



(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)



1-0038947

(51)⁷ C07D 215/48; C07F 7/18; A61K (13) B
31/4747; A61K 31/5375; A61K 31/5386;
A61P 13/12; A61P 19/00; A61P 25/00;
A61P 29/00; A61P 35/00; A61P 37/00;
A61P 43/00; A61P 9/06; C07D 215/20;
C07D 221/04; C07D 401/06; C07D
401/12; C07D 405/12; C07D 417/12;
C07D 491/08; C07D 498/10; A61K
31/47; A61K 31/4709

(21) 1-2019-05518

(22) 13/03/2018

(86) PCT/JP2018/009627 13/03/2018

(87) WO 2018/168818 A1 20/09/2018

(30) 2017-047794 13/03/2017 JP

(45) 26/02/2024 431

(43) 25/12/2019 381A

(73) 1. RaQualia Pharma Inc. (JP)

1-21-19 Meieki Minami, Nakamura-ku, Nagoya-shi, Aichi 4500003 Japan

2. ASAHI KASEI PHARMA CORPORATION (JP)

1-1-2 Yurakucho, Chiyoda-ku, Tokyo 1000006 Japan

(72) NOGUCHI, Hirohide (JP); ARANO, Yoshimasa (JP); ANDO, Kazuo (JP);

TOYOSHIMA, Kazuki (JP); SONE, Toshihiko (JP); MATSUBARA, Koki (JP).

(74) Công ty Luật TNHH T&G (TGVN)

(54) DẪN XUẤT TETRAHYDROQUINOLIN LÀM CHẤT ĐỐI KHÁNG THỤ THỂ
P2X7 VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất tetrahydroquinolin hoặc muối dược dụng của nó, quy trình điều chế chúng và dược phẩm chứa chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất tetrahydroquinolin mà đóng vai trò làm chất điều biến thụ thể P2X7. Sáng chế còn đề cập đến các quy trình điều chế các hợp chất, được phẩm chứa chúng.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể P2X7 (P2RX7) thuộc về họ P2X các thụ thể hướng ion mà được hoạt hóa bằng các nucleotit ngoại bào, cụ thể là adenosin triphosphat (ATP). Thụ thể P2X7 khác biệt với các thành viên họ P2X khác ở các nồng độ cao (khoảng mM) của ATP cần để hoạt hóa nó và ở khả năng tạo lỗ lớn trên cơ sở sự kích thích kéo dài hoặc lặp lại (Tài liệu phi sáng chế 1 đến Tài liệu phi sáng chế 3: North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67; Surprenant, A., Rassendren, F. et al., *Science* 1996, 272(5262), 735-8; Virginio, C., MacKenzie, A. et al., *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46). Thụ thể P2X7 là kênh ion đóng mở theo phối tử và có mặt trên nhiều loại tế bào, phần lớn trong số chúng được biết là có liên quan đến quá trình viêm và/hoặc tự miễn, cụ thể là các đại thực bào và các bạch cầu đơn nhân trong vùng ngoại vi và chủ yếu là trong các tế bào thần kinh đệm (tiểu thần kinh đệm và tế bào hình sao) của CNS. (Tài liệu phi sáng chế 4 đến Tài liệu phi sáng chế 6: Duan và Neary, *Glia* 2006, 54, 738-746; Skaper et al, *FASEB J* 2009, 24, 337-345; Surprenant và North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359).

Thụ thể P2X7 có trong nhiều loại tế bào, đặc biệt là các loại được biết là có liên quan trong các quy trình viêm và tự miễn dịch. Sự hoạt hoá thụ thể P2X7 bằng các nucleotit ngoại bào, cụ thể là adenosine triphosphat, dẫn đến sự giải phóng các xytokin gây viêm IL-1 beta và IL-18 (Tài liệu phi sáng chế 7: Muller, et al., *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011, 44, 456-464), sự tạo thành tế bào khổng lồ (các đại thực bào/các tế bào tiểu thần kinh đệm), quá trình mất hạt nhỏ của bạch cầu (các dưỡng bào) và sự rơi rụng L-selectin (các tế bào bạch huyết) (Tài liệu phi sáng chế 8 đến Tài liệu phi sáng chế 9: Ferrari et al., *J. Immunol.* 2006, 176, 3877-3883; Surprenant và North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359). Các thụ thể P2X7 cũng được xác định trong các tế bào có mặt kháng nguyên (các tế bào sừng keratin, các tế bào hạt trong nước bọt (các tế bào mang tai)), các tế bào gan, hồng cầu, các tế bào dòng hồng cầu, các bạch cầu đơn nhân, các nguyên bào sợi, các tế bào tủy xương, các nơ ron, và các thực bào thận.

