85 (2H, m), 3,01-3,04 (2H, m), 3,09-3,14 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,52 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 3,3 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,32-7,37 (2H, m), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,22 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,5 Hz).

Ví dụ 10

5-{[4-Amino-1-(2',4'-điclo-2,5-điflobiphenyl-4-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,56 (4H, m), 1,81-1,87 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,18-3,26 (4H, m), 3,73 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz,

3,8 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 7,0 Hz), 7,44 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,1 Hz), 7,76 (1H, d, J = 2,1 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 11

5-{[4-amino-1-(4'-clo-2,2',5-triflobiphenyl-4-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,58 (2H, m), 1,82-1,88 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,22-3,27 (4H, m), 3,76 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, dd, J = 13,1 Hz, 7,0 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,57 (1H, dd, J = 10,0 Hz, 2,0 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 12

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 9.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,78-1,87 (2H, m), 1,91-1,96 (2H, m), 3,08-3,11 (2H, m), 3,19-3,23 (2H, m), 4,07 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,3 Hz), 7,10 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 8,36 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ví dụ 13

5-{[4-Amino-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,93 (2H, J = 7,6 Hz), 3,00-3,03 (2H, m), 3,07-3,11 (2H, m), 3,77 (2H, s), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,36 (1H, s).

Ví dụ 14

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,55 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08-3,15 (4H, m), 3,75 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 9,36 (1H, s).

Ví dụ 15

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,48-1,53 (4H, m), 1,73-1,78 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,3 Hz), 2,91-2,97 (4H, m), 3,40-3,45 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,28 (3H, m), 9,36 (1H, s).

Ví dụ 16

5-{[4-Amino-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-cloquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 9.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,65 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 3,02-3,14 (4H, m), 3,90 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,28 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ví dụ 17

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-cloquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 9.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,62 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 3,10-3,17 (4H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,7 Hz), 6,79 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,10 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,25 (1H, d, J = 9,8 Hz).

Ví dụ 18

5-{[4-Amino-1-(3,5-điflopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

(Etanol) m.p. 160,9-163,1 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,43-1,50 (2H, m), 1,57 (2H, brs), 1,71-1,82 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,84 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,27-3,37 (2H, m), 3,53-3,61 (2H, m), 3,69 (2H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,71-7,78 (1H, m), 8,08 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 19

5-{[4-Amino-1-(5-flo-3-metylpyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,46 (2H, brs), 1,68-1,72 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,10-3,19 (4H, m), 3,82 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,19-7,21 (1H, m), 7,65 (1H, brs), 8,01 (1H, d, J = 2,9 Hz).

Ví dụ 20

5-{[4-Amino-1-(2,4-điclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,34 (2H, brs), 1,68-1,70 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,02-3,15 (6H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 21

5-{[4-Amino-1-(2,5-điclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,68-1,71 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,67 (2H, dd, J = 7,1 Hz, 8,3 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,08-3,19 (4H, m), 3,78 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,61 (1H, brs).

Ví dụ 22

5-({4-Amino-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,39-3,43 (2H, m), 3,76 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,89-6,95 (3H, m), 7,11 (2H, d, J = 9,1 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 23

5-{[4-Amino-1-(2,4-điclo-5-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,04-3,13 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 11,3 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,9 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 24

5-({4-Amino-1-[5-flo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,51-1,54 (2H, m), 1,63 (2H, brs), 1,77-1,83 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,83 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,12 (2H, t, J = 10,0 Hz), 3,75 (2H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,13 (1H, dt, J = 2,4 Hz, 8,3 Hz), 7,44 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 2,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 6,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 25

5-{[4-Amino-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 1.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,48-1,50 (4H, m), 1,73-1,79 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,87-2,93 (4H, m), 3,38-3,43 (2H, m), 3,71 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (2H, t, J = 9,4 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 26

5-{[4-Amino-1-(2,5-điclo-4-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit hyđrocloric 2 N (1,5ml) vào dung dịch 5-{[1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-4-isoxyanatopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (144mg) trong axit axetic (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Chưng cất dung môi ra, bổ sung natri hyđroxit trong nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ: điclometan -> điclometan/etyl axetat), và tái kết tinh sản phẩm thu được từ điclometan/etanol. Thu gom tinh thể trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (60mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,56 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,11 (4H, m), 3,74 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,36 (1H, d, J = 7,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 27

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 26.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,50-1,55 (4H, m), 1,78-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,15-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 7,9 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 28

5-{[4-Amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 26.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,51-1,54 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,08-3,14 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,09 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 29

5-{[4-Amino-1-(2-clo-4-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92-2,97 (4H, m), 3,05-3,08 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,17 (1H, dt, J = 2,9 Hz, 8,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,7 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 30

5-{[4-Amino-1-(2,4-điflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,54 (4H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,01-3,11 (4H, m), 3,72 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,96-7,03 (2H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 31

5-{[4-Amino-1-(2-flo-4-metylphenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,53 (4H, m), 1,79-1,84 (2H, m), 2,23 (3H, s), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02-3,09 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,89-7,03 (4H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 32

5-({4-Amino-1-[4-clo-2-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,51-1,59 (4H, m), 1,76-1,82 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,75-2,77 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,10-3,15 (2H, m), 3,74 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,68 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 33

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,25g), 2,3,5-triclopyriđin (0,186g) và kali cacbonat (0,176g) trong N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (3ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 12 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước và đietyl ete vào dung dịch, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (điclometan -> điclometan/metanol) và tái kết tinh từ etanol/nước. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,29g).

m.p. 176-178 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,97 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,24-3,35 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 34

5-Flo-2-(4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-yl)pyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,93 (4H, m), 2,07 (1H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,41-3,3,52 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,00-4,08 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,50 (1H, brs), 7,54 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,1 Hz), 8,25 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ví dụ 35

5-{[1-(2,5-Điflopyriđin-3-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,2g), 2,3,5-triflopyriđin (0,078ml) và kali cacbonat (0,141g) trong N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (3ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 12 giờ, sau đó ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 8 giờ. Bổ sung dung dịch amoni clorua trong nước vào dung dịch, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat), và tinh chế thêm bằng sắc ký lớp mỏng (điclometan/etyl axetat). Rửa sản phẩm thu được từ các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn bằng đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (60mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,98 (4H, m), 2,05 (1H, s), 2,64-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,21 (2H, m), 3,35-3,42 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,02-7,08 (1H, m), 7,52-7,58 (2H, m).

Ví dụ 36

5-{[1-(3,5-Điflopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Rửa sản phẩm thu được từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn của ví dụ 35 bằng đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (68mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,93 (4H, m), 2,04 (1H, s), 2,62-2,69 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,39 (2H, m), 3,71-3,79 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,09-7,15 (1H, m), 7,52 (1H, s), 7,94 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ 37

5-Flo-2-(4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-yl)benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etanol/đietyl ete) m.p. 206,0-206,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,76 (2H, m), 1,83-1,92 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,17 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,8 Hz), 7,47 (1H, dt, J = 3,0 Hz, 8,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 3,0 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 38

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(quinolin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etanol/etyl axetat) m.p. 198-199 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,90 (4H, m), 2,09 (1H, s), 2,60-2,65 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,47-3,55 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,33-4,41 (2H, m), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,04 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,2 Hz), 7,69 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,89 (1H, d, J = 9,1 Hz).

Ví dụ 39

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(isoquinolin-1-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etanol/etyl axetat) m.p. 198-199 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,99 (2H, m), 2,05-2,14 (3H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 3,05 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,44-3,51 (2H, m), 3,64-3,71 (2H, m), 3,93 (2H, s), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,23-7,27 (1H, gối lên tín hiệu dung môi), 7,49-7,54 (1H, m), 7,55 (1H, brs), 7,59-7,64 (1H, m), 7,76 (1H, d, J = 8,1 Hz), 8,08 (1H, d, J = 8,5 Hz), 8,15 (1H, d, J = 5,8 Hz).

Ví dụ 40

1-Amino-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, bổ sung natri hyđrua (55 % trong dầu) (0,050g) vào huyền phù của 5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,5g) trong N,N-đimetylformamit (5ml), và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút. Bổ sung 2-[(aminooxy)sulfonyl]-1,3,5-trimetylbenzen (0,293g) vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng

ở cùng nhiệt độ trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat -> điclometan/metanol), và tái kết tinh từ etanol/etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,3g).

(Etyl axetat/etanol) m.p. 187-189 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,96 (4H, m), 2,02 (1H, s), 2,66-2,71 (2H, m), 2,91-2,97 (2H, m), 3,26-3,34 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,86 (2H, s), 5,00 (2H, d, J = 2,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,4 Hz), 6,98 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 9,1 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 41

5-{[1-(2,5-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (384mg), 1-bromo-2,5-điclobenzen (295mg), natri tert-butoxit (151mg), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (11,96mg), 2,2'-bis(điphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl (BINAP) (24,39mg) và toluen (3ml) vào ống phản ứng vi sóng và bịt kín ống này. Sau đó chiếu vi sóng vào ống này ở nhiệt độ 130 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tái kết tinh từ metanol/etyl axetat để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (7,5mg).

(Etyl axetat/metanol) m.p. 191,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,22-3,24 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,07 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 42

5-{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí argon, khuấy dung dịch 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (355mg), 6-(2,4-điclophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (442mg) và trikali phosphat (72,7mg) trong N,N-đimetylformamit:2-propanol (1:1) (3,6ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 22 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tái kết tinh phần cặn từ etyl axetat, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (427mg).

(Etyl axetat) m.p. 209,1 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,71 (2H, m), 1,84-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,08 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,74 (1H, brs), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 43

5-{[1-(2-Clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,23 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 44

5-{[1-(2,5-Điclo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 207,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,09 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,12 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 45

5-{[1-(2-Clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 208 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,09 (2H, m), 3,13-3,15 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,91-6,97 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,5 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 46

8-Flo-5-[(4-hyđroxy-1-phenylpiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 177,0-177,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,94 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85-6,89 (1H, m), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98-6,99 (2H, m), 7,25-7,29 (2H, m), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ 47

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 200,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,93 (4H, m), 2,06 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,46-3,49 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,60 (1H, brs).

Ví dụ 48

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[4-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 216,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,87 (4H, m), 2,09 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,29-3,35 (2H, m), 3,63-3,66 (2H, m), 3,83 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 6,97 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,48 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 49

5-{[1-(4-Clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,92 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17-3,22 (2H, m), 3,45-3,47 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H,

dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,89 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,21 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 50

5-{[1-(3-Clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 169-170 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,21-3,27 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd,J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,79-6,84 (2H, m), 6,90-6,93 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 51

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(pyriđin-3-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 178,2-178,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (4H, m), 2,11 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,24-3,29 (2H, m), 3,52-3,56 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,16-7,18 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,56 (1H, brs), 8,09-8,10 (1H, m), 8,36-8,37 (1H, m).

Ví dụ 52

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol/điclometan) m.p. 190,6-190,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,23-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,05-7,07 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 53

5-{[1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 198,7-198,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,09 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,89 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 54

5-{[1-(2,3-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 228,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,20-3,23 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01-7,03 (1H, m), 7,16-7,17 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 55

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 225,5-225,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,63-1,65 (2H, m), 1,78-1,81 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,96-2,99 (2H, m), 3,35-3,40 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,81 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,23-7,29 (2H, m), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ 56

5-({1-[4-Clo-2-(triflometyl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 211,3-211,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,85 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,89-2,91 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,14 (2H, m), 3,86

(2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ 57

5-{[1-(3,4-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic-đimetyl sulfoxit) m.p. 230,9-231,2 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,62 (2H, m), 1,77-1,81 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,47-3,68 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,89 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,14 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,38 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 58

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(thiophen-3-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 200,4-200,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,87 (2H, m), 1,90-1,95 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,12-3,17 (2H, m), 3,37-3,40 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,25 (1H, dd, J = 3,0 Hz, 1,5 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, dd, 5,0 Hz, 1,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,24 (1H, dd, J = 5,0 Hz, 3,0 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 59

5-{[1-(4-Clo-2-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 214-215 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,94 (4H, m), 2,02 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90-2,93 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01-3,07 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,16 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 60

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[2-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 168 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,15 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, dt, J = 1,5 Hz, 8,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,5 Hz), 7,19-7,24 (2H, m), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 61

5-{[1-(2-Clo-6-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 212-213 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,84 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,09 (2H, m), 3,47-3,52 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95-6,97 (2H, m), 7,16-7,18 (1H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 62

5-{[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 185,1-185,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 10,5 Hz, 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 7,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 63

5-{[1-(2-Bromo-4-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 204,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,25 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,55 (1H, brs), 7,57 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ 64

5-{[1-(4-Clo-3-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 222,6-222,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,63 (2H, m), 1,79-1,85 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,75 (2H, s), 3,82 (3H, s), 4,74 (1H, brs), 6,52 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,5 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 65

5-{[1-(2,6-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 203,6-203,8 °C^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,02 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,63-3,68 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 66

5-{[1-(3-Etoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(etyl axetat/hexan) m.p. 128,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,19-3,24 (2H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,02 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,41 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,52 (1H, t, J = 2,0 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 1,0 Hz), 7,16 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 67

5-{[1-(4-Etoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 198,8-199,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,85-1,88 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,14 (2H, m), 3,31-3,34 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,99 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,84 (2H, d, J = 9,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96 (2H, d, J = 9,0 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 68

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triclophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 239,4-239,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,90-1,96 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93-2,96 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,61-3,66 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,26 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 69

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[3-(propan-2-yl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 131,1-131,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,85-1,87 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,18-3,23 (2H, m), 3,48-3,51 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 1,0 Hz), 6,81 (1H, dd, 8,0 Hz, 2,0 Hz), 6,86 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 1,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 70

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[4-(propan-2-yl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 194,9-195,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,84-1,87 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,14-3,20 (2H, m), 3,43-3,47 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,93 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,14 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 71

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-4-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 225,8-225,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,86 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,07 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,23-3,25 (2H, m), 3,67-3,72 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, brs), 8,34 (2H, s).

Ví dụ 72

4-(4-{[(8-Flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-yl)benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 216 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,78-1,84 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 2,12 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,35-3,40 (2H, m), 3,69-3,72 (2H, m), 3,83 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (2H, d, J = 9,5 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,50 (2H, d, J = 9,5 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 73

3-(4-{[(8-Flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-yl)benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 175-177 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (4H, m), 2,07 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,30 (2H, m), 3,54-3,56 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,08-7,10 (1H, m), 7,15-7,17 (2H, m), 7,31-7,34 (1H, m), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 74

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(4-phenoxyphenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 186,9-187,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,96 (4H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,15-3,21 (2H, m), 3,41-3,44 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,95-6,98 (6H, m), 7,04 (1H, t, J = 7,5 Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 75

5-({1-[2-Clo-5-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 190,4-190,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, d, J = 1,0 Hz), 7,37 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 76

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[2-(propan-2-yl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 163,0-163,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,86-1,95 (4H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86-2,89 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,13 (2H, m), 3,48 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09-7,12 (1H, m), 7,15-7,19 (2H, m), 7,26-7,28 (1H, m), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 77

5-{[1-(2-Clo-5-nitrophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 204,8-205,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,94 (2H, m), 1,95-2,01 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,67 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17-3,23 (2H, m), 3,29-3,31 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, brs), 7,84 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,95 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ 78

5-{[1-(2-Etylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 178,6-179,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,25 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,86-1,95 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,91-2,93 (2H, m), 3,04 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,05-7,13 (1H, m), 7,13-7,18 (2H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,61 (1H, brs).

Ví dụ 79

8-Flo-5-({4-hyđroxy-1-[3-(triflometyl)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 159,4-159,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (4H, m), 2,06 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,31 (2H, m), 3,55-3,58 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,11 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,16 (1H, s), 7,35 (1H, t, J = 8,0 Hz), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 80

5-{[1-(4-Clo-3-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 216,1-216,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,61 (2H, m), 1,77-1,83 (2H, m), 2,26 (3H, s), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,09 (2H, m), 3,47-3,49 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,72 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,94 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 81

Etyl 2-clo-5-(4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-yl)benzoat

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 148 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,41 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (4H, m), 2,04 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,21-3,27 (2H, m), 3,50-3,52 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,40 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 7,29 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 3,0 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 82

5-{[1-(2-Clo-4-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,09 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,5 Hz), 7,54 (1H, brs).

[1179]

Ví dụ 83

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(4-metylphenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 181 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,87 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,28 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,13-3,19 (2H, m), 3,42-3,45 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,92 (2H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 84

5-{[1-(4-Clo-2-nitrophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol/điclometan) m.p. 188-189 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,84-1,86 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,12 (2H, m), 3,23-3,28 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,51 (1H, brs), 7,80 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ 85

5-{[1-(4-Etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 196,0-196,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,61-6,67 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 86

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-propoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 185,1-185,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,75-1,82 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,85-3,88 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,62-6,67 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 87

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 204,8-205,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85

(2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,18-7,20 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 88

5-({1-[2-Clo-4-(propan-2-yl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 176,5-176,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,23 (6H, d, J = 6,5 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,84 (1H, sep, J = 6,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 89

5-{[1-(2,4-Điclo-6-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 251,6-251,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,86 (3,2H, m), 1,94-2,00 (0,8H, m), 2,02 (0,6H, brs), 2,15 (0,4H, brs), 2,31 (1,8H, s), 2,35 (1,2H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,72-2,74 (1,2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,10 (0,8H, m), 3,28-3,33 (0,8H, m), 3,75-3,80 (1,2H, m), 3,85 (1,2H, s), 3,93 (0,8H, s), 6,48-6,52 (1H, m), 6,91-6,95 (1H, m), 7,05 (0,4H, d, J = 2,5 Hz), 7,10 (0,6H, d, J = 2,5 Hz), 7,17 (0,6H, d, J = 2,5 Hz), 7,21 (0,4H, d, J = 2,5 Hz), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ 90

5-{[1-(2-Clo-4-propylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 197,5-197,6 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,93 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,51 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,20 (1H, s), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 91

5-{[1-(2-Clo-4-etylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 167,8-168,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,58 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 2,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 92

5-{[1-(4-Butoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 193,2-193,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,44-1,50 (2H, m), 1,72-1,77 (2H, m), 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,61-6,67 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 93

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(propan-2-yloxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 191,9-192,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,44 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60-6,66 (2H, m), 6,91-6,96 (2H, m), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 94

5-{[1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 238,8-239,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01-3,04 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,45-3,50 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 2,0 Hz, 0,5 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 95

5-{[1-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 239,3-239,6 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,88-1,94 (2H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,01 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,44-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,75 (1H, ddd, J = 11,5 Hz, 8,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96 (1H, ddd, J = 8,5 Hz, 5,0 Hz, 3,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 96

5-({1-[2-Clo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 181,8-181,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,05 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,19-3,21 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03-7,13 (2H, m), 7,28 (1H, s), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ 97

5-({1-[2,4-Điclo-5-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 254,8-254,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,71 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02-3,07 (2H, m), 3,12-3,15 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,76

(1H, brs), 6,59 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,26 (1H, s), 7,84 (1H, s), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 98

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 174,2-174,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,91-7,02 (4H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 99

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 201,3-201,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,77 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,62-6,68 (2H, m), 6,91-7,00 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 100

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,85 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,07 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,99-3,06 (4H, m), 3,42-3,50 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,59-6,67 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,64 (1H, brs).

Ví dụ 101

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 222,9-223,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,05-7,07 (2H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 102

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 181,0-181,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,09 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ 103

5-({1-[4-(Benzyloxy)-2-flophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 193 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,69-6,75 (2H, m), 6,91-6,99 (2H, m), 7,31-7,43 (5H, m), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 104

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 174 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,18 (2H, m), 3,45 (3H, s), 3,72-3,74 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,06-4,08 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,65-6,71 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 105

5-({1-[4-Clo-2-flo-5-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 208 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,97 (4H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,12-3,17 (2H, m), 3,27-3,29 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 106

5-{[1-(4-Etoxy-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 174,1-174,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03-3,09 (2H, m), 3,14-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 3,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 107

5-{[1-(2-Bromo-5-etoxy-4-nitrophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,36 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,71-1,73 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,14-3,18 (2H, m), 3,29-3,37 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,27 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,80 (1H, brs), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,87 (1H, s), 7,01 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,14 (1H, s), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 108

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,70 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,88 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98-3,22 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 7,07-7,20 (2H, m), 7,32 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 109

5-({1-[4-(Etoxymetyl)-2-flophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 154,2-154,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,24 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,06 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,28 (2H, m), 3,53 (2H, q, J = 7,0 Hz), 3,85 (2H, s), 4,42 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99-7,07 (3H, m), 7,63 (1H, brs).

Ví dụ 110

5-{[1-(2,6-Điflo-4-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 195,7-196,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,01 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,85 (2H, s), 6,40-6,46 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 111

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol/etyl axetat) m.p. 231,6-232,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,75 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,41 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,00-3,70 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,75 (2H, s), 4,06 (1H, s), 6,41-6,46 (2H, m), 6,84-6,89 (1H, m), 6,91-6,99 (3H, m), 9,54 (1H, s).

Ví dụ 112

7-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol/etyl axetat) m.p. 207,8-208,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,67 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,73 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J = 9,0, 2,0 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 113

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(hyđroxymetyl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit hyđrocloric 5 N (6ml) vào dung dịch 5-({1-[4-(etoxymetyl)-2-flophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (591mg) trong tetrahyđrofuran (THF) (12ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 16 giờ. Sau đó, bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, khuấy hỗn hợp, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tái kết tinh chất rắn thu được từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (165mg).

(Etyl axetat) m.p. 202,4-202,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,68 (2H, m), 1,84-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,03 (2H, m), 3,11-3,14 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,41 (2H, d, J = 5,5 Hz), 4,69 (1H, brs), 5,15 (1H, t, J = 5,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,99-7,04 (4H, m), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 114

8-Clo-5-{[1-(4-etoxy-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 169,0-169,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,43 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,09 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,05 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,73 (1H,dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 8,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 115

8-Clo-5-({1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 149,7-149,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,25-3,28 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,95-7,02 (3H, m), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 116

8-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,77 (2H, m), 1,77-1,85 (2H, m), 2,42-2,52 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,3 Hz), 3,00-3,09 (2H, m), 3,11-3,19 (2H, m), 3,80 (2H, s), 5,18 (1H, brs), 6,75-6,85 (2H, m), 6,85-6,91 (1H, m), 7,09 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,16-7,20 (1H, m), 7,28-7,35 (1H, m), 9,71 (1H, brs).

Ví dụ 117

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 190,3-190,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,79 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 7,5 Hz), 7,08 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 118

8-Clo-5-{[1-(2,6-điflo-4-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 171,1-171,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,75 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,43 (2H, d, J = 11,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ 119

6-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol/etyl axetat) m.p. 219,1-220,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,66 (2H, m), 1,81-1,89 (2H, m), 2,37-2,42 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,72-6,78 (2H, m), 6,80-6,83 (1H, m), 7,07 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 9,92 (1H, s).

Ví dụ 120

5-{[1-(4-Etoxy-2,3,5,6-tetraflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 208,9-209,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,12 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 121

8-Clo-5-{[1-(4-etoxy-2,3,5,6-tetraflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 174,4-174,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,40 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,82-1,84 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,12 (2H, m), 3,49-3,53 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,21 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 122

5-{[1-(4-Clo-5-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 239,8-239,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0

Hz), 6,61 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 123

8-Flo-5-[(1-{2-flo-4-[2-(2-metoxyetoxy)etoxy]phenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 128,7-130,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,10 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,40 (3H, s), 3,57-3,59 (2H, m), 3,71-3,72 (2H, m), 3,83-3,85 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,08-4,10 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 6,91-6,98 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 124

8-Clo-5-{[1-(4-clo-5-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 228,1-229,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,45 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,07 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 125

5-{[1-(4-Clo-2-flo-5-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(điclometan) m.p. 208,6-208,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,31 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 126

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flo-5-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(điclometan/metanol) m.p. 212,2-213,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,31 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 127

5-{[1-(4-Clo-2-flo-6-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 258,8-259,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (4H, m), 2,06 (1H, brs), 2,29 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86-2,87 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,36-3,47 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 128

5-{[1-(4-Etoxy-2-flo-5-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 190,8-191,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,44 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,85 (3H, s), 3,86 (2H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,65 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,67 (1H, d, J = 13,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 129

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Làm hồi lưu dung dịch 1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-metoxyquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-ol (0,34g) trong hyđro clorua/etanol 1 N (14ml) trong thời gian 9 giờ. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, chưng cất

dung môi ra và bổ sung etanol-nước vào phần cặn, thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc, và tái kết tinh chất rắn thu được từ axit axetic/nước. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, làm khô (không khí 60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,27g).

m.p. 297 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,75 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,35-3,44 (2H, m), 3,90 (2H, s), 4,86 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 7,23-7,31 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,0 Hz), 8,23 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,5 Hz), 11,73 (1H, s).

Ví dụ 130

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,63-1,67 (2H, m), 1,77-1,84 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,86 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,96-3,03 (2H, m), 3,10-3,14 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,75 (1H, s), 6,75 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,40 (1H, m), 10,30 (1H, s).

Ví dụ 131

5-{[1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,71 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,88-2,92 (2H, m), 2,96-3,12 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,78 (1H, s), 6,76 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz), 7,25 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,71 (1H, d, J = 6,9 Hz), 10,32 (1H, s).

Ví dụ 132

5-{[1-(4-Etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,63-1,67 (2H, m), 1,76-1,83 (2H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,84-2,98 (6H, m), 3,78 (2H, s), 3,96 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,62 (1H, s), 6,65-6,77 (3H, m), 6,96-7,03 (1H, m), 10,21 (1H, s).

Ví dụ 133

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-hyđroxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 5-({1-[4-(benzyloxy)-2-flophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (5,14g) và paladi 10 % trên cacbon (có chứa nước) (1g) trong etanol (100ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ dưới khí hyđro. Lọc nguyên liệu không tan ra bằng Xelit, và chưng cất dung môi của dịch lọc ra. Rửa phần cặn bằng etyl axetat/metanol và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (590mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,65 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92-2,94 (4H, m), 3,75 (2H, s), 4,62 (1H, brs), 6,49-6,53 (2H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,89-6,93 (1H, m), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 9,36 (1H, brs), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ 134

4-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,82 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 3,02-3,20 (4H, m), 3,96 (2H, s), 4,92 (1H, brs), 7,08-7,14 (2H, m), 7,16-7,21 (2H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,30-7,34 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,93-7,97 (1H, m), 11,35 (1H, brs).

Ví dụ 135

5-{[1-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 207,9-208,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,03 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,85 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38-6,44 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 136

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(2-floetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 186,5-186,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,13-4,20 (2H, m), 4,68-4,79 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,65-6,71 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 137

8-Clo-5-{[1-(4-etoxy-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 180,6-181,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,39 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,01 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,45 (2H, m), 3,87 (2H, s), 3,95 (2H, q, J = 7,0 Hz), 6,38-6,44 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ 138

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol/etyl axetat) m.p. 275,7-277,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,79 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 3,02-3,10 (2H, m), 3,13-3,21 (2H, m), 3,92 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,44 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,71 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,87 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,10 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 7,39 (1H, t, J = 8,5 Hz), 8,20 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,72 (1H, s).

Ví dụ 139

8-Clo-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Axit axetic/nước) m.p. 218 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,89 (2H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,26-3,35 (2H, m), 3,61-3,68 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, brs), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 140

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 129.

(Axit axetic/nước) m.p. 255-256 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,80 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,12-3,20 (2H, m), 3,91 (2H, s), 4,87 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 7,11 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,1 Hz), 7,29-7,36 (2H, m), 8,22 (1H, dd, J = 1,5 Hz, 9,8 Hz), 11,73 (1H, s).

Ví dụ 141

5-{[1-(1-Benzothiophen-5-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol/điclometan) m.p. 209,5-210,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22-3,27 (2H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz).

Ví dụ 142

5-{[1-(1-Benzothiophen-5-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/điclometan) m.p. 193,8-194,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,91 (2H, m), 1,95-2,00 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22-3,27 (2H, m), 3,51-3,53 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,54 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,36 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,41 (1H, d, J = 5,5 Hz), 7,74 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 143

8-Flo-5-({1-[2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,69 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 144

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(quinoxalin-6-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,94 (4H, m), 2,13 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,41-3,47 (2H, m), 3,79-3,81 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, brs), 7,57 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 2,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 9,5 Hz), 8,60 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,69 (1H, d, J = 2,0 Hz).

Ví dụ 145

7-Amino-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on hyđroclorua

Khuấy dung dịch 7-amino-8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (310mg), 6-(4-clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (764mg) và natri hyđroxit (63,2mg) trong N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (4ml) ở nhiệt độ 70 °C-80 °C trong thời gian 30 phút. Sau khi để hỗn hợp phản ứng nguội xuống nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước và etyl axetat vào hỗn hợp này, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Hòa tan chất rắn thu được trong etanol/axit hyđrocloric 6 N. Xử lý dung dịch bằng than hoạt tính, lọc nguyên liệu không tan ra, và dung môi trong dịch lọc được chưng cất ra. Rửa phần cặn bằng etanol và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,66 (2H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,39 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,78 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,99-3,16 (4H, m), 3,67 (2H, s), 4,16-4,22 (4H, brs), 6,19 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,06-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 9,84 (1H, s).

Ví dụ 146

5-{[1-(1-Benzofuran-5-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/điclometan) m.p. 215,7-216,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,68 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,08 (2H, m), 3,37-3,39 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,69

(1H, brs), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,82 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 7,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,87 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 147

5-({1-[4-(Điflometoxy)-2-flophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/điclometan) m.p. 201,6-202,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,22-3,25 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 73,8 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,86-6,90 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 148

5-[(1-{4-[(4-Clobenzyl)oxy]-2-flophenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy huyền phù của 8-flo-5-{[1-(2-flo-4-hyđroxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (182mg), kali cacbonat (124mg) và 4-clobenzyl bromua (120mg) trong N,N-đimetylformamit (2,7ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 1,5 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và tái kết tinh chất rắn thu được từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (126mg).

(Etyl axetat) m.p. 200,0-200,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,98 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,69 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,33-7,37 (4H, m), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ 149

8-Clo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 175,6-176,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00-3,04 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,44-3,48 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,60-6,66 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,74 (1H, brs).

Ví dụ 150

8-Flo-5-[(1-{2-flo-4-[(4-flobenzyl)oxy]phenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,10 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,67-6,70 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,07 (2H, t, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, dd, J = 8,5 Hz, 5,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 151

8-Clo-5-({1-[3-clo-5-(triflometyl)pyriđin-2-yl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 193,0-194,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,72 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,27-3,34 (2H, m), 3,78-3,90 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,85 (1H, s), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,43-8,46 (1H, m), 9,36 (1H, s).

Ví dụ 152

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 199,9-200,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,24 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,45 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ 153

8-Clo-5-{[1-(5-clo-3-flopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat) m.p. 174,4-175,8 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,67 (2H, m), 1,75-1,85 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,22-3,31 (2H, m), 3,73-3,82 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,82 (1H, s), 6,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,77 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 8,07 (1H, d, J = 2,0 Hz), 9,35 (1H, s).

Ví dụ 154

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-{[4-(triflometyl)benzyl]oxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 207,4-210,3 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,18 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,08 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,67-6,70 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, brs), 7,53 (2H, d, J = 8,0 Hz), 7,65 (2H, d, J = 8,0 Hz).

Ví dụ 155

5-[(1-{4-[(2,4-Điclobenzyl)oxy]-2-flophenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 175,9-177,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,07 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,70 (1H, m), 6,74 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,42 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,47 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 156

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(quinolin-6-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,99 (4H, m), 2,05 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,31-3,36 (2H, m), 3,67-3,69 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 4,5 Hz), 7,52-7,54 (2H, m), 7,97-8,00 (2H, m), 8,71-8,72 (1H, m).

Ví dụ 157

5-{[1-(2,4-Điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 201,7-201,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,79-6,84 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96-7,01 (1H, m), 7,57 (1H, brs).

Ví dụ 158

8-Clo-5-{[1-(2,4-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 200,0-200,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97-3,03 (2H, m), 3,06-3,08 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,73 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98-7,00 (1H, m), 7,09-7,19 (2H, m), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,36 (1H, brs).

Ví dụ 159

5-({1-[3-Clo-5-(triflometyl)pyriđin-2-yl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat) m.p. 172,5-172,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,71 (2H, m), 1,80-1,99 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,25-3,34 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,80-3,87 (2H, m), 4,00 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,9 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,5 Hz), 8,54 (1H, d, J = 1,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 160

5-({1-[4-Clo-2-flo-5-(2-floetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,68 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,68-4,80 (2H, m), 4,74 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,31 (1H, d, J = 12,5 Hz), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 161

8-Clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-floetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 223,0-223,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,69 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,82 (2H, s), 4,30-4,38 (2H, m), 4,68-4,80 (2H, m), 4,76 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,80 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,36 (1H, brs).

Ví dụ 162

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-7-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,72 (2H, m), 1,78-1,93 (2H, m), 2,19 (3H, d, J = 1,8 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,20 (4H, m), 3,76 (2H, s), 4,66 (1H, s), 6,50 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,06-7,18 (2H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 9,89 (1H, s).

Ví dụ 163

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-etoxy-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,61-1,73 (2H, m), 1,78-1,92 (2H, m), 2,39-2,47 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 2,98-3,20 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,10 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H, s), 6,42 (1H, d, J = 6,6 Hz), 7,06-7,18 (2H, m), 7,27-7,32 (1H, m), 9,93 (1H, s).

Ví dụ 164

5-({1-[4-Clo-2-flo-5-(propan-2-yloxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 216,7-217,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 165

5-[(1-{4-Clo-5-[(4-clobenzyl)oxy]-2-flophenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 205,1-205,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,88 (2H, m), 1,89-1,95 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,20-3,22 (2H, m), 3,84 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,36 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,39 (2H, d, J = 8,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 166

8-Clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(propan-2-yloxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 173,3-173,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,36 (6H, d, J = 6,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,13 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,43 (1H, sep, J = 6,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 167

5-({1-[4-Clo-2-flo-5-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 200,6-201,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,15 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,34-4,39 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,09 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 168

7-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,90 (4H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,93 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,98-3,20 (4H, m), 3,82 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,80 (1H, d, J = 5,7 Hz), 7,05-7,20 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 10,19 (1H, s).

Ví dụ 169

5-{[1-(5-Clo-3-flopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,75-1,85 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,23-3,31 (2H, m), 3,34 (2H, s), 3,73-3,81 (4H, m), 4,80 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,5 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,76-7,81 (1H, m), 8,05-8,08 (1H, m), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 170

5-{[1-(3,5-Điclo-1-oxidopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit m-cloperoxybenzoic vào dung dịch 5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (403mg) trong cloroform (30ml) (75 %) (660mg), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung dung dịch natri hyđro cacbonat trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tái kết tinh phần cặn từ điclometan/metanol, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg).

m.p. 141,0-141,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,79 (2H, m), 1,80-1,95 (2H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,05-3,20 (3H, m), 3,74 (2H, s), 4,82 (2H, s), 6,50-6,63 (1H, m), 6,92-7,01 (1H, m), 8,16 (1H, s), 8,22 (1H, s), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 171

5-({1-[4-Clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 170,6-170,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,47 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,13-4,14 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 172

5-[(1-{4-Clo-5-[2-(đimetylamino)etoxy]-2-flophenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 162,9-164,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,37 (6H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77 (2H, t, J = 6,0 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,27 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,09 (2H, t, J = 6,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 173

5-{[1-(4-Clo-2-flo-5-propoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 200,7-201,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,07 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,81-1,89 (4H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,95 (2H, t, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,07 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 174

5-[(1-{4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etoxy]phenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 159,2-160,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,30-4,36 (4H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,70 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,90-6,95 (3H, m), 6,97-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 175

8-Clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 143,5-145,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,25-3,27 (2H, m), 3,48 (3H, s), 3,76-3,78 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,13-4,15 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,06 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 176

8-Flo-5-[(1-{2-flo-4-[2-(4-flophenoxy) etoxy]phenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy huyền phù của 8-flo-5-{[1-(2-flo-4-hyđroxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (185mg), kali cacbonat (126mg), 1-(2-bromoetoxy)-4-flobenzen (110mg) và natri iođua (75mg) trong N,N-đimetylformamit (1,9ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, sau đó ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 10 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng etyl axetat/metanol, rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), và tái kết tinh sản phẩm thu được từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (99mg).

m.p. 199,3-199,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,86

(2H, s), 4,26 (4H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,67-6,69 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 13,5 Hz, 3,0 Hz), 6,88-6,90 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,96-7,00 (3H, m), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ 177

5-{[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,69 (2H, m), 1,78-1,82 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,84-2,89 (2H, m), 3,05-3,11 (2H, m), 3,18-3,22 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,75 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 7,5 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,9 Hz), 10,24 (1H, s).

Ví dụ 178

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,65 (2H, m), 1,72-1,78 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,85-2,90 (2H, m), 2,94-2,99 (2H, m), 3,18-3,25 (2H, m), 3,78 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,3 Hz), 7,25 (2H, dd, J = 15 Hz, 5,4 Hz), 10,24 (1H, s).

Ví dụ 179

5-{[1-(4-Clo-2-flo-5-propylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 196,5-196,6 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,97 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,58-1,66 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,61-2,67 (4H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,23-3,25 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ 180

5-({1-[4-Clo-2-flo-5-(propan-2-yl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol/điclometan) m.p. 225,3-225,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,22 (6H, d, J = 7,0 Hz), 1,87-1,90 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,04 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,10-3,16 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,33 (1H, sep, J = 7,0 Hz), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 181

5-({1-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 172,6-172,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,07 (2H, m), 3,45-3,50 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 73,0 Hz), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,72 (2H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 182

5-{[1-(2,4-Điflo-5-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,22 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,10 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 183

8-Clo-5-{[1-(2,4-điflo-5-metylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 195,0-195,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,22 (3H, s), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,17-3,19 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,82 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 184

8-Clo-5-({1-[4-(điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 143,6-143,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,84 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,07 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,45 (1H, t, J = 73,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,66-6,72 (2H, m),, 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 185

5-{[1-(4-Clo-2-flo-5-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 232,4-232,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,90 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,11-3,16 (2H, m), 3,26-3,29 (2H, m), 3,86 (2H, s), 3,88 (3H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,60 (1H, d, J = 7,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 186

5-{[1-(5,6-Đimetylpyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 197,9-199,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,60 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,38 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,79 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, s), 3,92-4,00 (2H, m), 4,70 (1H,s), 6,51-6,57 (2H, m), 6,96 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,99 (1H, s).

Ví dụ 187

8-Clo-5-{[1-(5,6-đimetylpyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 169,6-171,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,60 (2H, m), 1,63-1,71 (2H, m), 2,08 (3H, s), 2,25 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,16 (2H, m), 3,76 (2H, s), 3,92-3,98 (2H, m), 4,73 (1H,s), 6,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,64 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 8,5 Hz), 9,34 (1H, s).

Ví dụ 188

8-Clo-5-{[1-(3-clo-5-etoxypyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 169,0-170,4 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 1,77-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,13 (2H, m), 3,23-3,37 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,03 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,69 (1H,s), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,21 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,51 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,96 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,34 (1H, s).

Ví dụ 189

5-{[1-(4-Clo-5-etyl-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/điclometan) m.p. 201,3-202,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,64-2,71 (4H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,85 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 190

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flo-5-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 228,7-228,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,70 (2H, m), 1,83-1,89 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,93 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,21 (2H, m), 3,82 (2H, s), 3,85 (3H, s), 4,76 (1H, brs), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,75 (1H, d, J = 8,0 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 12,0 Hz), 9,36 (1H, brs).

Ví dụ 191

5-{[1-(3-Clo-5-etoxypyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 187,9-190,2 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,62-1,68 (2H, m), 1,80-1,88 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,14 (2H, m), 3,25-3,33 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,04 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,67 (1H,s), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,98 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 192

5-{[1-(5-Bromo-3-flopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 197,4-203,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,73 (2H, m), 1,82-1,90 (2H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,13-3,20 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,77 (1H,s), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,78 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 193

5-{[1-(5-Bromo-3-flopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 231,2-233,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,74 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,92 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,04-3,11 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,79 (1H,s), 6,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,77 (1H, d, J = 2,2 Hz), 8,16 (1H, d, J = 2,2 Hz), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 194

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,74 (2H, m), 1,75-1,92 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,96-3,20 (4H, m), 3,81 (2H, s), 4,74 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,1 Hz), 7,05-7,19 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,1 Hz), 10,11 (1H, s).

Ví dụ 195

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,89 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,89 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,96-3,20 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,78 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,04-7,20 (2H, m), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,3 Hz), 9,68 (1H, brs).

Ví dụ 196

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,58-1,87 (4H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,92-3,03 (2H, m), 3,28-3,46 (2H, m), 3,80 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,9 Hz, 2,4 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 10,11 (1H, brs).

Ví dụ 197

8-Clo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 213,4-213,5 °C^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,83 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 198

5-{[1-(5-Clopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat) m.p. 192,0-192,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,55-1,62 (2H, m), 1,65-1,74 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,17-3,27 (2H, m), 3,74 (2H, s), 4,00-4,07 (2H, m), 4,80 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,0 Hz), 8,09 (1H, d, J = 3,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 199

8-Clo-5-({1-[2-clo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 160,7-160,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,94-2,00 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,46 (3H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,89 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 200

5-{[1-(5-Clo-1-oxidopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit m-cloperoxybenzoic (75 %) (156mg) vào dung dịch 5-{[1-(5-clopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (183mg) trong cloroform (33ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 giờ. Bổ sung dung dịch natri cacbonat trong nước vào dung dịch phản ứng để chiết sản phẩm. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, chưng cất dung môi ra, tái kết tinh phần cặn từ etyl axetat, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (55mg).

m.p. 189,0-189,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,67 (2H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,57-2,67 (2H, m), 2,73-2,84 (2H, m), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,84 (2H, s), 4,20-4,30 (2H, m), 5,01 (1H, s), 6,56-6,66 (1H, m), 6,97-7,06 (1H, m), 8,16-8,25 (1H, m), 8,51-8,59 (1H, m), 8,61 (1H, s), 10,04 (1H, s).

Ví dụ 201

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,85 (4H, m), 2,42-2,54 (2H, m), 2,82-3,04 (4H, m), 3,28-3,42 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,20-7,33 (2H, m), 9,67 (1H, brs).

Ví dụ 202

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 226,6-226,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,15-3,17 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,84 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,86 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 203

5-({1-[2-Clo-4-(metylsulfanyl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 207,4-207,6 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,46 (3H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,10 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,04 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,5 Hz), 7,30 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 204

8-Clo-5-{[1-(5-etoxy-2,4-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 182,1-182,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,42 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,08 (2H, q, 7,0 Hz), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,85 (1H, t, J = 11,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, brs).

Ví dụ 205

8-Clo-5-{[1-(2,4-điflo-5-metoxyphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 191,4-191,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,13 (2H, m), 3,19-3,22 (2H, m), 3,87 (3H, s), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,68 (1H, t, J = 8,5 Hz), 6,86 (1H, t, J = 11,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,76 (1H, brs).

Ví dụ 206

5-{[1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,72 (2H, m), 1,75-1,90 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,96-3,11 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,23 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,68 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,54 (1H, s).

Ví dụ 207

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,63-1,71 (2H, m), 1,75-1,86 (2H, m), 2,03 (3H, s), 2,39 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,81 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,01-3,20 (4H, m), 3,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 6,99-7,05 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 9,53 (1H, s).

Ví dụ 208

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,72 (2H, m), 1,74-1,81 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,41 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,90-2,98 (2H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,69 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,25 (2H, d, J = 9,0 Hz), 9,54 (1H, s).

Ví dụ 209

5-({1-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,65 (2H, m), 1,71-1,79 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,84-2,93 (4H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,70 (1H, s), 6,74 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 6,95-7,05 (2H, m), 7,22 (1H, s), 10,27 (1H, s).

Ví dụ 210

5-{[1-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,59-1,64 (2H, m), 1,72-1,79 (2H, m), 2,44-2,48 (2H, m), 2,79-2,91 (4H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,98 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,66 (1H, s), 6,65 (2H, d, J = 11,4 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 6,3 Hz), 10,28 (1H, s).

Ví dụ 211

8-Clo-5-{[1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,73 (2H, m), 1,74-1,89 (2H, m), 2,41-2,53 (2H, m), 2,82-2,94 (2H, m), 2,97-3,12 (2H, m), 3,13-3,27 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,83 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,4 Hz, 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,2 Hz), 9,66 (1H, brs).

Ví dụ 212

8-Clo-5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,63-1,90 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 2,96-3,18 (4H, m), 3,86 (2H, s), 4,79 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 13,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,66 (1H, brs).

Ví dụ 213

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,90 (4H, m), 2,41-2,58 (2H, m), 2,83-2,94 (2H, m), 2,97-3,21 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,77 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,4 Hz), 6,99-7,10 (1H, m), 7,25-7,34 (1H, m), 7,35-7,46 (1H, m), 9,65 (1H, brs).

Ví dụ 214

8-Clo-7-flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,58-1,84 (4H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,82-2,98 (4H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 3,83 (2H, s), 4,73 (1H, s), 6,84 (1H, d, J = 11,7 Hz), 7,03-7,20 (2H, m), 9,66 (1H, brs).

Ví dụ 215

7,8-Điflo-5-({1-[2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,69 (2H, m), 1,79-1,83 (2H, m), 2,42-2,48 (2H, m), 2,85-2,91 (2H, m), 2,96-3,02 (4H, m), 3,79 (2H, s), 4,66-4,76 (3H, m), 6,72-6,84 (2H, m), 6,94-7,19 (2H, m), 10,28 (1H, s).

Ví dụ 216

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-1-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung natri hyđrua (60 % trong dầu) (15mg) vào dung dịch 5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (135mg) trong N,N-đimetylformamit-tetrahyđrofuran (1:1) (2ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và sau đó bổ sung metyl iođua (0,024ml) vào hỗn hợp này, sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat, làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và sau đó chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (44mg).

^{1}HNMR (Metanol-d4) δ ppm: 1,76-1,81 (2H, m), 1,92-2,02 (2H, m), 2,52-2,57 (2H, m), 2,89-2,94 (2H, m), 3,04-3,12 (2H, m), 3,17-3,22 (3H, m), 3,39 (3H, s), 4,07 (2H, s), 6,77 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 6,3 Hz), 7,01-7,11 (3H, m).

Ví dụ 217

8-Clo-5-({1-[2-flo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 148,6-148,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,11 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 4,28-4,33 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,66-6,69 (1H, m), 6,73 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 3,0 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 218

5-{[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 223,1-223,2 °C^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,67 (2H, m), 1,81-1,86 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,04 (2H, m), 3,12-3,14 (2H, m), 3,79 (2H, s), 4,76 (1H, brs), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,22 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,0 Hz), 9,35 (1H, brs).

Ví dụ 219

5-{[1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 217,7-217,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 220

5-{[1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 195,3-195,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,83 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 2,00 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,45-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 221

5-[(1-{4-Clo-2-flo-5-[2-(4-flophenoxy) etyl]phenyl}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 156,0-156,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,88 (2H, m), 1,91-1,97 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,15 (4H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,11-4,14 (2H, m), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,81-6,83 (2H, m), 6,91-6,97 (4H, m), 7,08 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 222

5-{[1-(5-Etyl-2,4-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 186,7-186,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,87-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,61 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 223

5-{[1-(2,4-Điflo-5-propylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 184,7-184,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,56-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,02 (1H, brs), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 9,5 Hz), 6,82 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 224

8-Clo-5-{[1-(2,4-điflo-5-propylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 156,9-157,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 0,94 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,54-1,64 (2H, m), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,98 (1H, brs), 2,55 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,06-3,12 (2H, m), 3,17-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 8,0 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 225

8-Clo-5-{[1-(5-etyl-2,4-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 178,8-178,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,21 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,61 (2H, q, J = 7,5 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,07-3,12 (2H, m), 3,18-3,20 (2H, m), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 8,0 Hz), 7,20 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 226

8-Clo-5-({1-[4-(etylsulfanyl)-2,6-điflophenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 157,4-157,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,32 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,80-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, q, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,87 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 227

8-Flo-5-{[1-(2-flo-4-{[5-(triflometyl)pyriđin-2-yl]metoxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

(Etyl axetat) m.p. 194,9-195,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,93-1,99 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,05-3,11 (2H, m), 3,16-3,19 (2H, m), 3,85 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,68-6,71 (1H, m), 6,76 (1H,

dd, J = 13,5 Hz, 2,5 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,96 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 8,86 (1H, brs).

Ví dụ 228

5-({1-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 189,8-189,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,92 (2H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,42-3,47 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,46-6,52 (3H, m), 6,93 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 229

8-Clo-5-({1-[2,6-điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 178,6-178,7 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,83 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 2,01 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98-3,02 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,42-3,47 (2H, m), 3,87 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,46-6,52 (2H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 230

8-Clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-metoxyetyl)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,89 (2H, m), 1,92-1,98 (2H, m), 1,99 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,09-3,14 (2H, m), 3,24-3,26 (2H, m), 3,37 (3H, s), 3,58 (2H, t, J = 7,0 Hz), 3,88 (2H, s), 6,55 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,90 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,20 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 231

8-Clo-7-flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 249,4-250,5 °C (độ)

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,70 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,90 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,08 (4H, m), 3,84 (2H, s), 4,83 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 10,5 Hz), 9,67 (1H, brs).

Ví dụ 232

7,8-Điflo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

Bột màu trắng (Axit axetic/nước) (5: 2) m.p. 258,9-259,0 °C (độ)

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,69 (2H, m), 1,80-1,86 (2H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,07 (4H, m), 3,80 (2H, s), 4,81 (1H, brs), 6,74 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,0 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,5 Hz), 7,47 (1H, d, J = 11,0 Hz), 10,30 (1H, brs).

Ví dụ 233

5-{[1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 200,5-200,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,94 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,85 (2H, s), 6,46 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,76 (1H, brs).

Ví dụ 234

5-{[1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 233,1-233,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,85-1,91 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,08-3,10 (2H, m), 3,44-3,49 (2H, m), 3,81 (2H, s), 6,41 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 6,5 Hz), 7,00-7,06 (2H, m), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ 235

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,72 (2H, m), 1,79-1,87 (2H, m), 2,04 (3H, d, J = 1,5 Hz), 2,43 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,98-3,06 (2H, m), 3,11-3,20 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,72 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,56 (1H, s).

Ví dụ 236

5-{[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,74 (2H, m), 1,78-1,83 (2H, m), 2,04 (3H, d, J = 2,9 Hz), 2,40 (2H, t, J = 7,2 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,2 Hz), 3,04-3,08 (2H, m), 3,17-3,23 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,54 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 7,8 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 7,2 Hz), 9,56 (1H, s).

Ví dụ 237

5-({1-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,79-1,82 (2H, m), 1,86-1,92 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,99-3,02 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,81 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,41 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 6,0 Hz), 6,47-6,52 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 238

8-Clo-5-({1-[2,6-điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,80-1,82 (2H, m), 1,87-1,93 (2H, m), 1,96 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,98 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,00-3,02 (2H, m), 3,42-3,46 (2H, m), 3,85 (2H, s), 4,26-4,31 (2H, m), 6,47 (1H, d, J = 10,5 Hz), 6,47-6,52 (2H, m), 7,77 (1H, brs).

Ví dụ 239

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-etyl-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 0,98 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,66 (2H, m), 1,79-1,88 (2H, m), 2,37-2,43 (2H, m), 2,59-2,62 (2H, m), 2,82 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,01-3,06 (2H, m), 3,11-3,13 (2H, m), 3,77 (2H, s), 4,71 (12H, s), 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,58 (1H, s).

Ví dụ 240

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-7-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit trifloaxetic (10ml) vào hỗn hợp của 5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-7-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (350mg) và anisol (0,12ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 30 phút, và cô dung dịch phản ứng. Bổ sung nước vào phần cặn, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Kết tinh sản phẩm từ metanol, thu gom tinh thể thu được trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (160mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,58-1,70 (2H, m), 1,80-1,87 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 6,9 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,98-3,05 (2H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,72 (2H, s), 4,68 (1H, s), 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,6910 (12H, brs), 9,89 (1H, s).

Ví dụ 241

8-Bromo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung brom (0,049ml) vào huyền phù của 5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (400mg) trong axit axetic (10ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 40 phút. Chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan), và rửa bằng axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (237mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,83 (4H, m), 2,42-2,56 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,27-3,42 (2H, m), 3,84 (2H, m), 4,76 (1H, brs), 6,84 (1H, d, J = 11,1 Hz), 7,20-7,32 (2H, m), 9,24 (1H, brs).

Ví dụ 242

5-{[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-iođo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung N-iođosucxinimit (0,536g) vào huyền phù của 5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g) trong axit axetic (25ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 1 giờ. Chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ/điclometan), và rửa bằng axetonitril để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (382mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,83 (4H, m), 2,42-2,53 (2H, m), 2,83-3,03 (4H, m), 3,25-3,41 (2H, m), 3,84 (2H, s), 4,76 (1H, s), 6,78 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,20-7,32 (2H, m), 8,58 (1H, brs).

Ví dụ 243

5-{[1-(2,2-Điflo-1,3-benzođioxol-5-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 198,4-198,5 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,86-1,93 (4H, m), 2,03 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,13-3,19 (2H, m), 3,34-3,37 (2H, m), 3,84 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 6,75 (1H, d, J = 2,5 Hz), 6,91-6,95 (2H, m), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 244

5-{[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy huyền phù của 5-(benzyloxy)-7-flo-8-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (290mg), kali cacbonat (300mg) và paladi hyđroxit 20 % trên cacbon (300mg) trong 2-propanol (9ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ dưới khí hyđro. Sau khi lọc nguyên liệu không tan ra, chưng cất dung môi ra. Bổ sung 6-(4-clo-2-flophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (377mg), natri hyđroxit (156mg) và N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (10ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 7 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; hexan/etyl axetat -> etyl axetat) để thu được 5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-(tetrahyđro-2H-pyran-2-yloxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (110mg). Hòa tan sản phẩm thu được vào axit trifloaxetic (1ml), khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 phút và cô dung dịch phản ứng. Bổ sung nước vào phần cặn, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và rửa bằng etanol để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (80mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,7568 (2H, m), 1,79-1,86 (2H, m), 2,41 (2H, m), 2,82 (2H, m), 2,97-3,16 (4H, m), 3,71 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 12,0 Hz), 7,05-7,18 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,4 Hz), 9,11 (2H, s).

Ví dụ 245

8-Flo-5-{[4-hyđroxy-1-(1-metyl-1H-benzimiđazol-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,25g), 2-clo-1-metyl-1H-benzimiđazol (0,156g) và trietylamin (0,355ml) trong N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (0,3ml) ở nhiệt độ 95 °C trong thời gian 48 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/metanol) và tái kết tinh từ etanol/nước. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,14g).

(Etanol/nước) m.p. 229-230 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (2H, m), 1,89-2,00 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,91 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,24-3,36 (2H, m), 3,37-3,45 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,80 (2H, s), 4,80 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,29-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 246

5-{[1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 8-flo-5-[(4-hyđroxypiperiđin-4-yl)metoxy]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,25g), 2-clobenzoxazol (0,107ml) và kali cacbonat (0,141g) trong N,N-đimetylformamit (3ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), và tái kết tinh từ etanol/nước. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô dưới áp suất giảm (100 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,22g).

(Etanol/nước) m.p. 207-208 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,73 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,86 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41-3,50 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,97-4,04 (2H, m), 4,93 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,14 (1H, dt, J = 1,1 Hz, 7,7 Hz), 7,27 (1H, d, J = 7,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 247

5-{[1-(6-Clo-1,3-benzoxazol-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 246.

(Axit axetic/nước) m.p. 249-250 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,74 (2H, m), 1,74-1,83 (2H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,41-3,51 (2H, m), 3,78 (2H, s), 3,95-4,04 (2H, m), 4,94 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,56 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 248

5-{[1-(2-Bromo-4-clo-6-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,63 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,82-1,88 (2H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,88-2,95 (4H, m), 3,38 (2H, t, J = 11,7 Hz), 3,77 (2H, s), 4,71 (1H, s), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 11,1 Hz), 7,48 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,4 Hz), 7,61 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 249

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(2-Propanol) m.p. 202,6-204,8 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,75 (1H, m), 1,88-1,99 (1H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-2,90 (2H, m), 2,93-3,05 (1H, m), 3,07-3,16 (1H, m), 3,53-3,64 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,84 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, brs), 4,92 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,4 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ 250

5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-Điclophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit trifloaxetic (5ml) vào hỗn hợp của 5-{[(3S*,4S*)-1-(2,4-điclophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (40mg) và anisol (0,05ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ, và cô dung dịch phản ứng. Hòa tan phần cặn vào metanol, trung hòa bằng natri hyđroxit trong nước, chưng cất metanol ra và thu gom

chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat -> điclometan/metanol), và rửa sản phẩm thu được bằng điclometan/hexan để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (14mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,79 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,78-2,85 (1H, m), 2,86-2,95 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 3,07-3,14 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,77-3,85 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,52 (1H, brs), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,18 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,4 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 251

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,73 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), 2,97 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 2,3 Hz, 12,6 Hz), 3,55-3,62 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 252

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,73 (1H, m), 1,90-1,97 (1H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-2,87 (2H, m), 2,97 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,11 (1H, dt, J = 2,3 Hz, 12,6 Hz), 3,55-3,62 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 253

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 250.

(2-Propanol) m.p. 191,9-193,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, brs),4,90-4,95 (1H, m), 6,57

(1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 254

2-[(3R,4R)-4-{[(8-Flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]-5-iođopyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-2,01 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,74 (1H, s), 2,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,2 Hz), 3,43-3,49 (1H, m), 3,96-4,02 (3H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 255

2-[(3S,4S)-4-{[(8-Flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]-5-iođopyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-2,01 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,74 (1H, s), 2,79 (1H, d, J = 7,8 Hz), 2,91-3,00 (2H, m), 3,30 (1H, dd, J = 12,9 Hz, 10,2 Hz), 3,43-3,49 (1H,m), 3,96-4,02 (3H, m), 4,17-4,30 (2H, m), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 256

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung dung dịch trong nước của osimi tetraoxit 4 % (428mg) và dung dịch trong nước của N-metylmorpholin N-oxit 4,8 M (NMO) (0,28ml) vào dung dịch 5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (285mg) trong axeton-nước (3: 1) (3ml) dưới khí nitơ, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Bổ sung tetrahyđrofuran (THF) (2ml) vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước vào hỗn hợp này, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (157mg).

(Etyl axetat) m.p. 199-201 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 4,3 Hz, 13,0 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,84-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,30-3,35 (1H, m), 3,68 (1H, d, 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, s),

4,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 257

8-Clo-5-{[(3S*,4S*)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung Osimi Oxit, Chất xúc tác cố định I (hàm lượng: 7 %) (172mg) và dung dịch trong nước của N-metylmorpholin-N-oxit 4,8 M (NMO) (0,394ml) vào dung dịch 8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (415mg) trong tetrahyđrofuran (8ml)/nước (2ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung dung dịch natri thiosulfat bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (145mg).

m.p. 195-198 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,90 (1H, dt, J = 4,5 Hz, 13,0 Hz), 2,47-2,51 (2H, m), 2,87-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,29-3,35 (1H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,27-7,30 (2H, m), 9,38 (1H, s).

Ví dụ 258

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat) m.p. 215-217 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 12,9 Hz), 1,87 (1H, dt, J = 4,7 Hz, 12,9 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,80-2,90 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 4,7 Hz), 3,20 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,56 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,74 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,2 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 259

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 5-{[(3R,4R)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g), anisol (0,1ml) trong axit trifloaxetic (10ml) ở nhiệt

độ 60 °C trong thời gian 4 giờ, bổ sung metanol (10ml) vào đó và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 60 °C qua đêm. Cô dung dịch phản ứng, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan -> điclometan/etyl axetat), và tái kết tinh từ etanol. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (417 mg, ee > 99 %).

(Etanol) m.p. 184-185 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,88-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,56 (1H, brs), 4,90-4,96 (1H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 12,8 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 260

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch bis(đihyđroquiniđinyl)phthalazin ($(DHQD)_2PHAL$) (44,2mg) và kali osmat(VI) đihyđrat (5,23mg) trong axeton-nước (2: 1) (24ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, bổ sung dung dịch trong nước của N-metylmorpholin-N-oxit 4,8 M (0,296ml) và 5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (400mg) vào đó trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Bổ sung dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết xuất bằng etyl axetat. Tinh chế dịch chiết bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat), và tái kết tinh phần cặn từ axit axetic/nước. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và làm khô dưới áp suất giảm (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (210 mg, ee > 99 %).

m.p. 193-195 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 4,7 Hz, 13,1 Hz), 2,45-2,51 (2H, m), 2,86-2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 5,9 Hz), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 261

5-{[(3S,4S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bằng quy trình giống với ví dụ 260, với $(DHQ)_2PHAL$ thay vì $(DHQD)_2PHAL$, thu được hợp chất nêu ở đề mục này.

(Axit axetic) m.p. 190-193 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,90 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 13,1 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,84-2,91 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,9 Hz, 5,8 Hz), 3,21 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,30-3,34 (1H, m), 3,67 (1H, d, 8,8 Hz), 3,72-3,74 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,55 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 5,6 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 262

5-{[(3R*,4R*)-3,4-Đihyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol) m.p. 197,4-197,5 °C^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,96-2,04 (2H, m), 2,53 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,65 (1H, brs), 2,91 (1H, t, J = 10,0 Hz), 2,99-3,10 (4H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,03-4,07 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,82 (1H, d, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 263

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic) m.p. 197-199 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,90 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 13,0 Hz), 2,47-2,52 (2H, m), 2,88-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,31-3,35 (1H, m), 3,70-3,76 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,58 (1H, s), 4,90 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,29 (3H, m), 9,38 (1H, s).

Ví dụ 264

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 199-201 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 12,8 Hz), 1,87 (1H, dt, J = 4,8 Hz, 12,8 Hz), 2,46-2,51 (2H, m), 2,82-2,90 (3H, m), 2,96 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 5,0 Hz), 3,20 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,29-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (2H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,1 Hz), 7,25-7,30 (2H, m), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 265

5-{[(3S,4S)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,77 (1H, m), 1,89-2,00 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80-2,92 (3H, m), 2,93-3,03 (1H, m), 3,05-3,21 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,84 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, brs), 4,88-4,95 (1H, m), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, d, J = 12,8 Hz, 2,4 Hz), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ 266

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,95 (1H, dt, J = 5,2 Hz, 13,1 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,92 (3H, m), 2,97 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,09-3,19 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79 (1H, brs), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, brs), 4,94 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 267

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch bis(đihyđroquiniđinyl)phthalazin ((DHQD)$_2$PHAL) (30,3mg), kali osmat(VI) đihyđrat (5,74mg) và metansulfonamit (111mg) trong axeton-nước (1:1) (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, bổ sung dung dịch trong nước của N-metylmorpholin-N-oxit 4,8 M (43,4mg) và 5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-1,2,3,6-tetrahyđropyriđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (350mg) vào đó trong điều kiện làm lạnh bằng đá, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 ngày. Bổ sung dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Chiết hỗn hợp phản ứng bằng etyl axetat. Lọc dịch chiết thu được bằng silicagel, và cô dịch lọc. Bổ sung axit axetic và nước vào phần cặn, lọc chất kết tủa ra, bổ sung nước vào dịch lọc và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tinh chế chất kết tủa thu được bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (35 mg, ee 97 %).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,95 (1H, dt, J = 4,4 Hz, 13,1 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-3,00 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 4,5 Hz), 3,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,77-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,7 Hz),

4,57 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,7 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,29 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 1,9 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 268

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxy-1-(2,2,6-triflo-1,3-benzođioxol-5-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,01 (2H, m), 2,53-2,54 (1H, m), 2,63-2,66 (3H,m), 2,89-3,29 (5H, m), 3,26-3,29 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,03-4,08 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 3,9 Hz, 9,1 Hz), 6,82 (1H, t, J = 7,0 Hz), 6,87 (1H, d, J = 10,3 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 269

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Axit axetic/nước) m.p. 190-192 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,1 Hz), 1,94 (1H, dt, J = 4,9 Hz, 13,1 Hz), 2,45-2,50 (2H, m), 2,81-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 9,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 10,7 Hz, 4,9 Hz), 3,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,78-3,80 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,60 (1H, s), 4,96 (1H, brs), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 270

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Axit axetic/nước) m.p. 214-216 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73 (1H, d, J = 12,9 Hz), 1,91 (1H, dt, J = 4,4 Hz, 12,9 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,6 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 4,5 Hz), 3,73 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 6,2 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 271

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 183-184 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,2 Hz), 1,94 (1H, dt, J = 4,6 Hz, 13,2 Hz), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 10,1 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 11,0 Hz, 4,4 Hz), 3,73 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,78 (1H, brs), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,60 (1H, brs), 4,96 (1H, brs), 6,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,5 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 272

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,78-2,89 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,09-3,11 (1H, m), 3,16-3,19 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,75-3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, brs), 4,95 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 5,5 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,28-7,30 (1H, m), 7,42 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,5 Hz), 10,31 (1H, brs).

Ví dụ 273

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(2-clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,50 (2H,m), 2,81 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,85-2,96 (4H, m), 3,04 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,8 Hz), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79--3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,54 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,26 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 274

8-Clo-5-{[(3S,4S)-1-(2-clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,50 (2H,m), 2,81 (1H, t, J = 10,5 Hz), 2,85-2,96 (4H, m), 3,04 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,8 Hz), 3,76

(1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79--3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,54 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,15-7,26 (3H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz,), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 275

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(2-clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 175,7-177,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,61-2,64 (3H, m), 2,70 (1H, s), 2,93-3,07 (5H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,94-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,9 Hz), 7,79 (1H, brs).

Ví dụ 276

8-Clo-5-{[(3R*,4R*)-1-(2-clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,96-2,07 (2H, m), 2,30-2,40 (1H, m), 2,61-2,64 (3H,m), 2,93-3,07 (5H, m), 3,23-3,26 (1H, m), 4,02 (2H, s), 4,03-4,08 (1H, m), 6,51 (1H, d, J = 10,6 Hz), 6,94-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,4 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,2 Hz, 2,9 Hz), 7,76 (1H, brs).

Ví dụ 277

8-Clo-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat) m.p. 201-204 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,0 Hz), 1,83-1,91 (1H, m), 2,47-2,50 (2H, m), 2,80-2,96 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,29-3,34 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,90 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 9,70 (1H, s).

Ví dụ 278

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 192-194 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,83-1,91 (1H, m), 2,47-2,51 (2H, m), 2,81-2,98 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,36 (1H, m), 3,68-3,73 (1H, m), 3,76 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,60 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 9,69 (1H, s).

Ví dụ 279

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol) m.p. 199,0-199,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,74 (1H, m), 1,91-1,99 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,92 (3H, m), 2,98-3,03 (1H, m), 3,13-3,16 (1H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,81 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 280

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Điclophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,79-3,11 (6H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,92 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 281

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-3,05 (5H, m), 3,15-3,18 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,56 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,24 (1H, d, J = 11,2 Hz), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 282

5-{[(3R,4R)-1-(2,5-Điclo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 216,0-216,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,75 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-3,09 (6H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 283

5-{[(3R,4R)-1-(4-Etoxy-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,30 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,70-1,72 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-3,05 (6H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,77-3,81 (1H, m), 3,97 (2H, q, J = 7,0 Hz), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,47 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,4 Hz), 6,77 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 2,8 Hz), 6,98-7,04 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 284

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,10 (1H, d, J = 11,1 Hz), 3,17 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 3,9 Hz), 3,75-3,78 (2H, m), 4,07 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,60 (1H, brs), 4,95 (1H, brs), 6,80 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 7,4 Hz, 1,2 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 9,66 (1H, s).

Ví dụ 285

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat) m.p. 194 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,82-3,00 (4H, m), 3,08-3,12 (1H, m), 3,17 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 4,5 Hz), 3,74-3,78 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,60 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,2 Hz), 6,80 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 9,66 (1H, s).

Ví dụ 286

5-{[(3R,4R)-1-(2-Clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Axit axetic/nước) m.p. 192,2-193,2 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,78-3,05 (6H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,2 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 287

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,78-3,05 (6H, m), 3,74-3,81 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,76 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,2 Hz), 7,15-7,23 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 288

5-{[(3R,4R)-1-(3-Bromo-6-cloquinolin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,89-1,96 (1H, m), 1,97-2,05 (1H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,93 (1H, brs), 2,94-3,06 (2H, m), 3,45-3,55 (2H, m), 3,68-3,75 (1H, m), 3,78-4,00 (2H, m), 4,04-4,10 (2H, m), 4,11-4,16 (1H, m), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,55 (1H, brs), 7,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,4 Hz), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,75 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,21 (1H, s).

Ví dụ 289

5-{[(3R,4R)-1-(6-Cloquinolin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,81 (1H, brs), 2,85-2,91 (2H, m), 3,07 (1H, brs), 3,34 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 10,0 Hz), 3,39-3,47 (1H, m), 3,93-4,00 (3H, m), 4,21-4,28 (1H, m), 4,44-4,51 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,05 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,47 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,59-7,64 (2H, m), 7,82 (1H, d, J = 9,2 Hz).

Ví dụ 290

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-điclophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 184,1-185,1 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,75-1,77 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,12 (6H, m), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,55 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,5 Hz), 9,35 (1H, s).

Ví dụ 291

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(2,5-điclo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Axit axetic/nước) m.p. 237,7-238,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,09 (6H, m), 3,75 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,55 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34 (1H, d, J = 7,4 Hz,), 7,66 (1H, d, J = 9,1 Hz), 9,36 (1H, s).

Ví dụ 292

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 180,2-180,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,77 (1H, m), 1,91-1,97 (1H, m), 2,47-2,49 (2H, m), 2,80-3,18 (6H, m), 3,76 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,9

Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,69 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,22-7,26 (2H, m), 7,71 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,35 (1H, s).

Ví dụ 293

5-{[(3R,4R)-1-(2-Clo-4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,46-2,49 (2H, m), 2,79-3,06 (6H, m), 3,72 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,79-3,84 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,49 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,19 (1H, m), 7,22 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,7 Hz), 7,39 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,9 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 294

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,90-1,96 (1H, m), 2,45-2,48 (2H, m), 2,82-3,25 (6H, m), 3,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,80 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,62 (1H, s), 4,98 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 295

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-3,25 (6H, m), 3,71-3,78 (2H, m), 4,02 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,62 (1H, s), 4,98 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,1 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 296

5-Clo-2-[(3R,4R)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,03 (1H, m), 2,04-2,12 (1H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,73 (1H, brs), 2,79-2,83 (1H, m), 2,96-3,07 (3H, m), 3,15-3,23 (1H, m), 3,31-3,37 (1H, m), 3,46-3,52 (1H, m), 3,98-4,04 (2H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,46 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 2,6 Hz), 7,53 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,58 (1H, brs).

Ví dụ 297

5-{[(3R,4R)-1-(5-Clo-3-flopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,94 (2H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,73 (1H, brs), 2,77-2,80 (1H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,30-3,37 (1H, m), 3,79-3,85 (1H, m), 3,95-4,03 (4H, m), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,2 Hz), 7,57 (1H, brs), 7,97 (1H, dd, J = 2,2 Hz, 0,5 Hz).

Ví dụ 298

3,5-Điflo-2-[(3R,4R)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,97-2,03 (2H, m), 2,51-2,55 (1H, m), 2,61-2,68 (3H, m), 2,95-3,04 (3H, m), 3,11-3,18 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,42-3,48 (1H, m), 3,97-4,08 (3H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 6,84-6,88 (1H, m), 6,89-6,97 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 299

4-Clo-5-flo-2-[(3R,4R)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,98-2,12 (2H, m), 2,62-2,67 (2H, m), 2,69-2,73 (2H, m), 2,94-3,06 (3H, m), 3,18 (1H, dt, J = 11,6 Hz, 3,1 Hz), 3,26-3,32 (1H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 4,09-4,15 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,12 (1H, d, J = 6,3 Hz), 7,36 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 300

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,70 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,70-2,99 (4H, m), 3,47-3,50 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,93-6,97 (2H, m), 6,98-7,03 (1H, m), 7,20-7,23 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 301

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat) m.p. 191-193 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,87-1,94 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,20 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,35 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 302

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 197-198 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,87-1,94 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,82-2,99 (4H, m), 3,20 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,28-3,33 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,70-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 303

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 215-218 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,91-1,99 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,75-2,95 (4H, m), 3,20-3,37 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,74-3,79 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,49 (1H, s), 4,82 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26-7,36 (2H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 304

5-{[(3R,4R)-1-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 188-189 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,90-1,99 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,75-2,95 (4H, m), 3,21-3,37 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,49 (1H, s), 4,82 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26-7,35 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 305

5-{[(3R*,4R*)-3,4-Đihyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Axit axetic/nước) m.p. 198-199 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-2,97 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,78 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 306

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 191-192 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,77-2,97 (4H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,28-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,78 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,08-7,18 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 307

3,5-Điclo-2-[(3R,4R)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3,4-đihyđroxypiperiđin-1-yl]benzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,94-2,01 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,56-2,60 (1H, m), 2,61-2,69 (3H, m), 2,95-3,13 (3H, m), 3,28-3,34 (1H, m), 3,47-3,54 (1H, m), 3,63-3,69 (1H, m), 3,99-4,05 (2H, m), 4,07-4,14 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,47 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,56 (1H, d, J = 2,5 Hz).

Ví dụ 308

8-Flo-5-({(3R,4R)-1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 161,6-161,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,92-1,98 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82-3,21 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,81 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 5,9 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,7 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,31-7,33 (1H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 309

8-Flo-5-{[(3R,4R)-1-(2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol) m.p. 177,7-178,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,82-3,20 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,79-3,83 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,52 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,93-7,14 (5H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 310

5-({(3R*,4R*)-1-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat-điisopropyl ete) m.p. 201-202 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 2,46-2,51 (2H, m), 2,76-2,95 (4H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,47 (1H, s), 4,73-4,81 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,84-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 311

5-({(3R,4R)-1-[2,6-Điflo-4-(2,2,2-trifloetoxy)phenyl]-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 187 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,86-1,94 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,76-2,93 (4H, m), 3,18-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,70-3,75 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,47 (1H, s), 4,73-4,81 (3H, m), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,85-6,91 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,8 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 312

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δppm: 1,68 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,91-1,98 (1H, m), 2,44-2,50 (2H, m), 2,86-2,95 (4H, m), 3,23-3,36 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 313

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,91-1,99 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82-2,95 (4H, m), 3,20-3,36 (2H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,75-3,80 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 314

5-({(3R*,4R*)-1-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat-điisopropyl ete) m.p. 167-169 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,3 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,93 (4H, m), 3,18-3,35 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H,

m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 73,5 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 315

5-({(3R,4R)-1-[4-(Điflometoxy)-2,6-điflophenyl]-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 166 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,87-1,95 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,83-2,93 (4H, m), 3,19-3,35 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,24 (1H, t, J = 73,5 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 316

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat-điisopropyl ete) m.p. 199-202 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 3,97-4,04 (3H, m), 4,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,64-6,68 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 317

5-{[(3R,4R)-1-(4-Etoxy-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 260.

(Axit axetic/nước) m.p. 176-178 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,67 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,72-2,93 (4H, m), 3,17-3,32 (2H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,69-3,75 (1H, m), 3,97-4,02 (3H, m), 4,45 (1H, s), 4,78 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,64-6,68 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 318

5-{[(3R,4R)-1-(2-Clophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 161,3-161,4 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,76 (1H, m), 1,94-2,00 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,80-3,14 (6H, m), 3,72 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,80-3,85 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,50 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,18 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,28-7,31 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 7,9 Hz, 0,9 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 319

5-{[(3R,4R)-1-(2,4-Điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 175,2-176,1 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,72-1,74 (1H, m), 1,92-1,97 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,80-3,11 (6H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,82 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,97-7,21 (4H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 320

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,70 (1H, m), 1,89-1,95 (1H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,84-2,99 (4H, m), 3,21-3,25 (1H, m), 3,32-3,38 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,51 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,99-7,08 (4H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 321

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxy-1-phenylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 202,8-203,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,39-2,42 (2H, m), 2,72-2,86 (3H, m), 2,92-2,98 (1H, m), 3,46-3,51 (2H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,53 (1H, s), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,74 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,94 (2H, d, J = 8,0 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,20 (2H, dd, J = 7,3 Hz, 8,7 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 322

5-({(3R,4R)-3,4-Đihyđroxy-1-[4-(triflometoxy)phenyl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 196,0-197,1 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,38-2,41 (2H, m), 2,71-3,02 (4H, m), 3,50-3,53 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,75 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,58 (1H, s), 4,91 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,99-7,03 (3H, m), 7,18 (2H, d, J = 8,6 Hz), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 323

5-({(3R,4R)-1-[4-(Điflometoxy)phenyl]-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etanol/nước) m.p. 163,1-164,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,88-1,95 (1H, m), 2,40-2,43 (2H, m), 2,75-2,86 (3H, m), 2,92-2,97 (1H, m), 3,43-3,51 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,72-3,77 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,90-7,22 (6H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 324

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etyl axetat) m.p. 192,6-193,4 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,77 (1H, m), 1,87-1,95 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,77-2,90 (3H, m), 2,93-3,01 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 9,0 Hz)), 3,74-3,80 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 325

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 204,5-204,6 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,70 (1H, m), 1,84-1,90 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,80-2,91 (3H, m), 2,95-2,98 (1H, m), 3,17-3,22 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,68-3,72 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,56 (1H, brs), 4,89 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,73 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 6,0 Hz), 7,35-7,40 (2H, m), 10,31 (1H, brs).

Ví dụ 326

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 203,6-203,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,49 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,85-2,92 (3H, m), 2,94-2,98 (1H, m), 3,18-3,23 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,70-3,75 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,57 (1H, brs), 4,89 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,35-7,41 (2H, m), 9,37 (1H, brs).

Ví dụ 327

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,73-1,76 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,79-3,18 (6H, m), 3,75-3,79 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,61 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,3 Hz), 6,81 (1H, d, J = 11,5 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 9,69 (1H, s).

Ví dụ 328

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 259.

(Etyl axetat/etanol) m.p. 185,0-186,4 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70-1,77 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81-2,93 (3H, m), 2,93-3,02 (1H, m), 3,06-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,72 (1H, d, J = 9,0 Hz)), 3,74-3,83 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,59 (1H, s), 4,94 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 2,5 Hz), 7,24 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,5 Hz), 9,37 (1H, s).

Ví dụ 329

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 199,0-199,6 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,00 (2H, m), 2,37 (1H, d, J = 7,5 Hz), 2,58 (1H, brs), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-2,98 (2H, m), 3,03-3,06 (1H, m), 3,23-3,30 (2H, m), 3,34-3,39 (1H, m), 3,94-3,98 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,03 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,50 (1H, d, J = 10,5 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 330

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 220,5-221,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,76 (1H, m), 1,86-1,96 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,76-2,90 (3H, m), 2,93-3,00 (1H, m), 3,05-3,13 (1H, m), 3,14-3,19 (1H, m), 3,71 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,73-3,79 (1H, m), 3,98-4,05 (1H, m), 4,59 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 6,1 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,1 Hz, 2,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,31 (1H, s).

Ví dụ 331

5-{[(3R,4R)-1-(1,3-Benzoxazol-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 246.

(Etanol/etyl axetat) m.p. 190-191 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,76-1,82 (1H, m), 1,84-1,93 (1H, m), 2,36 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,71-2,86 (2H, m), 3,19-3,27 (1H, m), 3,30-3,41 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m),

3,93-4,02 (2H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,80 (1H, s), 5,17 (1H, d, J = 6,1 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,97-7,04 (2H, m), 7,15 (1H, dt, J = 1,1 Hz, 7,7 Hz), 7,28 (1H, d, J = 7,3 Hz), 7,40 (1H, d, J = 7,8 Hz), 10,00 (1H, s).

Ví dụ 332

5-{[(3R,4R)-3,4-Đihyđroxy-1-(1-metyl-1H-benzimiđazol-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 245.

(Etanol) m.p. 138-147 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,75 (1H, m), 2,01-2,10 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79-2,91 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 11,3 Hz), 3,20-3,29 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,60 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,92-4,01 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,62 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,05-7,11 (2H, m), 7,29-7,35 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 10,02 (1H, s).

Ví dụ 333

5-{[(3R,4R)-1-(6-Clo-1,3-benzoxazol-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 246.

(Etanol) m.p. 219-220 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,38 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,88 (2H, m), 3,24 (1H, t, J = 11,5 Hz), 3,35-3,43 (1H, m), 3,67-3,77 (2H, m), 3,91-4,00 (2H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,82 (1H, s), 5,19 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,26 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,58 (1H, d, J = 2,0 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 334

8-Clo-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat) m.p. 195,5-195,6 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,95-2,02 (2H, m), 2,42 (2H, d, J = 7,0 Hz), 2,59 (1H, s), 2,62 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,91-3,02 (3H, m), 3,02-3,09 (1H, m), 3,15-3,21 (1H, m), 3,99-4,08 (3H, m), 6,57 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,90-6,94 (1H, m), 7,04-7,08 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,75 (1H, brs).

Ví dụ 335

5-{[(3R,4R)-1-(1H-Benzimiđazol-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 245.

(Etanol/nước) m.p. 279-281 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,77 (1H, m), 1,82-1,92 (1H, m), 2,31 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,66-2,80 (2H, m), 3,08 (1H, t, J = 11,5 Hz), 3,18-3,27 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,69-3,76 (1H, m), 3,83-3,91 (1H, m), 3,97 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 4,8 Hz), 4,02 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,68 (1H, s), 5,05 (1H, d, J = 6,7 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 9,99 (1H, s), 11,46 (1H, brs).

Ví dụ 336

8-Flo-5-{[(3R*,4R*)-1-(4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 182,4-182,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,75-2,84 (3H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,53 (1H, brs), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,95-7,06 (5H, m), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 337

8-Flo-5-{[(3R,4R)-1-(4-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat) m.p. 185,2-185,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,71 (1H, m), 1,89-1,96 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,75-2,84 (3H, m), 2,90-2,94 (1H, m), 3,37-3,41 (2H, m), 3,66 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,73-3,78 (1H, m), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,53 (1H, brs), 4,86 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,95-7,06 (5H, m), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 338

8-Bromo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,71-1,78 (1H, m), 1,90-1,98 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,81-2,94 (3H, m), 2,95-3,02 (1H, m), 3,07-3,13 (1H, m), 3,14-3,21 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,76-3,83 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,60 (1H, brs), 4,94-4,98 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,08 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,2 Hz), 7,40 (1H, d, J = 8,7 Hz), 8,95 (1H, brs).

Ví dụ 339

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

(Etyl axetat) m.p. 195-198 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,70 (1H, d, J = 13,5 Hz), 1,86-1,93 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,85-2,99 (4H, m), 3,18-3,34 (2H, m), 3,70-3,75 (2H, m), 4,06 (1H, d, J = 8,7 Hz), 4,56 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,25 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,34-7,41 (2H, m), 9,36 (1H, s).

Ví dụ 340

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Bromo-4-clo-6-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung dung dịch tetra-n-butylamoni florua (TBAF) tetrahyđrofuran (THF) 1,0 M (0,304ml) vào dung dịch 5-{[(3R*,4R*)-1-(2-bromo-4-clo-6-flophenyl)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,16g) trong tetrahyđrofuran (THF) (3,2ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Rửa tinh thể thu được bằng axeton, thu gom tinh thể trên thiết bị lọc, và làm khô dưới áp suất giảm (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,11g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68 (1H, d, J = 13,4 Hz), 1,73-1,80 (1H, m), 1,87-2,06 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,73-2,85 (1H, m), 2,85-2,99 (2H, m), 3,16-3,28 (1H, m), 3,28-3,40 (1H, m), 3,68 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,75-3,86 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,51 (1H, s), 4,84 (1H, d, J = 6,6 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 6,3 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 2,4 Hz), 7,59-7,65 (1H, m), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 341

8-Bromo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,74 (1H, m), 1,85-1,94 (1H, m), 2,49 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85-2,95 (4H, m), 3,08-3,15 (1H, m), 3,30-3,38 (1H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 4,05 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,58 (1H, brs), 4,88-4,92 (1H, m), 6,65 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,24-7,31 (2H, m), 7,40 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,95 (1H, brs).

Ví dụ 342

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 257.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,77 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,74-2,94 (3H, m), 2,96-3,07 (1H, m), 3,09-3,20 (1H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,74-3,86 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,59 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 10,6 Hz, 7,1 Hz), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 343

5-{[(3R,4R)-1-(5,6-Điflo-1-metyl-1H-benzimiđazol-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 245.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,74 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,41 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,79-2,90 (2H, m), 3,11 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,19-3,28 (1H, m), 3,36-3,44 (2H, m), 3,59 (3H, s), 3,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,90-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,63 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,43 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,5 Hz), 7,51 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 7,4 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 344

5-({(3R,4R)-3,4-Đihyđroxy-1-[1-(metoxymetyl)-1H-benzimiđazol-2-yl]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 245.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,68-1,75 (1H, m), 1,99-2,09 (1H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,79-2,91 (2H, m), 3,13 (1H, t, J = 11,4 Hz), 3,23-3,32 (1H, m), 3,36 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 3,70 (1H, d, J = 8,9 Hz), 3,89-3,97 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,62 (1H, s), 4,96 (1H, d, J = 6,6 Hz), 5,33 (2H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,08-7,15 (2H, m), 7,38-7,42 (1H, m), 7,43-7,47 (1H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 345

8-Flo-5-{[(3R,4R)-1-(2-flo-4-hyđroxyphenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Dưới khí nitơ, khuấy dung dịch 5-{[(3R,4R)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (707mg), tris(đibenzyliđenaxeton)đipalađi (0) (13,4mg), đi-tert-butyl[3,4,5,6-tetrametyl-2',4',6'-tri (propan-2-yl)biphenyl-2-yl]phosphan (14,07mg) và kali hyđroxit (386mg) trong 1,4-đioxan-nước (1:1) (1,5ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung axit hyđrocloric 2 N vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Rửa chất rắn thu được bằng nước và etyl axetat, và làm khô trong chân không (100 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (411mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,77-1,80 (1H, m), 2,13-2,18 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,88-2,98 (2H, m), 3,10-3,30 (4H, m), 3,71 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,98-4,04 (1H, m), 4,05 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,59 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,63-6,64 (1H, m), 6,67-6,70 (1H, m), 7,03 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,27-7,35 (1H, m), 10,04 (1H, brs).

Ví dụ 346

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy huyền phù của 5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,4g), (3R,4R)-6-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol (0,614g) và kali bicacbonat (0,021ml) trong N,N-đimetylformamit:2-propanol (1:4) (3ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 21 giờ. Bổ sung nước và điisopropyl ete vào dung dịch phản ứng, thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc, và tái kết tinh chất rắn thu được từ axit axetic/nước. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và làm khô dưới áp suất giảm (70 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,73 g, ee 98 %).

m.p. 211-212 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77-2,94 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,29-3,44 (1H, m, gối lên H_2O signal), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,79 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Ví dụ 347

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 346.

(Axit axetic/nước) m.p. 226-227 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,75-2,90 (3H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 348

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Điflo-4-hyđroxyphenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 345.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,67 (1H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 2,46-2,50 (2H, m), 2,66-2,72 (1H, m), 2,75-2,79 (1H, m), 2,83-2,97 (2H, m), 3,16-3,21 (1H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,68-3,74 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,43 (1H, brs), 4,76 (1H, d, J = 8,0 Hz), 6,37-6,44 (2H, m), 6,56 (1H, dd, J = 11,5 Hz, 4,5 Hz), 7,02 (1H, t, J = 11,5 Hz), 10,00 (1H, brs), 10,02 (1H, brs).

Ví dụ 349

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 346.

(Axit axetic/nước) m.p. 233 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,72 (1H, m), 1,86-1,98 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77-2,94 (3H, m), 2,94-3,00 (1H, m), 3,21 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,29-3,44 (1H, m, gối lên tín hiệu H_2O), 3,68 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,71-3,79 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,54 (1H, s), 4,88 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,09 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,23-7,32 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Ví dụ 350

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 346.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,78 (1H, m), 1,91-2,01 (1H, m), 2,42 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,75-2,90 (3H, m), 2,94-3,03 (1H, m), 3,06-3,14 (1H, m), 3,14-3,22 (1H, m), 3,69 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,78-3,85 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 8,8 Hz), 4,57 (1H, s), 4,95 (1H, d, J = 6,4 Hz), 6,49 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,59 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,08 (1H, t, J = 8,1 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,8 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 351

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-6,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Gia nhiệt dung dịch 6,8-điflo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (23mg), (3R,4R)-6-(4-clo-2,6-điflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan-4-ol (31,8mg) và kali cacbonat (3,19mg) trong 2-propanol-nước (5: 1) (0,5ml) đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Tinh chế dung dịch phản ứng bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (38mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,88-1,95 (2H, m), 2,60 (1H, d, J = 6,5 Hz), 2,64 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,81 (1H, brs), 3,01-3,05 (1H, m), 3,08 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,26 (2H, d, J = 7,0 Hz), 3,33-3,39 (1H, m), 3,99 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,00-4,04 (1H, m), 4,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,85 (1H, t, J = 10,0 Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 352

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Điflo-4-metoxyphenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung metyl iođua (0,313ml) vào huyền phù của 5-{[(3R,4R)-1-(2,6-điflo-4-hyđroxyphenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (244mg) và kali cacbonat (230mg) trong N,N-đimetylformamit (2,4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90-100 °C trong thời gian 8 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), và tái kết tinh sản phẩm thu được từ các phân đoạn có độ phân cực cao hơn từ etyl axetat/hexan. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (78mg).

m.p. 167,1-167,3 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,66-1,68 (1H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,72-2,74 (1H, m), 2,80-2,83 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 3,73 (3H, s), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,46 (1H, brs), 4,79 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,66-6,72 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ 353

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Điflo-4-metoxyphenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Làm khô trong chân không các phân đoạn có độ phân cực thấp hơn của ví dụ 352 (100 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (68mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-1,95 (2H, m), 2,56-2,60 (2H, m), 2,73 (1H, d, J = 8,0 Hz), 2,74 (1H, brs), 2,85-2,99 (3H, m), 3,18-3,24 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,42

(3H, d, J = 7,0 Hz), 3,75 (3H, s), 3,95-3,98 (1H, m), 4,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,07 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,40-6,46 (2H, m), 6,63 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,0 Hz), 6,95 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 9,0 Hz).

Ví dụ 354

5-{[(3R,4R)-1-(2,6-Điflo-4-propoxyphenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 194,8-195,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 0,95 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,66-1,73 (3H, m), 1,86-1,92 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71-2,74 (1H, m), 2,79-2,83 (1H, m), 2,84-2,95 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 3,90 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,46 (1H, brs), 4,79 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ 355

5-{[(3R,4R)-1-(4-Butoxy-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 148.

(Etyl axetat/hexan) m.p. 185,8-186,2 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 0,92 (3H, t, J = 7,0 Hz), 1,37-1,44 (2H, m), 1,63-1,69 (3H, m), 1,86-1,91 (1H, m), 2,48 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,71-2,74 (1H, m), 2,79-2,82 (1H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 3,18-3,22 (1H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 8,5 Hz), 3,70-3,74 (1H, m), 3,93 (2H, t, J = 6,5 Hz), 4,01 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,46 (1H, brs), 4,79 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,58 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,64-6,70 (2H, m), 7,02 (1H, t, J = 9,0 Hz), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ 356

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch tert-butyl (1S*,6S*)-6-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (392mg) trong axit trifloaxetic (10ml) ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 3 giờ, và cô dung dịch phản ứng. Bổ sung 2,3,5-triclopyriđin (219mg), kali cacbonat (691mg) và N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (5ml) vào phần cặn, khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 5 giờ, bổ sung nước vào đó, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung

môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat), rửa bằng đietyl ete và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (188mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,45-1,43 (1H, m), 2,03-2,11 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,89-2,99 (2H, m), 3,16-3,27 (2H, m), 3,40-3,50 (2H, m), 3,60-3,70 (3H, m), 3,80 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,94 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,99 (1H, brs).

Ví dụ 357

5-{[(3R*,4S*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit trifloaxetic (5ml) vào hỗn hợp của 5-{[(3R*,4S*)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (360mg) và anisol (0,117ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 4 giờ, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào tetrahyđrofuran (THF) (5ml), và bổ sung tetra-n-butylamoni florua (TBAF) (dung dịch tetrahyđrofuran (THF) 1 M) (1,07ml) vào đó ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy dung dịch ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 giờ, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) và rửa bằng đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (65mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,59 (1H, m), 1,99-2,07 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,94 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,01-3,08 (1H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,20-3,26 (1H, m), 3,68 (1H, brs), 3,85 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,96 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,82 (2H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,6 Hz, 2,4 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 358

5-{[(3R*,4S*)-1-(2,4-Điclophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 357.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,73-1,79 (1H, m), 2,07-2,05 (1H, m), 2,44 (1H, brs), 2,65 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,95-3,05 (2H, m), 3,06-3,16 (2H, m), 3,22-3,27 (1H, m), 3,30 (1H, d, J = 9,9 Hz), 3,35-3,39 (1H, m), 3,78-3,83 (1H, m), 3,89 (1H, d, J = 8,9 Hz), 4,21 (1H, d, J = 8,9 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,40 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,66 (1H, brs).

Ví dụ 359

5-{[(3R*,4S*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit trifloaxetic (0,8ml) vào dung dịch 5-({(3R*,4S*)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxy-3-[(4-metoxybenzyl)oxy]piperiđin-4-yl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (68mg) và anisol (0,026ml) trong điclometan (0,7ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 28,5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, trung hòa bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), rửa bằng hexan/etyl axetat và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (19mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,70 (1H, d, J = 5,0 Hz), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 360

5-{[(3R,4S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 359.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 361

5-{[(3S,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 359.

(Axit axetic/nước) m.p. 206,0-206,1 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,52 (1H, m), 1,99-2,05 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,95-3,00 (2H, m), 3,28-3,35 (1H, m), 3,52-3,54 (1H, m), 3,60-3,62 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,22-7,28 (2H, m), 9,99 (1H, brs).

Ví dụ 362

5-{[(3S,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 359.

(Axit axetic/nước) m.p. 198,6-198,8 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,57 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,02-3,06 (1H, m), 3,10-3,15 (2H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,67-3,70 (1H, m), 3,85 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,82 (1H, brs), 4,82 (1H, d, J = 4,5 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,06 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,13-7,15 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 363

5-{[(3R,4S)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 194,7-194,8 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,56 (1H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03-3,07 (1H, m), 3,10-3,16 (2H, m), 3,22-3,24 (1H, m), 3,67-3,70 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,82 (1H, brs), 4,83 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,57 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,98-7,03 (2H, m), 7,25-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 364

5-{[(3R,4S)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etanol/nước) m.p. 185,8-186,0 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,57 (1H, m), 2,01-2,06 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,03-3,07 (1H, m), 3,11-3,17 (2H, m), 3,22-3,25 (1H, m), 3,68-3,70 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,99 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,86 (1H, brs), 4,86 (1H, brs), 6,67 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,23 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,38 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,0 Hz), 9,35 (1H, brs).

Ví dụ 365

5-{[(3R*,4S*)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 357.

(Etanol/nước) m.p. 184-185 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,49-1,59 (1H, m), 1,95-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,94 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03-3,15 (1H, m), 3,15-3,35 (3H, m), 3,62-3,70 (1H, m), 3,83 (1H, d, J = 9,3 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,85 (1H, s), 4,89 (1H, d, J = 5,4 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,9 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 7,2 Hz), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 366

5-{[(3S*,4R*)-1-(4-Bromo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 359.

(Etanol) m.p. 209-210 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,46-1,54 (1H, m), 1,97-2,06 (1H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,90-2,96 (2H, m), 2,96-3,03 (2H, m), 3,27-3,35 (1H, m), 3,49-3,56 (1H, m), 3,59-3,64 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 9,4 Hz), 3,95 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,69 (1H, d, J = 5,5 Hz), 4,81 (1H, s), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,31-7,38 (2H, m), 10,01 (1H, s).

Ví dụ 367

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 247,4-247,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,79-1,82 (1H, m), 1,88-1,94 (1H, m), 2,92-2,94 (1H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,22-3,30 (2H, m), 3,74-3,77 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,12 (1H, d, J = 8,5 Hz), 4,66 (1H, brs), 4,91 (1H, brs), 6,57 (1H, d, J = 9,5 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,34 (1H, t, J = 9,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 9,5 Hz), 11,74 (1H, brs).

Ví dụ 368

8-Clo-5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 228,8-229,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,80-1,83 (1H, m), 1,87-1,93 (1H, m), 2,92-2,94 (1H, m), 2,97-3,00 (1H, m), 3,22-3,28 (2H, m), 3,74-3,75 (1H, m), 3,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,14 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,70 (1H, brs), 4,93 (1H, brs), 6,60 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,80

(1H, d, J = 9,0 Hz), 7,25-7,31 (2H, m), 7,59 (1H, d, J = 9,0 Hz), 8,15 (1H, d, J = 10,0 Hz), 10,92 (1H, brs).

Ví dụ 369

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,83-1,86 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,88 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,00 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,12-3,15 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,73 (1H, brs), 5,02 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,76 (1H, brs).

Ví dụ 370

5-{[(3R,4R)-1-(4-Bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 224,5 °C (độ)

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,83-1,86 (1H, m), 1,93-1,99 (1H, m), 2,88 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,00 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,12-3,15 (1H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,81-3,85 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,12 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,73 (1H, brs), 5,02 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,55 (1H, d, J = 10,0 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 7,34 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,30-7,37 (2H, m), 7,43 (1H, dd, J = 7,5 Hz, 2,0 Hz), 8,10 (1H, d, J = 10,0 Hz), 11,76 (1H, brs).

Ví dụ 371

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 232 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,77-1,84 (1H, m), 1,86-1,95 (1H, m), 2,88-2,96 (1H, m), 2,96-3,02 (1H, m), 3,24 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,30-3,45 (1H, m, gối lên tín hiệu H2O), 3,72-3,79 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,11 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,69 (1H, s), 4,93 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,57 (1H, d, J = 9,8 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 7,24-7,32 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 10,8 Hz, 9,0 Hz), 8,10 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,4 Hz), 11,76 (1H, s).

Ví dụ 372

5-({[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 5-amino-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,20g), 6-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (0,432g) trong axit axetic (4ml) ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 7 giờ. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước và etyl axetat vào phần cặn, lọc nguyên liệu không tan ra, và dịch lọc chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (55,2mg).

(Etanol) m.p. 193-194 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71 (1H, s), 1,79-1,94 (4H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,16 (2H, d, J = 2,9 Hz), 3,21-3,30 (2H, m), 3,56-3,64 (2H, m), 3,72-3,81 (1H, m), 6,33 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 373

5-({[1-(2,4-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 372.

(Etyl axetat/etanol) m.p. 226-227 °C^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,89-1,98 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,98-3,07 (2H, m), 3,12-3,21 (4H, m), 3,72-3,79 (1H, m), 6,35 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,3 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,20 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,37 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,52 (1H, brs).

Ví dụ 374

5-({[1-(2,5-Điclo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 372.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,67 (1H, s), 1,81-1,88 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,97-3,05 (2H, m), 3,09-3,15 (2H, m), 3,17 (2H, brs), 3,75 (1H, brs), 6,35 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,11 (1H, d, J = 7,2 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,50 (1H, brs).

Ví dụ 375

5-({[1-(2-Clo-4-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 372.

(Axit axetic/etyl axetat) m.p. 214-215 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 1,90-1,97 (2H, m), 2,69 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,83 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,05 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,17 (2H, brs), 3,77 (1H, brs), 6,35 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,3 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 6,92-6,98 (1H, m), 7,06 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,5 Hz), 7,14 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 3,0 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 376

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 372.

(Axit axetic/etyl axetat) m.p. 225-226 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,70 (1H, s), 1,81-1,87 (2H, m), 1,87-1,97 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,02-3,10 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,19-3,25 (2H, m), 3,78 (1H, brs), 6,34 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,3 Hz), 6,86-6,95 (2H, m), 7,02-7,08 (2H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 377

5-[{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl} (metyl)amino]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Etanol) m.p. 156-157 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-1,59 (2H, m), 1,68-1,76 (2H, m), 2,61 (1H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,73 (3H, s), 2,92-3,00 (2H, m), 3,04-3,14 (6H, m), 6,90 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 4,8 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,5 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 378

5-({[1-(2,4-Điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-3,10 (6H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,81-6,92 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,70 (1H, d, J = 7,8 Hz), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 379

5-({[1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,60-1,80 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,87-3,22 (6H, m), 4,40-4,60 (1H, m), 4,72 (1H, brs), 6,28 (1H, dd, J = 9,4 Hz, 3,9 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,12 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 7,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 7,4 Hz), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 380

5-({[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,57-1,77 (4H, m), 2,40-2,57 (2H, m), 2,74 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,89-3,08 (4H, m), 3,20-3,45 (2H, m), 4,40-4,55 (1H, m), 4,68 (1H, brs), 6,29 (1H, dd, J = 9,5 Hz, 4,1 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,19-7,35 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 381

5-({[1-(2,4-Điclo-6-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,74 (4H, m), 2,41-2,55 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 2,83-2,95 (2H, m), 3,03 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,25-3,45 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,71 (1H, brs), 6,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,1 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,38-7,50 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 382

5-({[1-(2-Clo-4,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,72 (3H, m), 2,25-2,30 (1H, m), 2,40-2,55 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,79-2,88 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,25-3,40 (2H, m), 4,41-4,52 (1H, m), 4,66 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,1 Hz), 6,82-6,95 (1H, m), 7,20-7,40 (2H, m), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 383

8-Flo-5-({[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,57 (1H, brs), 1,76-1,82 (2H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 2,68 (2H, t, J = 8,0 Hz), 2,82 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,00-3,06 (2H, m), 3,15 (2H, s), 3,33-3,41 (2H, m), 3,78 (1H, brs), 6,34 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,3 Hz), 6,59-6,67 (2H, m), 6,89 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, brs).

Ví dụ 384

5-({[1-(2-Clo-4-propylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 0,87 (3H, t, J = 7,4 Hz), 1,55 (2H, q, J = 7,4 Hz), 1,64-1,78 (4H, m), 2,41-2,57 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,90-3,09 (6H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,4 Hz), 6,81-6,97 (1H, m), 7,04-7,28 (3H, m), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 385

5-({[1-(2-Clo-4-etylphenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,14 (3H, t, J = 7,5 Hz), 1,65-1,78 (4H, m), 2,40-2,60 (2H, m), 2,69-2,79 (2H, m), 2,90-3,09 (6H, m), 3,30-3,38 (2H, m), 4,42-4,55 (1H, m), 4,65 (1H, s), 6,30 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,2 Hz), 6,59 (1H, t, J = 9,0 Hz), 7,05-7,28 (3H, m), 9,83 (1H, s).

Ví dụ 386

5-[({1-[2-Clo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metyl)amino]-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,75 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-3,10 (6H, m), 4,49-4,55 (1H, m), 4,70 (1H, s), 6,31 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 4,2 Hz), 6,85-6,93 (1H, m), 7,26-7,35 (2H, m), 7,51 (1H, s), 9,82 (1H, s).

Ví dụ 387

8-Flo-5-[({1-[2-flo-4-(propan-2-yloxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metyl)amino]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,21 (6H, d, J = 6 Hz), 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-2,96 (4H, m), 3,01 (1H, d, J = 5,4 Hz), 4,46-4,53 (2H, m), 4,65 (1H, s), 4,69 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 11,1 Hz, 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,98 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,84 (1H, s).

Ví dụ 388

5-({[1-(4-Etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,28 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,65-1,75 (4H, brs), 2,43-2,50 (2H, m), 2,73 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,90-2,96 (4H, m), 3,11 (1H, d, J = 5,4 Hz), 3,95 (2H, t, J = 6,9 Hz), 4,47-4,50 (1H, m), 4,69 (1H, s), 6,27 (1H, dd, J = 9,3 Hz, 4,2 Hz), 6,66 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,7 Hz), 6,75 (1H, dd, J = 14,1 Hz, 2,7 Hz), 6,88 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00 (1H, d, J = 9,0 Hz), 9,84 (1H, s).

Ví dụ 389

8-Flo-5-[({1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metyl)amino]-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch N-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit (100mg), 6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (110mg) và trikali phosphat (31,0mg) trong N,N-đimetylformamit (0,5ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ, bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (1,5ml) vào đó và khuấy dung dịch phản ứng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 3 giờ (dung dịch phản ứng 1). Một cách riêng rẽ, khuấy dung dịch N-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit (100mg), 6-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (110mg) và trikali phosphat (31,0mg) trong N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (0,8ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 18 giờ, bổ sung natri hyđroxit trong nước 5 N (1ml) vào đó và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 2 giờ (dung dịch phản ứng 2). Kết hợp dung dịch phản ứng 1 và dung dịch phản ứng 2, bổ sung nước vào đó, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Hòa tan phần cặn vào etanol (2ml), bổ sung dung dịch natri hyđroxit (370mg) trong nước (1,5ml) vào dung dịch, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và tái kết tinh từ metanol để thu được 8-flo-5-[({1-[2-flo-4-(triflometoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metyl)amino]-1-(4-metoxybenzyl)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on. Bổ sung anisol (70mg) và axit trifloaxetic (2ml) vào sản phẩm, gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 2 giờ, và chưng cất dung môi ra. Bổ sung nước vào phần cặn, trung hòa dung dịch bằng natri hyđroxit loãng trong nước, và chiết bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng

nước muối, làm khô trên natri sulfat khan và chưng cất dung môi ra. Rửa phần cặn bằng đietyl ete, tái kết tinh chất rắn thu được từ etanol. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (120mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,06 (3H, t, J = 7,1 Hz), 1,61-1,72 (4H, m), 2,41-2,56 (2H, m), 2,68-2,80 (2H, m), 2,90-3,16 (6H, m), 4,36 (2H, t, J = 5,1 Hz), 4,42-4,53 (1H, m), 4,68 (1H, s), 6,29 (1H, dd, J = 9,4, 4,1 Hz), 6,88 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,08-7,21 (2H, m), 7,23-7,34 (1H, m), 9,78 (1H, s).

Ví dụ 390

N-(8-Flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)-N-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metyl}axetamit

Khuấy dung dịch N-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]axetamit (2,0g), 6-(2,4,6-triflophenyl)-1-oxa-6-azaspiro[2.5]octan (2,13g) và trikali phosphat (0,62g) trong N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (20ml) ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ. Bổ sung natri hyđroxit (0,351g) vào dung dịch phản ứng, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 3 ngày. Chưng cất dung môi ra, bổ sung nước vào phần cặn, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để thu được N-[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]-N-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metyl}axetamit (0,22g). Thực hiện các phản ứng giống với ví dụ 6 đối với hợp chất thu được, và tái kết tinh sản phẩm từ metanol. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (131mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,46-1,88 (7H, m), 2,40-2,54 (3H, m), 2,64-2,78 (1H, m), 2,79-3,01 (2H, m), 3,15-3,42 (3H, m), 3,90 (1H, d, J = 14,1 Hz), 4,14 (1H, s), 6,80-7,15 (4H, m), 9,59 (1H, brs). DMSO ở nhiệt độ 90 độ

Ví dụ 391

8-Clo-5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,80 (4H, m), 2,44-2,54 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,95-3,15 (6H, m), 4,58 (1H, s), 4,70-4,74 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,00-7,18 (3H, m), 7,25 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,3 Hz), 8,81 (1H, brs).

Ví dụ 392

8-Clo-5-({[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,77 (4H, m), 2,43-2,54 (2H, m), 2,70-2,80 (2H, m), 2,92-3,14 (6H, m), 4,60 (1H, brs), 4,71-4,74 (1H, m), 6,43 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,20 (1H, d, J = 11,4 Hz), 7,64 (1H, d, J = 7,8 Hz), 8,82 (1H, brs).

Ví dụ 393

8-Clo-5-({[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,58-1,76 (4H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,89-3,00 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,23-3,39 (2H, m), 4,63 (1H, m), 4,73-4,78 (1H, m), 6,42 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,19-7,28 (2H, m), 8,95 (1H, s).

Ví dụ 394

8-Clo-5-({[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,73 (4H, m), 2,44-2,55 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,81-2,93 (2H, m), 3,07 (2H, d, =5,7Hz), 3,22-3,48 (2H, m), 4,61 (1H, s), 4,74-4,77 (1H, m), 6,42 (1H, d, J=9,0Hz), 7,00-7,18 (3H, m), 8,95 (1H, brs).

Ví dụ 395

8-Clo-5-({[1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,29 (3H, t, J = 6,9 Hz), 1,61-1,79 (4H, m), 2,45-2,53 (2H, m), 2,70-2,78 (2H, m), 2,89-2,99 (4H, m), 3,07 (2H, d, J = 5,4 Hz), 3,96 (2H, q, J = 6,9 Hz), 4,59 (1H, s), 4,73-4,77 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 6,61-6,79 (2H, m), 6,95-7,10 (2H, m), 8,95 (1H, brs).

Ví dụ 396

8-Clo-5-({[1-(4-clo-2,5-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,78 (4H, m), 2,44-2,53 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 2,93-3,22 (6H, m), 4,70 (1H, s), 4,75-4,82 (1H, m), 6,41 (1H, d, J = 9,0 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,47 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 7,1 Hz), 9,02 (1H, s).

Ví dụ 397

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,62-1,76 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92 (6H, m), 4,54-4,86 (2H, m), 6,35 (1H, dd, J = 15,8 Hz, 6,5 Hz), 7,07 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,5 Hz), 10,05 (1H, brs).

Ví dụ 398

5-({[1-(4-Bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,79 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,70 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,92-3,15 (6H, m), 4,67 (1H, s), 4,77 (1H, t, J = 5,3 Hz), 6,35 (1H, dd, J = 13,9 Hz, 6,5 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 1,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,3 Hz), 10,04 (1H, s).

Ví dụ 399

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etanol/etyl axetat) m.p. 194-195 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,52-1,63 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 1,96-2,08 (1H, m), 2,60-2,67 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,82-3,88 (4H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,51 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 400

8-Clo-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat) m.p. 190-191 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,63 (2H, m), 1,89-1,96 (2H, m), 1,98-2,09 (1H, m), 2,58-2,65 (2H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 8,0 Hz), 3,82-3,90 (4H, m), 6,52

(1H, d, J = 8,9 Hz), 7,17 (1H, d, J = 8,9 Hz), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 7,73 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 401

Axit 1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]-metyl}piperiđin-4-carboxylic

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Axit axetic) m.p. 276-277 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,79 (2H, m), 2,14-2,23 (2H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,80 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,97-3,08 (2H, m), 3,52-3,61 (2H, m), 4,03 (2H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,03 (1H, s), 12,72 (1H, brs).

Ví dụ 402

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-(đimetylamino) piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung dung dịch formalin trong nước (37 %) (0,5ml) và natri triaxetoxyborohyđrua(0,342g) vào dung dịch 5-{[4-amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,3g) trong N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (3ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,25 giờ. Bổ sung natri hyđroxit trong nước 0,5 N vào dung dịch phản ứng, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ: điclometan/etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,22g).

m.p. 202-203 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,83-1,91 (2H, m), 2,01-2,09 (2H, m), 2,44 (6H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,33-3,45 (4H, m), 3,95 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, brs), 7,58 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H,d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 403

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Etyl axetat) m.p. 181-182 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,82-1,90 (2H, m), 1,99-2,06 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,18-3,26 (2H, m), 3,35 (3H, s), 3,55-3,62 (2H, m), 3,92 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,51 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 404

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-flopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung từng giọt bis(2-metoxyetyl)aminosulfur triflorua (0,335ml) vào huyền phù của 5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,4g) trong điclometan (8ml) ở nhiệt độ -70 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 3,5 giờ. Bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat), sau đó tinh chế thêm by HPLC. Tái kết tinh sản phẩm thu được từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,10g).

m.p. 186-187 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-2,15 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,19-3,29 (2H, m), 3,68-3,75 (2H, m), 4,00 (2H, d, J = 18,1 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,50 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 405

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72 (1H, t, J = 5,6 Hz), 1,78-1,84 (4H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,36 (4H, m), 3,78 (2H, d, J = 5,7 Hz), 3,96 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,50 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ 406

Metyl [1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]carbamat

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Etyl axetat) m.p. 183 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,92-2,02 (2H, m), 2,23-2,32 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 2,99 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09-3,18 (2H, m), 3,57-3,64 (2H, m), 3,64 (3H,s), 4,12 (2H, s), 4,69 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 407

5-{[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-(metylamino) piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit hyđrocloric đặc (3ml) vào dung dịch metyl [1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]metylcarbamat (0,2g) trong axit axetic (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 6 giờ. Sau khi chưng cất dung môi ra, bổ sung nước vào phần cặn, làm cho hỗn hợp phản ứng có tính bazơ bằng natri hyđroxit trong nước 5 N, và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (29mg).

m.p. 182-184 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,33-1,76 (1H, tín hiệu rộng), 1,76-1,89 (4H, m), 2,37 (3H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 3,01 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,41 (2H, m), 3,41-3,49 (2H, m), 3,86 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,59 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 408

N-[1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]-N2,N2-đimetylglycinamit

Bổ sung trietylamin (0,32ml) và đimetylaminoaxetyl clorua hyđroclorua (190mg) vào dung dịch 5-{[4-amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (300mg) trong N,N-đimetylformamit (8ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Bổ sung dung dịch natri hyđro cacbonat trong nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng điclometan. Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), tái kết tinh sản phẩm thu được từ hexan/etyl axetat, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,28g).

m.p. 188,9-190,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,012 (2H, m), 2,31 (6H, s), 2,39-2,47 (2H, m), 2,58-2,64 (2H, m), 2,88 (2H, s), 2,95-3,00 (2H, m), 3,05-3,13 (2H, m), 3,63-3,70 (2H, m), 4,21 (2H, s), 6,47 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,5 Hz), 6,87 (1H, t J = 9,5 Hz), 7,36 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 2,0 Hz), 8,13 (1H, d, J = 1,5 Hz), 8,18 (1H, brs).

Ví dụ 409

N-[1-(2-Xyano-4-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]axetamit

Bổ sung từng giọt axit sulfuric đặc (2ml) vào dung dịch 5-flo-2-(4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-1-yl)benzonitril (349mg) trong axetonitril (40ml)/điclometan (20ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, sau đó ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 4 giờ. Bổ sung natri hyđroxit trong nước 3 N và dung dịch natri hyđro cacbonat trong nước vào dung dịch phản ứng trong điều kiện làm lạnh bằng đá để làm cho dung dịch phản ứng có tính bazơ, chiết dung dịch bằng điclometan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), tái kết tinh từ etyl axetat, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (88mg).

m.p. 214,0-215,9 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,02-2,10 (2H, m), 2,40-2,46 (2H, m), 2,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,97 (2H, t, J = 7,8 Hz), 3,00-3,07 (2H, m), 3,30-3,36 (2H, m), 4,22 (2H, s), 5,16 (1H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,89 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,0 Hz), 7,20-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 8,0 Hz, 3,0 Hz), 7,49 (1H, brs).

Ví dụ 410

N-[1-(3-Xyano-5-flopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-yl]axetamit

Được tổng hợp giống với ví dụ 409.

(Etyl axetat) m.p. 237,8-238,2 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,93 (2H, m), 1,99 (3H, s), 2,38-2,47 (2H, m), 2,58 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,96 (2H, t, J = 7,5 Hz), 3,30-3,36 (2H, m), 3,95-4,03 (2H, m), 4,18 (2H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,81 (1H, s), 6,86 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,58 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,0 Hz), 8,25 (1H, d, J = 3,0 Hz), 8,52 (1H, brs).

Ví dụ 411

5-{[4-(Aminooxy)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

Bột màu trắng (Etyl axetat) m.p. 147-149 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (2H, m), 2,08-2,14 (2H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,03 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,12-3,20 (2H, m), 3,55-3,62 (2H, m), 3,99 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,52 (1H, brs), 7,60 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 412

2-[4-(Aminooxy)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-1-yl]-5-flobenzonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Etyl axetat/etanol) m.p. 207-208 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,87-1,96 (2H, m), 2,16-2,21 (2H, m), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,00-3,11 (4H, m), 3,24-3,32 (2H, m), 4,00 (2H, s), 4,99 (2H, s), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,03 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,6 Hz), 7,19-7,25 (1H, m), 7,28 (1H, dd, J = 7,8 Hz, 3,1 Hz), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 413

2-[4-(Aminooxy)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-1-yl]-5-flopyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,77-1,86 (2H, m), 2,11-2,18 (2H, m), 2,61-2,67 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,38 (2H, m), 3,94-4,01 (2H, m), 3,98 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,50-7,56 (2H, m), 8,24 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ví dụ 414

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,72 (1H, m), 1,91-2,05 (2H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,65 (1H, d, J = 4,2 Hz), 2,80 (1H, dd, J = 11,8 Hz, 9,1 Hz), 2,93 (1H, dt, J = 11,8 Hz, 2,8 Hz), 2,94-3,05 (2H, m), 3,77-3,83 (1H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,59 (1H, brs), 7,61 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ 415

5-Flo-2-[(3S*,4S*)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-3-hyđroxypiperiđin-1-yl]pyriđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,73 (1H, m), 1,95-2,06 (2H, m), 2,61 (1H, d, J = 2,7 Hz), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,91 (1H, dd, J = 12,7 Hz, 9,9 Hz), 2,93-3,03 (2H, m), 3,07 (1H, dt, J = 12,7 Hz, 2,7 Hz), 3,85-3,93 (1H, m), 4,07-4,16 (2H, m), 4,16-4,22 (1H, m), 4,28-4,34 (1H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J = 7,3 Hz, 3,0 Hz), 7,58 (1H, brs), 8,25 (1H, d, J = 3,1 Hz).

Ví dụ 416

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung dung dịch lithi hyđroxit trong nước 2 N (20ml) vào dung dịch (3R*,4S*)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-3-yl 4-nitrobenzoat (1,0g) trong tetrahyđrofuran (THF) (20ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và rửa bằng đietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,35g).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,63-1,70 (2H, m), 2,06-2,14 (1H, m), 2,63 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,94-3,04 (2H, m), 3,05-3,17 (2H, m), 3,82-3,89 (2H, m), 4,00 (1H, dt, J = 13,7 Hz, 2,5 Hz), 4,07-4,14 (2H, m), 4,37 (1H, d, J = 7,4 Hz), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,65 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,10 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 417

1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-4-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(Etyl axetat) m.p. 218 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,85-1,95 (2H, m), 2,16-2,24 (2H, m), 2,63-2,69 (2H, m), 3,07 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,19-3,30 (2H, m), 3,83-3,92 (2H, m), 4,01 (2H, s), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,63 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 418

5-{[(3R*,4R*)-1-(2,4-Điclophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy dung dịch 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,42g), [(3R*,4R*)-1-(2,4-điclophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl 4-metylbenzensulfonat

(1,0g) và xesi cacbonat (0,756g) trong N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (10ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 3 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Rửa phần cặn bằng etyl axetat, và tái kết tinh từ 2-propanol. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,34g).

(2-Propanol) m.p. 222-224 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,57-1,76 (2H, m), 1,91-1,98 (1H, m), 2,38-2,52 (3H, m), 2,60-2,70 (1H, m), 2,87 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,19-3,27 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,55-3,65 (1H, m), 3,97-4,06 (1H, m), 4,13-4,19 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,16 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,36 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,5 Hz), 7,54 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 419

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung dung dịch tetra-n-butylamoni florua (TBAF) 1M trong tetrahyđrofuran (THF) (0,268ml) vào dung dịch 5-{[(3R*,4R*)-3-{[tert-butyl(đimetyl)silyl]oxy}-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,12g) trong tetrahyđrofuran (THF) (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tái kết tinh chất rắn thu được từ 2-propanol, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (83mg).

m.p. 177,3-182,9 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,57-1,76 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,40-2,51 (3H, m), 2,61-2,70 (1H, m), 2,86 (2H, d, J = 7,2 Hz), 3,28-3,33 (1H, m), 3,41-3,48 (1H, m), 3,54-3,64 (1H, m), 3,97-4,05 (1H, m), 4,10-4,16 (1H, m), 5,07 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,05 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,4 Hz), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ 420

5-{[1-(2,4-Điclophenyl)-4-(hyđroxymetyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69 (4H, t, J = 5,4 Hz), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,88 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (4H, t, J = 5,4 Hz), 3,50 (2H, d, J = 5,3 Hz), 3,87 (2H, s), 4,68 (1H, t, J = 5,4 Hz), 6,64 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19 (1H, d, J = 8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 2,5 Hz), 7,52 (1H, d, J = 2,5 Hz), 10,00 (1H, s).

Ví dụ 421

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,5-điflophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(2-Propanol) m.p. 168,9-172,7 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,56-1,77 (2H, m), 1,88-1,97 (1H, m), 2,41-2,49 (3H, m), 2,64-2,73 (1H, m), 2,86 (2H, d, J = 7,3 Hz), 3,33-3,39 (1H, m), 3,47-3,63 (2H, m), 3,97-4,04 (1H, m), 4,09-4,15 (1H, m), 5,10 (1H, d, J = 5,5 Hz), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,09 (1H, dd, J = 11,3 Hz, 7,8 Hz), 7,50 (1H, dd, J = 12,1 Hz, 7,1 Hz), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ 422

5-{[(3R*,4R*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxy-3-(metylamino)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,52-1,62 (2H, m), 1,83-1,93 (1H, m), 2,29 (3H, s), 2,45 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,55-2,61 (1H, m), 2,86-3,03 (2H, m), 3,20-3,35 (2H, m), 3,52-3,54 (2H, m), 3,89 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,80 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,99 (1H, t, J = 9,6 Hz), 8,03 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,27 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,99 (1H, brs).

Ví dụ 423

5-{[(3S*,4R*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Etanol) m.p. 186-187 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,64-1,70 (1H, m), 2,19-2,27 (1H, m), 2,39 (1H, s), 2,66 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,96-3,07 (2H, m), 3,31 (3H, s), 3,33-3,40 (2H, m), 3,46 (1H, dd, J = 13,7 Hz, 2,0 Hz), 3,62-3,68 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,96 (1H, dd, J = 13,8 Hz, 3,0 Hz), 4,15 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,52 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 4,0 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,58 (1H, d,J = 2,3 Hz), 8,11 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 424

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxy-3-metoxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(2-Propanol) m.p. 162,8-164,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 2,05-2,15 (1H, m), 2,45-2,49 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,92-3,07 (3H, m), 3,16-3,25 (1H, m), 3,43 (3H, s), 3,63-3,73 (2H, m), 3,78 (1H, d, J = 8,8 Hz), 3,93-4,00 (1H, m), 4,03 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,53 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,13 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 425

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

(etanol/axit axetic) m.p. 222-223 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (3H, d, J = 7,1 Hz), 1,69-1,77 (1H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 2,22 (1H, brs), 2,66 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,32-3,42 (2H, m), 3,42-3,56 (2H, m), 3,88-3,98 (2H, m), 6,50 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,59 (1H, d, J = 2,4 Hz), 7,62 (1H, brs), 8,12 (1H, d, J = 2,4 Hz).

Ví dụ 426

5-{[(3R*,4R*)-3-Amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 33.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,72-1,75 (1H, m), 2,04-2,10 (1H, m), 2,35 (1H, s), 2,65 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,09 (1H, brs), 3,28-3,33 (1H, m), 3,49-3,55 (3H, m), 3,97 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,23 (1H, d, J = 9,1 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,56 (1H, brs), 7,62 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,14 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 427

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,61-1,69 (1H, m), 1,98-2,08 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,85-3,03 (2H, m), 3,12-3,21 (1H, m), 3,35-3,52 (1H, m), 3,63-3,71 (1H, m), 3,82-3,87 (1H, m), 3,88-4,00 (2H, m), 4,69 (1H, d, J = 46,0 Hz), 5,37 (1H, brs), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,02 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 428

(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-cacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Etanol/nước) m.p. 206-207 °C ^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 2,20-2,28 (1H, m), 2,61-2,64 (1H, m), 2,64-2,69 (2H, m), 2,97-3,08 (2H, m), 3,11-3,15 (1H, m), 3,26-3,34 (1H, m), 3,54 (1H, dd, J = 13,0 Hz, 2,8 Hz), 3,66-3,73 (1H, m), 3,92-3,99 (1H, m), 4,04 (1H, d, J = 9,4 Hz), 4,24 (1H, d, J = 9,4 Hz), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,96 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,63-7,69 (2H, m), 8,15 (1H, d, J = 2,3 Hz).

Ví dụ 429

5-{[(3R*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung axit trifloaxetic (5ml) vào dung dịch tert-butyl (1S*,6S*)-6-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-1-metyl-7-oxa-3-azabixyclo[4.1.0]heptan-3-carboxylat (493mg) trong anisol (0,05ml), khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 65 °C trong thời gian 3 giờ, và chưng cất dung môi ra. Bổ sung 2,3,5-triclopyriđin (1095mg), kali cacbonat (553mg) và N,N-đimetylformamit (5ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 9 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, chiết dung dịch bằng etyl axetat, rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, và làm khô trên natri sulfat khan. Chưng cất dung môi ra, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (105mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,17 (3H, s), 1,69-1,78 (1H, m), 2,11-2,21 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,84-3,04 (2H, m), 3,14-3,23 (1H, m), 3,24-3,31 (1H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,06 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,48 (1H, brs), 4,82 (1H, brs), 6,57 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,94 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,20 (1H, d, J = 2,3 Hz), 9,99 (1H, brs).

Ví dụ 430

5-{[(3S*,4S*)-1-(3,5-Điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(2-Propanol) m.p. 182,6-187,5 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,25 (3H, s), 1,85-1,93 (1H, m), 1,98-2,07 (1H, m), 2,42-2,49 (2H, m), 2,79-2,91 (1H, m), 2,92-3,02 (1H, m), 3,14-3,33 (3H, m), 3,42-3,49 (1H, m), 3,88 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,52 (1H, brs), 4,58 (1H, brs), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,5 Hz), 8,01 (1H, d, J = 2,3 Hz), 8,25 (1H, d, J = 2,3 Hz), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 431

5-{[(3S*,4S*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxy-3-metylpiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,47 (3H, s), 1,91-2,08 (2H, m), 2,62-2,69 (2H, m), 2,91-3,09 (6H, m), 3,10-3,17 (2H, m), 3,94 (1H, d, J = 9,3 Hz), 4,22 (1H, d, J = 9,3 Hz), 6,54 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,85-7,00 (2H, m), 7,02-7,09 (2H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 432

5-{[(3S*,4R*)-3-Amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung natri hyđroxit trong nước 1 N (3,05ml) và tert-butyl hypoclorit (0,480ml) vào dung dịch O-benzyl carbamat (337mg) trong 1-propanol (4ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Bổ sung dung dịch bis(đihyđroquiniđinyl)phthalazin ($(DHQD)_2PHAL$) (38,9mg) trong 1-propanol (3,5ml), dung dịch tert-butyl 4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-3,6-đihyđropyriđin-1(2H)-carboxylat (497mg) trong 1-propanol (6,5ml) và kali osmat(VI) đihyđrat (14,74mg) vào hỗn hợp này, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 ngày. Trong điều kiện làm lạnh bằng đá, bổ sung dung dịch natri sulfit bão hòa trong nước vào hỗn hợp này, khuấy dung dịch trong thời gian 10 phút, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), và tinh chế thêm bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/etyl axetat) để thu được tert-butyl (3R,4S)-3-(benzyloxycacbonylamino)-4-({[8-flo-1-(4-metoxybenzyl)-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl]oxy}metyl)-4-hyđroxypiperiđin-1-carboxylat. Hòa tan sản phẩm thu được vào etanol (6ml), bổ sung paladi 10 % trên cacbon (có chứa nước) (30mg) vào dung dịch, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ dưới khí hyđro. Lọc nguyên liệu không tan ra bằng Xelit, và chưng cất dung môi ra. Bổ sung anisol (0,020ml) và axit trifloaxetic (4ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 1 giờ. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung 2-bromo-3,5-điclopyriđin (48,8mg), kali cacbonat (82mg) và N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (4ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 5 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và dung dịch natri clorua bão hòa trong nước, làm khô trên magie sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazơ; điclometan/metanol), rửa bằng etyl axetat-2-propanol, và thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc để tạo ra hợp chất có hoạt tính quang học 1 (27 mg, ee 19 %). Mặt khác, lặp lại các phản ứng giống như các phản ứng ở trên bằng cách sử dụng bis(đihyđroquinidyl)phthalazin ($(DHQ)_2PHAL$) thay cho bis(đihyđroquiniđinyl)phthalazin ($(DHQD)_2PHAL$), thu được hợp chất có hoạt tính quang học 2 (38 mg, ee 34 %) khác. Hòa ran hợp chất có hoạt tính quang học 1 (11mg) và hợp chất có hoạt tính quang học 2 (6mg) vào hỗn hợp

dung môi etyl axetat/etanol/điclometan, chưng cất dung môi ra, và rửa phần cặn bằng etyl axetat và 2-propanol. Thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc và làm khô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (6 mg, ee < 1 %).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,13 (1H, d, J = 6,2 Hz), 1,87-1,90 (1H, m), 1,96-2,01 (1H, m), 2,64 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,95-3,07 (3H, m), 3,23-3,28 (1H, m), 3,37 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 4,4 Hz) 3,43-3,69 (3H, m), 3,92 (2H, s), 6,50 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 3,4 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,61 (1H, s), 8,12 (1H, s).

Ví dụ 433

(3S*,4S*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat

Bổ sung axetic anhyđrua (0,032ml) và 4-(đimetylamino)pyriđin (2,78mg) vào dung dịch 5-{[(3S*,4S*)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (100mg) trong pyriđin (1ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 ngày. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat, cô lớp hữu cơ, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) và tái kết tinh từ etyl axetat. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (74mg).

(Etyl axetat) m.p. 182-185 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,82 (1H, d, J = 14,0 Hz), 1,98-2,05 (4H, m), 2,45 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,81-2,88 (2H, m), 3,01-3,27 (4H, m), 3,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,88 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,6 Hz), 5,15 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,13-7,20 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 434

(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 433.

(Etyl axetat-điisopropyl ete) m.p. 163-165 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,79 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,95-2,02 (4H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,86-3,08 (4H, m), 3,30-3,40 (2H, m), 3,76 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,95 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 4,8 Hz), 5,14 (1H, s), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,27-7,33 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 435

(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl pyrazin-2-carboxylat

Khuấy dung dịch 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (100mg), axit 2-pyrazincarboxylic (97,8mg), 4-(đimetylamino)pyriđin (2,67mg) và 1-(3-đimetylaminopropyl)-3-etylcarbođiimit hyđroclorua (151,2mg) trong N,N-đimetylformamit (2ml) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat). Rửa sản phẩm thu được bằng etyl axetat/điisopropyl ete và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (53mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,88 (1H, d, J = 13,6 Hz), 2,02-2,09 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,87 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,03 (1H, d, J = 11,5 Hz), 3,26-3,30 (1H, m), 3,41-3,54 (2H, m), 3,92 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,00 (1H, d, J = 9,5 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 4,8 Hz), 5,38 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 8,82 (1H, dd, J = 2,4 Hz, 1,4 Hz), 8,88 (1H, d, J = 2,4 Hz), 9,42 (1H, d, J = 1,4 Hz), 9,99 (1H, s).

Ví dụ 436

5-{[(4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxy-3-oxopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung oxalyl clorua (0,057ml) vào dung dịch đimetyl sulfoxit (0,078ml) trong điclometan (3ml) ở nhiệt độ -80 °C, và khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 10 phút. Bổ sung dung dịch 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (100mg) trong điclometan/đimetyl sulfoxit (1 ml/0,33ml) vào hỗn hợp này, khuấy hỗn hợp ở cùng nhiệt độ trong thời gian 20 phút, sau đó bổ sung trietylamin (0,183ml) vào đó, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, chiết dung dịch bằng etyl axetat, chưng cất dung môi của lớp hữu cơ ra, và sau đó tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), và tái kết tinh từ etyl axetat/điisopropyl ete/hexan. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (21mg).

m.p. 127-130 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,96-2,06 (1H, m), 2,20-2,26 (1H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,76-2,85 (2H, m), 3,28-3,38 (2H, m), 3,51-3,55 (1H, m), 3,67 (1H, d, J = 14,7 Hz), 3,99 (1H, d, J = 14,7 Hz), 4,05 (1H, d, J = 9,6 Hz), 4,17 (1H, d, J = 9,6 Hz), 6,63 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26-7,38 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 437

(3R,4R)-1-(5-Clo-3-flopyriđin-2-yl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 433.

Bột màu trắng

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,96 (1H, m), 2,06-2,10 (1H, m), 2,08 (3H, s), 2,34-2,36 (1H, m), 2,61-2,65 (2H, m), 2,91-3,03 (2H, m), 3,28 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 10,5 Hz), 3,35 (1H, dt, J = 12,5 Hz, 2,8 Hz), 3,80 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,83-3,89 (1H, m), 3,87 (1H, d, J = 9,1 Hz), 3,98-4,04 (1H, m), 5,22 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,9 Hz), 6,44 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,90 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 7,54 (1H, brs), 7,98 (1H, d, J = 2,1 Hz).

Ví dụ 438

5-{1-[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy huyền phù của 8-flo-5-hyđroxy-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (110mg), 1-[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl 4-metylbenzensulfonat (284mg) và kali cacbonat (126mg) trong axetonitril (2ml) ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 1 giờ. Bổ sung etyl axetat vào dung dịch phản ứng, lọc chất kết tủa ra, và cô dịch lọc. Bổ sung trikali phosphat (25,8mg) và N,N-đimetylformamit/2-propanol (1:1) (4ml) vào phần cặn, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 7 ngày. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, chiết dung dịch bằng etyl axetat, và chưng cất dung môi của lớp hữu cơ ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), và tái kết tinh từ điisopropyl ete/hexan. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (38mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,18 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,48 (1H, d, J = 13,6 Hz), 1,70-1,80 (3H, m), 2,44 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,79-2,99 (4H, m), 3,28-3,39 (2H, m), 4,14 (1H, q, J = 6,0 Hz), 4,52 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,23-7,28 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Ví dụ 439

5-{[(3S*,4R*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 223-224 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,62 (1H, d, J = 46,6 Hz), 5,34 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 440

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 222-223 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, ddd, J = 47,4 Hz, 10,1 Hz, 5,1 Hz), 5,30 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 10,04 (1H, s).

Ví dụ 441

5-{[(3S*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 190-191 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,64-1,71 (1H, m), 1,90-1,99 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,86-3,03 (2H, m), 3,05-3,14 (1H, m), 3,16-3,23 (2H, m), 3,51 (1H, t, J = 13,1 Hz), 3,86 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,8 Hz), 4,68 (1H, d, J = 46,1 Hz), 5,36 (1H, d, J = 1,3 Hz), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,10 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,17 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 12,5 Hz, 2,4 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 442

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 194-195 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,78-1,86 (1H, m), 1,92-2,02 (1H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,4 Hz), 2,96-3,04 (1H, m), 3,09-3,21 (2H, m), 3,35-3,43 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,81 (1H, ddd, J = 47,1 Hz, 10,3 Hz, 5,0 Hz), 5,31 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,11-7,22 (2H, m), 7,35 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,3 Hz), 10,04 (1H, s).

Ví dụ 443

5-{[(3S*,4R*)-1-(2-Clo-4-flophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 204-205 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,65-1,71 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,86-3,09 (4H, m), 3,16-3,39 (2H, m), 3,88 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,99 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,68 (1H, d, J = 46,4 Hz), 5,32 (1H, d, J = 1,2 Hz), 6,62 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,8 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,21 (1H, m), 7,26 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 5,6 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 444

5-{[(3R*,4R*)-1-(2-Clo-4-flophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 218-220 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δppm: 1,79-1,87 (1H, m), 1,93-2,02 (1H, m), 2,44-2,51 (2H, m), 2,85-2,96 (2H, m), 2,96-3,02 (2H, m), 3,11-3,19 (1H, m), 3,23-3,31 (1H, m), 3,84 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,06 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,81 (1H, ddd, J = 47,3 Hz, 10,2 Hz, 5,0 Hz), 5,29 (1H, s), 6,62 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,15-7,21 (1H, m), 7,30 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 5,6 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 3,0 Hz), 10,05 (1H, s).

Ví dụ 445

5-{[(3R*,5R*)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3,4,5-trihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etyl axetat/metanol) m.p. 221,5-222,0 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,43 (1H, d, J = 9,0 Hz), 2,65 (2H, t, J = 7,5 Hz), 2,79 (1H, brs), 2,92-3,08 (4H, m), 3,18-3,21 (1H, m), 3,26-3,30 (1H, m), 3,73 (1H, d, J = 12,5 Hz), 3,92-3,94 (1H, m), 4,00-4,05 (1H, m), 4,32-4,36 (2H, m), 6,60 (1H, dd, J = 9,0 Hz, 4,0 Hz), 6,93-6,96 (3H, m), 7,53 (1H, brs).

Ví dụ 446

5-{[(3R,4S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etanol) m.p. 224-225 °C^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,62 (1H, d, J = 46,6 Hz), 5,34 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 447

5-{[(3S,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Etanol) m.p. 224-225 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,59-1,66 (1H, m), 1,87-1,97 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,85-3,04 (3H, m), 3,25-3,45 (2H, m), 3,50-3,65 (1H, m), 3,84 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 2,8 Hz), 3,97 (1H, dd, J = 9,8 Hz, 1,9 Hz), 4,62 (1H, d, J = 46,6 Hz), 5,34 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,25-7,32 (2H, m), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 448

5-{[(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 207-209 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, ddd, J = 47,4 Hz, 10,1 Hz, 5,1 Hz), 5,30 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 10,05 (1H, s).

Ví dụ 449

5-{[(3S,4S)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Axit axetic/nước) m.p. 209-210 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,74-1,81 (1H, m), 1,89-1,98 (1H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,84-2,97 (3H, m), 3,20-3,28 (1H, m), 3,28-3,38 (1H, m), 3,44-3,52 (1H, m), 3,81 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,04 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,73 (1H, ddd, J = 47,4 Hz, 10,1 Hz, 5,1 Hz), 5,29 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28-7,35 (2H, m), 10,05 (1H, s).

Ví dụ 450

(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etyl cacbonat

Bổ sung pyriđin (0,053ml) vào huyền phù của 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (200mg) trong điclometan (4ml), sau đó bổ sung etyl cloroformat (0,063ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng và chiết dung dịch bằng điclometan. Rửa lớp hữu cơ bằng nước và nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (122mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,84-1,90 (1H, m), 2,05-2,13 (1H, m), 2,40 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,63-2,68 (2H, m), 3,00-3,06 (3H, m), 3,30-3,36 (1H, m), 3,43-3,53 (2H, m), 3,87-3,94 (2H, m), 4,07-4,21 (2H, m), 5,04 (1H, dd, J = 10,2 Hz, 5,2 Hz),6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,86-6,95 (3H, m), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 451

Axit 4-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl]oxy}-4-oxobutanoic

Khuấy dung dịch 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (300mg), 4-(đimetylamino)pyriđin (16,1mg) và sucxinic anhyđrua(99mg) trong N-metyl-2-pyroliđon (NMP) (2ml) ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và đietyl ete vào dung dịch phản ứng, và thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc. Tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat/metanol), và rửa bằng etyl axetat/đietyl ete để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (203mg).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,78-1,84 (1H, m), 1,93-2,01 (1H, m), 2,43-2,50 (5H, m), 2,82-2,95 (3H, m), 3,01-3,07 (1H, m), 3,30-3,42 (3H, m), 3,75-3,89 (2H, m), 4,93-4,98 (1H, m), 5,11 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,6 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,6 Hz), 7,26-7,33 (2H, m), 10,03 (1H, brs), 12,30 (1H, brs).

Ví dụ 452

(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etylcarbamat

Gia nhiệt dung dịch 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (200mg), đimetylaminopyriđin (10,7mg) và etyl isoxyanat (0,052ml) trong tetrahyđrofuran (6ml) đến hồi lưu trong thời gian 3 ngày. Sau 3 ngày, cô dung dịch phản ứng, và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat). Tái kết tinh sản phẩm thu được từ etyl axetat/đietyl ete, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (177mg).

m.p. 167-169 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,10 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,91-1,97 (1H, m), 2,02-2,10 (1H, m), 2,37 (1H, brs), 2,61-2,68 (2H, m), 2,96-3,09 (3H, m), 3,14-3,24 (2H, m), 3,26-3,32 (1H, m), 3,39-3,47 (2H, m), 3,84-3,96 (2H, m),4,72-4,78 (1H, m), 5,03-5,09 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,85-6,94 (3H, m), 7,64 (1H, brs).

Ví dụ 453

(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etyl cacbonat

Được tổng hợp giống với ví dụ 450.

(Etyl axetat/đietyl ete) m.p. 171-172 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,26 (3H, t, J = 7,2 Hz), 1,89-1,95 (1H, m), 2,08-2,16 (1H, m), 2,54 (1H, d, J = 2,0 Hz), 2,59-2,69 (2H, m), 2,94-3,07 (2H, m), 3,10-3,18 (2H, m), 3,23-3,29 (1H, m), 3,47-3,53 (1H, m), 3,88-3,94 (2H, m), 4,09-4,22 (2H, m), 5,12 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 5,0 Hz), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,84 (1H, brs).

Ví dụ 454

(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 433.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,91-1,98 (1H, m), 2,09 (3H, s), 2,09-2,16 (1H, m), 2,32-2,34 (1H, m), 2,64 (2H, d, J = 7,6 Hz), 2,95-3,07 (2H, m), 3,09 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,15 (1H,dd, J = 12,1 Hz, 2,6 Hz), 3,24-3,30 (1H, m), 3,38-3,43 (1H, m), 3,82 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,89 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,28 (1H, dd, J = 10,3 Hz, 5,0 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,03-7,08 (2H, m), 7,61 (1H, brs).

Ví dụ 455

(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-3,4-điyl điaxetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 433.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δppm: 2,03 (3H, s), 2,14-2,22 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,61-2,68 (2H, m), 2,75-2,81 (1H, m), 2,86-2,93 (1H, m), 2,93-3,04 (2H, m), 3,16 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,29-3,36 (1H, m), 3,37-3,43 (1H, m), 4,15 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,43 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 4,6 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 6,87-6,95 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,63 (1H, brs).

Ví dụ 456

(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etylcarbamat

Được tổng hợp giống với ví dụ 452.

(Etyl axetat/đietyl ete) m.p. 156-157 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,11 (3H, t, J = 7,3 Hz), 1,98-2,01 (1H, m), 2,04-2,13 (1H, m), 2,46 (1H, brs), 2,58-2,68 (2H, m), 2,94-3,06 (2H, m), 3,07-3,30 (5H, m), 3,41-3,47 (1H, m), 3,86 (1H, d, J = 9,0 Hz), 3,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,77-4,84 (1H, m), 5,11-5,17 (1H, m), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,88-6,96 (2H, m), 7,03-7,09 (2H, m), 7,84 (1H, brs).

Ví dụ 457

(3R,4R)-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl hyđro phosphonat

Bổ sung, 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (1,0g) vào dung dịch điphenyl phosphit (1,309ml) trong pyriđin (6ml) ở nhiệt độ 0 °C, và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Bổ sung nước và etyl axetat vào dung dịch phản ứng để chiết. Để lớp nước yên trong một ngày, thu gom tinh thể kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,85g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,76-1,83 (1H, m), 1,96-2,05 (1H, m), 2,46 (2H, t, J = 7,9 Hz), 2,89 (2H, t, J = 7,9 Hz), 3,00-3,07 (1H, m), 3,11-3,18 (2H, m), 3,34-3,40 (1H, m), 3,70-3,85 (2H, m), 3,96 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,48-4,56 (1H, m), 5,99 (0,5H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,03 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,14 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 2,3 Hz), 7,33 (0,5H, s), 7,35 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,3 Hz), 10,04 (1H, brs).

Ví dụ 458

Axit 4-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl]oxy}-4-oxobutanoic

Được tổng hợp giống với ví dụ 451.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,81-1,88 (1H, m), 1,95-2,04 (1H, m), 2,41-2,52 (6H, m), 2,80-2,92 (2H, m), 2,98-3,11 (2H, m), 3,14-3,20 (1H, m), 3,21-3,27 (1H, m), 3,79 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,87 (1H, d, J = 9,2 Hz), 5,02 (1H, dd, J = 10,4 Hz, 4,6 Hz), 5,14 (1H, brs), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,5 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,9 Hz), 7,12 (1H, t, J = 9,2 Hz), 7,18 (1H, dd, J = 8,7 Hz, 2,2 Hz), 7,34 (1H, dd, J = 12,3 Hz, 2,2 Hz), 10,02 (1H, brs), 12,20 (1H,brs).

Ví dụ 459

(3R,4R)-1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}piperiđin-3,4-điyl điaxetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 433.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 2,02 (3H, s), 2,12-2,19 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,62-2,67 (2H, m), 2,70-2,76 (1H, m), 2,93-3,05 (2H, m), 3,06-3,12 (1H, m), 3,15-3,29 (2H, m), 3,44-3,51 (1H, m), 4,17 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,0 Hz), 5,35 (1H, dd, J = 9,7 Hz, 4,6 Hz), 6,45 (1H, dd, J = 9,2 Hz, 3,9 Hz), 6,85-6,95 (3H, m), 7,63 (1H, brs).

Ví dụ 460

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

(Axit axetic/nước) m.p. 171-172 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,88 (4H, m), 2,04 (1H, s), 2,64-2,71 (2H, m), 2,99-3,08 (2H, m), 3,06 (2H, s), 3,14-3,23 (4H, m), 6,87-6,92 (1H, m), 6,97 (1H, t, J = 9,3 Hz), 7,01-7,07 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,1 Hz), 7,62 (1H, brs).

Ví dụ 461

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfinyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Khuấy huyền phù của 5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}-sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,22g) và axit m-cloperoxybenzoic (75 %) (0,144g) trong cloroform (10ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 7,5 giờ. Chưng cất dung môi ra và vào phần cặn được bổ sung natri hyđrocacbonat bão hòa trong nước và etyl axetat. Thu gom chất kết tủa không tan trên thiết bị lọc, tinh chế chất rắn thu được bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), và tái kết tinh từ etanol. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (86mg).

m.p. 241 °C

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,67-1,74 (1H, m), 1,77-1,85 (1H, m), 1,85-2,00 (2H, m), 2,47-2,61 (2H, m), 2,82-3,13 (8H, m), 5,15 (1H, s), 7,08 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,16 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 1,9 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 12,4 Hz, 2,5 Hz), 7,38 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,45 (1H, dd, J = 8,8 Hz, 5,0 Hz), 10,34 (1H, s).

Ví dụ 462

5-({[1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfonyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung cacbon đisulfua (3ml) vào huyền phù của 5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxy-1-oxiđopiperiđin-4-yl]metyl}sulfonyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,1g) trong metanol (3ml), gia nhiệt hỗn hợp đến hồi lưu trong thời gian 3 giờ, và chưng cất dung môi ra. Bổ sung metanol/cloroform (1:1) (4ml) và cacbon đisulfua (8ml) vào phần cặn, và gia nhiệt hỗn hợp phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 6 giờ. Chưng cất dung môi ra, tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (điclometan/metanol), và tái kết tinh từ etyl axetat/etanol. Thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và để khô trong không khí (60 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (54mg).

m.p. 236-238 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,93-2,02 (2H, m), 2,04-2,11 (2H, m), 2,69-2,76 (2H, m), 3,08-3,15 (2H, m), 3,15-3,21 (2H, m), 3,31 (2H, s), 3,48-3,54 (2H, m), 3,59 (1H, s), 6,90 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,02-7,07 (2H, m), 7,21 (1H, t, J = 9,1 Hz), 7,72 (1H, brs), 7,76 (1H, dd, J = 8,9 Hz, 5,3 Hz).

Ví dụ 463

5-{2-[1-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,53-1,62 (6H, m), 2,45-2,49 (2H, m), 2,60-2,64 (2H, m), 2,88-2,94 (4H, m), 3,29-3,34 (2H, m), 4,35 (1H, s), 6,80 (1H, dd, J = 8,6 Hz, 5,2 Hz), 6,96-7,00 (1H, m), 7,22-7,29 (2H, m), 9,96 (1H, s).

Ví dụ 464

5-({trans-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,49 (2H, d, J = 12,4 Hz), 1,97-2,25 (6H, m), 2,31 (2H, t, J = 8,8 Hz), 2,75 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,70 (2H, s), 3,74 (3H, s), 4,02 (2H, s), 4,62 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,87-6,93 (2H, m), 6,99 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,19-7,25 (2H, m), 7,33 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,42 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,2 Hz), 7,50 (1H, t, J = 8,6 Hz), 10,00 (1H, brs).

Ví dụ 465

5-{[trans-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung nước (3ml) và 2,3-điclo-5,6-đixyano-p-benzoquinon (0,146g) vào dung dịch 5-({trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl}metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on (0,30g)

trong điclometan (6ml), và khuấy mạnh hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Bổ sung nước vào dung dịch phản ứng, và chiết dung dịch bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên natri sulfat khan, và chưng cất dung môi ra. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (hexan/etyl axetat), rửa bằng điisopropyl ete và làm khô dưới áp suất giảm (40 °C) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (87mg).

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,71-1,83 (4H, m), 1,89-1,97 (2H, m), 1,97-2,09 (2H, m), 2,39-2,53 (2H, m), 2,60-2,70 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,85 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,93 (1H, t, J = 9,5 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 12,0 Hz, 2,1 Hz), 7,15 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,49 (1H, t, J = 8,7 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 466

5-({cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-[(4-metoxybenzyl)oxy]xyclohexyl}-metoxy)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Isopropylalcohol) m.p. 171,4-173,1 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,75-1,88 (2H, m), 1,98-2,19 (4H, m), 2,22-2,33 (3H, m), 2,58-2,68 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,80 (3H, s), 3,95 (2H, s), 4,17 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,83-6,96 (3H, m), 7,06-7,17 (2H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,39 (1H, t, J = 22 Hz), 7,56 (1H, brs).

Ví dụ 467

5-{[cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 465.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,58-1,68 (2H, m), 1,69-1,78 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 1,96-2,09 (2H, m), 2,43 (2H, t, J = 7,7 Hz), 2,85 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,90 (2H, s), 4,67 (1H, s), 5,21 (1H, s), 6,61 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,23-7,33 (2H, m), 7,63 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,00 (1H, s).

Ví dụ 468

5-{[trans-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Rượu isopropyl) m.p. 166,2-168,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,48-1,65 (2H, m), 1,68-1,81 (2H, m), 1,83-1,98 (2H, m), 2,09-2,21 (2H, m), 2,38 (1H, s), 2,61-2,70 (2H, m), 2,83-2,97 (1H, m), 3,02 (2H, t, J =

7,7 Hz), 4,04 (2H, s), 6,53 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,94 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,08-7,17 (1H, m), 7,55 (1H, brs).

Ví dụ 469

5-{[cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,54-1,70 (2H, m),1,70-1,81 (2H, m), 1,85-2,25 (5H, m), 2,56-2,73 (2H, m), 2,78-2,95 (1H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,81 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,92 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 10,1 Hz, 2,1 Hz), 7,10 (1H, dd, J = 8,3 Hz, 2,0 Hz), 7,24 (1H, t, J = 8,2 Hz), 7,59 (1H, brs).

Ví dụ 470

5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,53-1,68 (1H, m), 1,80-1,94 (3H, m), 2,00-2,18 (2H, m), 2,57-2,72 (4H, m), 3,00 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,30-3,45 (1H, m), 4,05-4,15 (3H, m), 6,51 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,9 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,13 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 471

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 6.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,44-1,56 (2H, m), 1,61-1,96 (4H, m), 2,47 (2H, t, J = 7,8 Hz), 2,77-3,00 (3H, m), 3,64 (1H, d, J = 8,6 Hz), 3,68-3,76 (1H, m), 4,02 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,40 (1H, s), 4,64 (1H, d, J = 6,5 Hz), 6,56 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,26 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz), 7,32-7,42 (2H, m), 10,01 (1H, brs).

Ví dụ 472

(1R*,2R*,5S*)-5-(4-Clo-2-flophenyl)-2-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-2,5-đihyđroxyxyclohexyl axetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 465.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,37-1,51 (1H, m), 1,57-1,76 (2H, m), 1,93 (3H, s), 2,10-2,27 (1H, m), 2,29-2,44 (2H, m), 2,44-2,56 (2H, m), 2,90 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,69 (1H,

d, J = 9,1 Hz), 3,83 (1H, d, J = 9,1 Hz), 4,91 (1H, s), 5,35 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 4,8 Hz), 5,44 (1H, s), 6,54 (1H, dd, J = 9,2 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,29 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 11,7 Hz, 2,1 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,7 Hz), 10,03 (1H, s).

Ví dụ 473

5-{[(1R*,2R*,4S*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2,4-trihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Bổ sung kali cacbonat (0,167g) vào dung dịch (1R*,2R*,5S*)-5-(4-clo-2-flophenyl)-2-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-2,5-đihyđroxyxyclohexyl axetat (0,30g) trong N,N-đimetylformamit/metanol (5: 3) (8ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Cô dung dịch phản ứng, bổ sung nước vào phần cặn, thu lấy chất kết tủa trên thiết bị lọc, và làm khô để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục này (0,25g).

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,36-1,46 (1H, m), 1,47-1,61 (1H, m), 1,61-1,74 (1H, m), 2,06-2,20 (1H, m), 2,22-2,38 (2H, m), 2,38-2,58 (2H, m), 2,81-3,03 (2H, m), 3,63 (1H, d, J = 8,7 Hz), 3,97-4,11 (2H, m), 4,39 (2H, brs), 5,22 (1H, brs), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,01 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 2,1 Hz), 7,63 (1H, t, J = 8,6 Hz), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ 474

(1R*,2R*,5R*)-5-(4-Clo-2-flophenyl)-2-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-2,5-đihyđroxyxyclohexyl axetat

Được tổng hợp giống với ví dụ 465.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δppm: 1,37-1,58 (1H, m), 1,63-1,76 (1H, m), 1,87-2,03 (4H, m), 2,07 (1H, t, J = 12,2 Hz), 2,21-2,37 (3H, m), 2,37-2,60 (3H, m), 3,61 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,77 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,77 (1H, dd, J = 11,6 Hz, 3,9 Hz), 5,02 (1H, s), 5,38 (1H, s), 6,46 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,95 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,40 (1H,dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 7,68 (1H, t, J = 8,7 Hz), 9,98 (1H, s).

Ví dụ 475

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1,2,4-trihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 473.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,45-1,60 (1H, m), 1,63-1,77 (1H, m), 1,79-1,90 (1H, m), 1,90-2,01 (1H, m), 2,16-2,27 (1H, m), 2,28-2,37 (2H, m), 2,37-2,57 (3H, m), 3,48-3,61 (2H, m), 3,93 (1H, d, J = 9,0 Hz), 4,49 (1H, brs), 4,84 (1H, brs), 5,42 (1H, brs), 6,67 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,7 Hz), 6,97 (1H, t, J = 9,8 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,2 Hz), 7,37 (1H, dd, J = 12,2 Hz, 2,2 Hz), 7,54 (1H, t, J = 8,7 Hz), 9,99 (1H, brs).

Ví dụ 476

trans-1-(4-Clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxyxyclohexancacbonitril

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,69-1,87 (2H, m), 1,92-2,05 (2H, m), 2,05-2,17 (2H, m), 2,17-2,31 (2H, m), 2,37-2,48 (2H, m), 2,95 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,78 (2H, s), 4,86 (1H, s), 6,60 (1H, dd, J = 9,1 Hz), 7,02 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,40 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,0 Hz), 7,52-7,66 (2H, m), 10,03 (1H, brs).

Ví dụ 477

5-{[trans-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,45-1,57 (2H, m), 1,77-1,90 (2H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,06-2,20 (2H, m), 2,43-2,49 (2H, m), 2,92 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,96 (3H, s), 3,72 (2H, s), 4,56 (1H, s), 6,58 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 7,00 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,30 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,38 (1H, dd, J = 11,9 Hz, 2,1 Hz), 7,44 (1H, t, J = 8,6 Hz), 10,0 (1H, brs).

Ví dụ 478

5-{[trans-4-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(Metanol) m.p. 213,0-213,4 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,66-1,79 (2H, m), 1,93 (1H, s), 1,99-2,12 (4H, m), 2,45-2,58 (3H, m), 2,61-2,70 (2H, m), 3,02 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,82 (2H, s), 6,48 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 4,0 Hz), 6,86-7,00 (3H, m), 7,54 (1H, brs).

Ví dụ 479

5-{[cis-4-(4-Clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

(2-Propanol) m.p. 155,4-158,8 °C

^{1}HNMR ($CDCl_3$) δ ppm: 1,73-1,87 (2H, m), 1,91-2,20 (6H, m), 2,30 (1H, s), 2,62-2,68 (2H, m), 2,98 (2H, t, J = 7,7 Hz), 3,11 (3H, s), 3,95 (2H, s), 6,49 (1H, dd, J = 9,1 Hz,

4,0 Hz), 6,91 (1H, t, J = 9,4 Hz), 7,07 (1H, dd, J = 11,2 Hz, 2,1 Hz), 7,13 (1H, dd, J = 8,5 Hz, 2,1 Hz), 7,33 (1H, t, J = 8,5 Hz), 7,65 (1H, s).

Ví dụ 480

5-{[cis-4-(4-Clo-2,6-điflophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on

Được tổng hợp giống với ví dụ 42.

^{1}HNMR (DMSO-d6) δ ppm: 1,54-1,70 (2H, m), 1,71-1,82 (2H, m), 1,88-2,02 (2H, m), 2,10-2,25 (2H, m), 2,40 (2H, t, J = 7,6 Hz), 2,71 (2H, t, J = 7,6 Hz), 3,77 (2H, s), 4,63 (1H, s), 5,33 (1H, s), 6,55 (1H, dd, J = 9,1 Hz, 3,8 Hz), 6,98 (1H, t, J = 9,7 Hz), 7,20-7,32 (2H, m), 9,99 (1H, s).

Ví dụ thử nghiệm 1

Thử nghiệm kháng khuẩn (phương pháp pha loãng đĩa aga)

Nồng độ ức chế tối thiểu chống lại Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis H37Rv) của hợp chất heteroxyclyl dung hợp thu được từ Ví dụ 259 được xác định bằng cách sử dụng môi trường 7H11 (BBL). Nuôi cấy chủng vi khuẩn từ trước trên môi trường 7H9 (BBL), bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ -80 °C, và đếm số lượng vi khuẩn sống. Sử dụng dung dịch vi khuẩn đã bảo quản để điều chế dung dịch vi khuẩn trong đó số lượng vi khuẩn sống cuối cùng là khoảng 10^6 CFU/ml. Ủ khoảng 5 µl dung dịch vi khuẩn này vào môi trường aga 7H11 có chứa hợp chất thử nghiệm. Sau khi ủ ở nhiệt độ 37 °C trong thời gian 14 ngày, nồng độ ức chế tối thiểu được xác định.

Nồng độ ức chế tối thiểu chống lại M. tuberculosis H37Rv là < 0,39 µg/ml.

Ví dụ thử nghiệm 2

Thử nghiệm kháng khuẩn (phương pháp pha loãng aga)

Đối với các hợp chất thử nghiệm được thể hiện trong bảng dưới đây, các nồng độ ức chế tối thiểu tương ứng chống lại Mycobacterium tuberculosis (M. tuberculosis Kurono) được xác định bằng cách sử dụng môi trường 7H11 (BBL). Nuôi cấy chủng vi khuẩn này từ trước trên môi trường 7H9 (BBL), bảo quản đông lạnh ở nhiệt độ -80 °C, và tính số lượng vi khuẩn sống sót. Sử dụng huyền phù vi khuẩn đã bảo quản để điều chế huyền phù vi khuẩn trong đó số lượng vi khuẩn sống sót cuối cùng là khoảng 10^6 CFU/ml. Ủ khoảng 5 µl huyền phù vi khuẩn này vào môi trường aga 7H11 có chứa hợp chất thử nghiệm, và ủ ở nhiệt độ 37 °C trong thời gian 14 ngày, nồng độ ức chế tối thiểu được xác định.

Kết quả được thể hiện trong Bảng dưới đây.

[Bảng 1 - 1]

Các hợp chất thử nghiệm	Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) kurono (μg/ml)
Hợp chất của ví dụ 1	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 14	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 17	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 49	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 52	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 85	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 102	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 130	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 138	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 139	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 152	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 175	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 194	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 206	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 214	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 251	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 252	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 259	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 260	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 265	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 288	< 0,39

[Bảng 1 – 2]

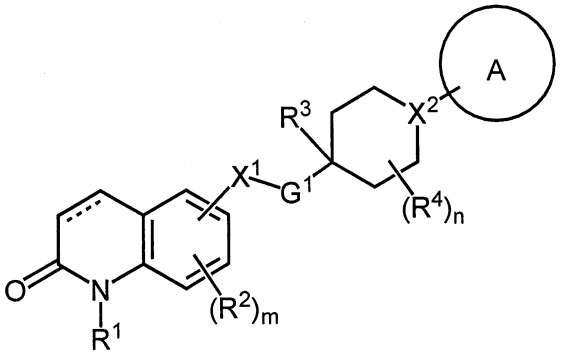
Hợp chất của ví dụ 347	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 361	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 364	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 369	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 372	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 399	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 404	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 419	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 446	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 447	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 448	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 449	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 450	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 454	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 460	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 463	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 465	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 469	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 471	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 473	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 476	< 0,39
Hợp chất của ví dụ 477	< 0,39

Khả năng ứng dụng trong công nghiệp

Sáng chế có thể tạo ra hợp chất có hoạt tính kháng khuẩn tốt chống lại vi khuẩn lao, vi khuẩn lao kháng đa thuốc và/hoặc vi khuẩn lao không điển hình.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất của công thức chung (1):



(1)

hoặc muối của chúng,

trong đó R^1 là:

(1) hyđro,

(2) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau hoặc

(3) alkyl bậc thấp;

R^2 là:

(1) halogen,

(2) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(3) alkyl bậc thấp,

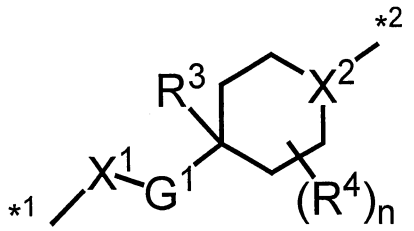
(4) alkoxy bậc thấp, hoặc

(5) hyđroxy;

m là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 3;

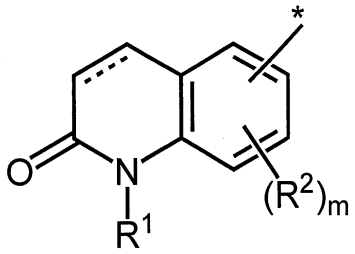
với điều kiện là khi m bằng 2 hoặc 3, R^2 có thể khác nhau;

cấu trúc riêng phần (Y) của công thức (1) được thể hiện bằng cấu trúc riêng phần dưới đây:



(Y)

trong đó *1 là điểm liên kết với cấu trúc riêng phần (X) của công thức (1) và *2 là điểm liên kết với Vòng A, và cấu trúc riêng phần (X) của công thức (1) được thể hiện bằng cấu trúc riêng phần dưới đây:

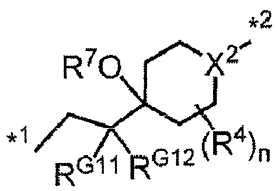


(X)

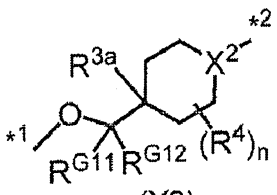
,

trong đó * là điểm liên kết với X^1,

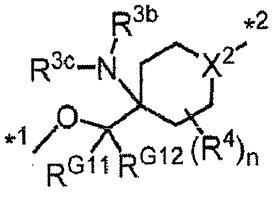
cấu trúc riêng phần (Y) là cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (Y1) đến (Y8) dưới đây:



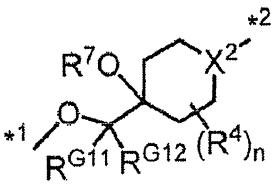
(Y1)



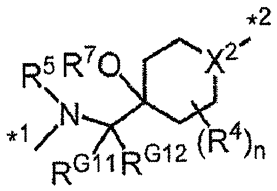
(Y2)



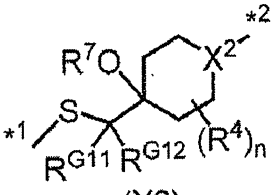
(Y3)



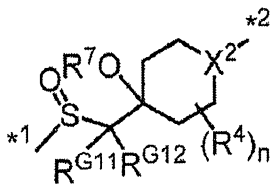
(Y4)



(Y5)

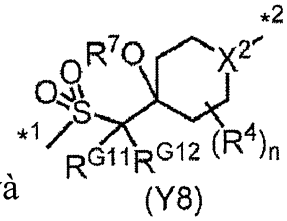


(Y6)



(Y7)

và



(Y8)

,

trong đó R^{3a} là (1) hyđro, (2) carboxy, (3) halogen, (4) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều hyđroxy, hoặc (5) xyano;

mỗi R^{3b} và R^{3c} độc lập là (1) hyđro, (2) alkyl bậc thấp, hoặc (3) -C(=O)-R^6;

mỗi R^{G11} và R^{G12} độc lập là hyđro hoặc alkyl bậc thấp;

tổng số nguyên tử cacbon trong R^{G11} và R^{G12} nằm trong khoảng từ 0 đến 5;

R^5 là:

(1) hyđro,

(2) alkyl bậc thấp, hoặc

(3) alkanoyl bậc thấp;

R^6 là:

(1) alkoxy bậc thấp, hoặc

(2) alkyl bậc thấp mà có thể có amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

R^7 là:

(1) hyđro,

(2) amino,

(3) alkanoyl bậc thấp, hoặc

(4) alkyl bậc thấp;

R^4 là:

(1) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(2) halogen,

(3) xyano,

(4) alkyl bậc thấp,

(5) oxo,

(6) $-O-R^8$ hoặc

(7) $-O-C(=O)-R^9$;

R^8 là:

(1) hyđro,

(2) alkyl bậc thấp,

(3) $-PH(=O)OH$ hoặc

(4) benzyl mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

R^9 là:

(1) alkyl bậc thấp,

(2) $-G^2-COOH$,

(3) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(4) alkoxy bậc thấp, hoặc

(5) pyrazinyl;

G^2 là alkylen bậc thấp;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 8;

với điều kiện là khi n bằng 2 hoặc lớn hơn, mỗi R^4, R^8, R^9, và G^2 có thể khác nhau và có thể được thế trên cùng một nguyên tử cacbon;

X^2 là N hoặc CH;

với điều kiện là khi X^2 là CH, H của nhóm này có thể được thế bằng R^4 mà được xác định như trên, trong đó các R^4 trong công thức (1) có thể giống nhau hoặc khác nhau;

vòng A là:

(1) aryl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế, hoặc

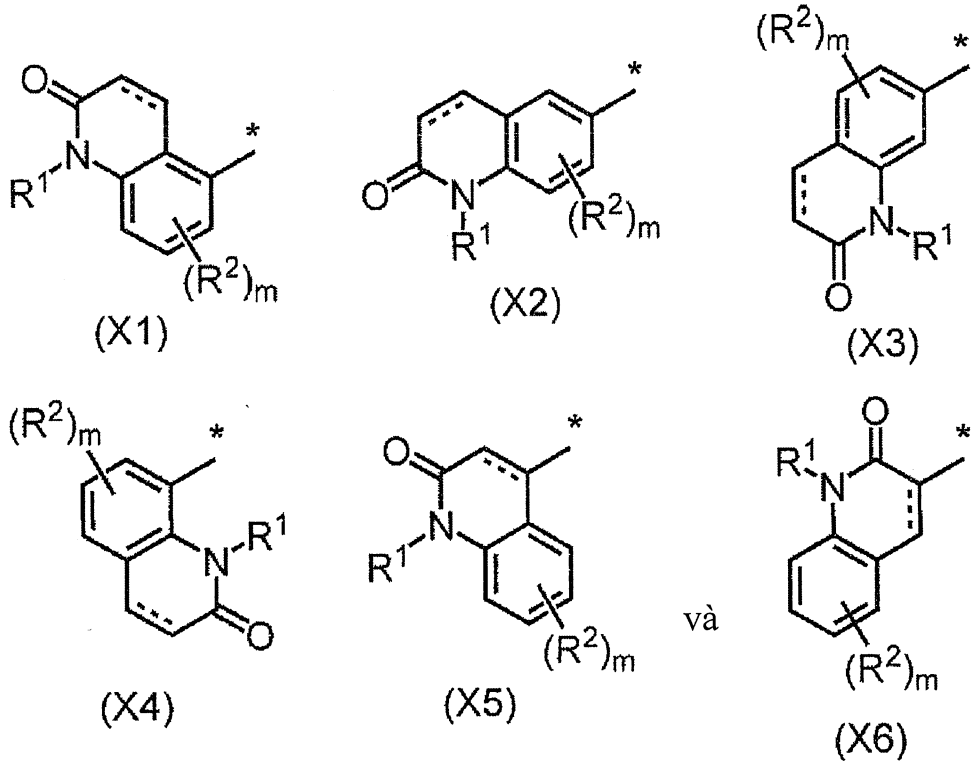
(2) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế; và

gốc có công thức:

[Công thức hóa học 2]

thể hiện liên kết đơn hoặc liên kết đôi.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (X) là cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm gồm có các công thức từ (X1) đến (X6) dưới đây:



trong đó các ký hiệu như được xác định ở trên và điểm 1.

3. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó vòng A là aryl hoặc heteroxyclyl mà có thể có từ 1 đến 5 phần tử thế độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) xyano;

(c) nitro;

(d) hyđroxy;

(e) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) hyđroxy,

(iii) alkoxy bậc thấp, và

(iv) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(f) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau,

(iii) aryloxy mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau,

(iv) heteroxyclyl mà có thể có một hoặc nhiều alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(v) amino mà có thể có một hoặc hai alkyl bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau;

(g) alkoxycacbonyl bậc thấp;

(h) alkylsulfanyl bậc thấp;

(i) aryl mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau;

(j) aryloxy; và

(k) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ:

(i) halogen,

(ii) alkyl bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau, và

(iii) alkoxy bậc thấp mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau.

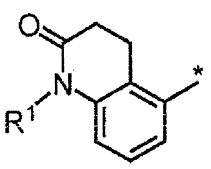
4. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó R^1 là hyđro.

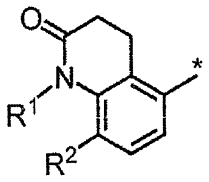
5. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó R^2 là halogen.

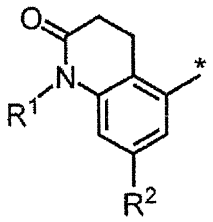
6. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó m là 0, 1 hoặc 2.

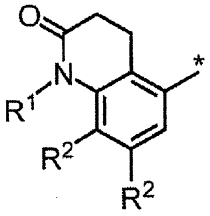
7. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó n bằng 0, 1 hoặc 2.

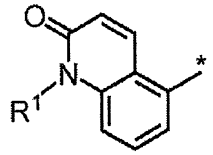
8. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng, trong đó cấu trúc riêng phần (X) là cấu trúc có công thức được chọn từ nhóm gồm có các công thức (X1-1), (X1-2), (X1-3), (X1-4), (X1-6), và (X1-7):


(X1-1)

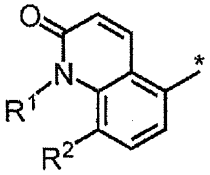

(X1-2)


(X1-3)


(X1-4)


(X1-6)

và


(X1-7)

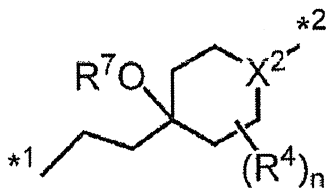
trong đó * là điểm liên kết với X^1;

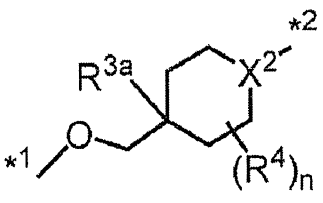
R^1 là hyđro;

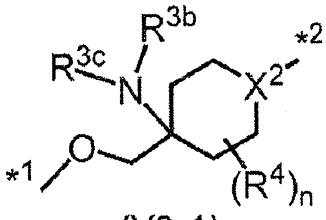
R^2 là phần tử thế được chọn từ (1) halogen hoặc (2) alkyl bậc thấp;

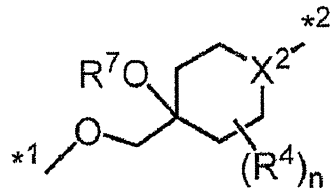
với điều kiện là khi R^2 có thể là nhiều nhóm, mỗi nhóm này có thể khác với nhóm kia;

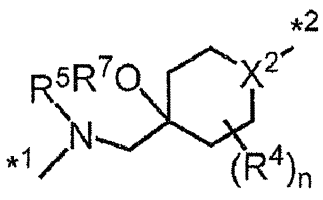
cấu trúc riêng phần (Y) là cấu trúc có công thức được chọn từ nhóm gồm có các công thức (Y1-1), (Y2-1), (Y3-1), (Y4-1), (Y5-1), và (Y6-1):


(Y1-1)

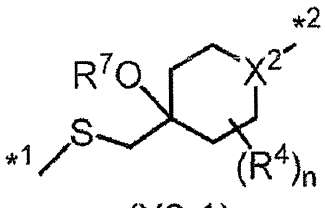

(Y2-1)


(Y3-1)


(Y4-1)


(Y5-1)

và


(Y6-1)

trong đó *1 là điểm liên kết với cấu trúc riêng phần có công thức (X);

*2 là điểm liên kết với vòng A;

R^5 là hyđro;

R^{3a} là (1) hyđro hoặc (2) halogen;

mỗi R^{3b} và R^{3c} là hyđro;

R^7 là hyđro;

R^4 là phần tử thế được chọn từ (1) halogen, (2) -O-R^8, (3) -O-C(=O)-R^9, hoặc (4) xyano;

R^8 là (1) hyđro hoặc (2) alkyl bậc thấp;

R^9 là (1) alkyl bậc thấp, hoặc (2) alkoxy bậc thấp;

n là số nguyên nằm trong khoảng từ 0 đến 2;

với điều kiện là khi n bằng 2, mỗi R^4, R^8, và R^9 có thể khác nhau và có thể được thế trên cùng nguyên tử cacbon;

X^2 là N hoặc CH;

với điều kiện là khi X^2 là CH, H của nhóm này có thể được thế bằng R^4 như được xác định ở trên hoặc có thể khác với R^4 khác; và

vòng A là phenyl hoặc pyriđyl mà có thể có từ 1 đến 3 nhóm độc lập được chọn từ:

(a) halogen;

(b) alkoxy bậc thấp mà có thể có (i) halogen và (ii) alkoxy bậc thấp; hoặc

(c) aralkyloxy mà có thể có một hoặc nhiều alkoxy bậc thấp giống nhau hoặc khác nhau mà có thể có một hoặc nhiều halogen giống nhau hoặc khác nhau; hoặc

quinolyl mà có thể có từ 1 đến 2 halogen.

9. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:

5-{[4-amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-cloquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-flo-5-{[1-(2-flo-4-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-7-flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3-bromo-6-cloquinolin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on,

5-({[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-flopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etyl cacbonat,

(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat,

5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{2-[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[cis-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2,4-trihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

trans-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxyxyclohexancacbonitril, và

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on, hoặc muối của chúng.

10. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm gồm có các hợp chất sau đây:

5-{[4-amino-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[4-amino-1-(4-clo-2-flophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-cloquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-etoxy-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7,8-điflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}quinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-flo-5-{[1-(2-flo-4-{[4-(triflometoxy)benzyl]oxy}phenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-5-({1-[4-clo-2-flo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl]-4-hyđroxypiperiđin-4-yl}metoxy)-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

8-clo-7-flo-5-{[4-hyđroxy-1-(2,4,6-triflophenyl)piperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(3-bromo-6-cloquinolin-2-yl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-clo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-bromo-2-flophenyl)-3,4-đihyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-floquinolin-2(1H)-on,

5-({[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}amino)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)piperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[1-(3,5-điclopyriđin-2-yl)-4-flopiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R*,4R*)-1-(4-clo-2-flophenyl)-3-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(3S,4S)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3-flo-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl etyl cacbonat,

(3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperiđin-3-yl axetat,

5-({[1-(4-clo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]metyl}sulfanyl)-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{2-[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperiđin-4-yl]etyl}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,4-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[cis-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R*,2R*,4R*)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2-đihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

5-{[(1R,2R,4S)-4-(4-clo-2-flophenyl)-1,2,4-trihyđroxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on,

trans-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxyxyclohexancacbonitril, và

5-{[trans-4-(4-clo-2-flophenyl)-1-hyđroxy-4-metoxyxyclohexyl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on.

11. Dược phẩm, có chứa hợp chất theo điểm 1, hoặc muối của chúng và chất mang dược dụng.

12. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on, hoặc muối của nó.

13. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 8-clo-5-{[1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on.

14. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-7,8-diflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on, hoặc muối của nó.

15. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[1-(4-bromo-2-flophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-7,8-diflo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on.

16. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on, hoặc muối của nó.

17. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[1-(2,4-điclo-5-flophenyl)-4-hyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-7-flo-8-metyl-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on.

18. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on, hoặc muối của nó.

19. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là 5-{[(3R,4R)-1-(4-clo-2,6-điflophenyl)-3,4-đihyđroxypiperidin-4-yl]metoxy}-8-flo-3,4-đihyđroquinolin-2(1H)-on.

20. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperidin-3-yl axetat, hoặc muối của nó.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này là (3R,4R)-1-(4-clo-2-flophenyl)-4-{[(8-flo-2-oxo-1,2,3,4-tetrahyđroquinolin-5-yl)oxy]metyl}-4-hyđroxypiperidin-3-yl axetat.