Tầm quan trọng của P2X7 trong hệ thần kinh đầu tiên bắt nguồn từ các thử nghiệm sử dụng chuột được bất hoạt P2X7. Những con chuột này thể hiện vai trò của P2X7 trong sự trầm trọng và duy trì sự đau đớn khi những con chuột này được bảo vệ khỏi sự trầm trọng của cả sự đau viêm do tá được và sự đau thần kinh do co thắt thần kinh một phần (Tài liệu phi sáng chế 10: Chessell et al., *Pain* 2005, 114, 386-396). Ngoài ra, chuột được bất hoạt P2X7 cũng thể hiện kiểu hình kháng thuốc giảm đau trên cơ sở sự bất động được

làm giảm trong các thử nghiệm bơi cưỡng ép và treo đuôi (Tài liệu phi sáng chế 11: Basso et al., *Behav. Brain Res.* 2009, 198, 83-90). Hơn nữa, lộ trình P2X7 có liên hệ với sự giải phóng cytokine gây viêm, IL-1 beta, mà có liên hệ với các rối loạn lắng máu ở người (Tài liệu phi sáng chế 12 đến Tài liệu phi sáng chế 13: Dantzer, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009, 29, 247-264; Capuron và Miller, *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 226-238). Ngoài ra, trong các mẫu chuột mắc bệnh Alzheimer, P2X7 được tăng cường điều chỉnh xung quanh các mảng amyloid cũng cho thấy vai trò của mục tiêu này trong bệnh lý như vậy (Tài liệu phi sáng chế 14: Parvathenani et al., *J. Biol. Công thức* 2003, 278, 13309-13317).

Lý do căn bản của việc điều trị sử dụng các chất chặn kênh ion P2X7 trong việc điều trị nhiều tình trạng bệnh. Các bệnh này bao gồm nhưng không bị giới hạn bởi các bệnh liên quan đến hệ thần kinh trung ương như đột quỵ hoặc thương tổn và các bệnh liên quan đến thoái hóa thần kinh và viêm thần kinh như bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, chứng động kinh, xơ cứng teo cơ một bên, tổn thương tủy sống cấp tính đi kèm viêm màng não, các rối loạn giấc ngủ, các rối loạn cảm xúc và lo lắng, đau do viêm và do thần kinh và mãn tính. Hơn nữa, các rối loạn viêm ngoại vi và các bệnh tự miễn bao gồm nhưng không bị giới hạn ở viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, bệnh vẩy nến, viêm da dị ứng, hen suyễn, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, tăng phản ứng đường dẫn khí, sốc nhiễm trùng huyết, viêm phế quản, viêm thận tiểu cầu, bệnh ruột kích thích, tổn thương da, khí thũng, loạn dưỡng thất lưng-chi typ 2B, chứng xơ hóa, hội chứng viêm bao khớp- mụn trứng cá- vẩy nến mụn mủ, chứng xơ vữa động mạch, thương tổn do bỏng, tổn thương tủy sống, chứng tăng sinh xương- viêm xương, bệnh Crohn, viêm loét đại tràng, tăng trưởng và di căn các khối u ác tính, ung thư bạch cầu nguyên bào, các bệnh đái tháo đường, chấn thương, viêm màng não, chứng loãng xương, thương tổn do bỏng, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, và suy giãn tĩnh mạch chân và chấn thương, và tất cả các ví dụ mà trong đó bao hàm sự liên quan đến các kênh P2X7. Ngoài ra, báo cáo gần đây gợi ý rằng sự liên hệ giữa thụ thể P2X7 và chứng đau thần kinh mãn tính do viêm (TÀI LIỆU PHI SÁNG CHẾ 15: Chessell, I. P., Hatcher, J. P. et al., *Pain*, 2005, 114(3), 386-96). Về tổng thể, các phát hiện này thể hiện vai trò của thụ thể P2X7 trong quá trình dẫn truyền xináp nơ ron và vì vậy vai trò tiềm năng của các chất đối kháng P2X7 làm các công cụ điều trị mới để điều trị chứng đau thần kinh.

Xem xét các quan sát nêu trên, có yêu cầu đáng kể đối với các chất đối kháng P2X7 mà có thể được sử dụng một cách hiệu quả trong việc điều trị nhiều loại bệnh, các hội chứng, và các rối loạn, mà có liên quan đến hoạt tính thụ thể P2X7 như các bệnh về hệ tự miễn và viêm, các bệnh về hệ thần kinh và miễn dịch thần kinh, các bệnh liên quan đến viêm thần kinh của CNS hoặc các bệnh về tim mạch, các hệ chuyển hóa, dạ dày-ruột và niệu sinh dục.

Một số báo cáo về các chất ức chế P2X7 phân tử nhỏ mà đã được công bố là: Tài liệu phi sáng chế 16: Guile, S.D., et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3123-3141; và Tài liệu phi sáng chế 17: Gunosewoyo, H. và Kassiou, M., *Exp Opin*, 2010, 20, 625-646.

Đơn sáng chế quốc tế tài liệu sáng chế 1: WO 2013/108227 được thừa nhận là mô tả các dẫn xuất pyridin hai vòng aza làm chất đối kháng thụ thể P2X7. Các cấu trúc hóa

học là các dẫn xuất dihydrofuropyridin và các dẫn xuất dihydropyranopyridin, mà hơi khác với các dẫn xuất tetrahydroquinolin theo sáng chế. Chúng không bộc lộ cũng không gợi ý các dẫn xuất tetrahydroquinolin.

Gần đây, tài liệu sáng chế 2: WO 2016/039983 và tài liệu sáng chế 3: WO 2016/019228 cũng bộc lộ các hợp chất hai vòng aza với các hoạt tính đối kháng thụ thể P2X7. Mỗi cấu trúc hóa học tương ứng là dẫn xuất triazolopyrazin và dẫn xuất indolizin, mà hơi khác so với dẫn xuất tetrahydroquinolin theo sáng chế.

Danh mục tài liệu trích dẫn

Tài liệu sáng chế

{Tài liệu sáng chế 1} WO 2013/108227

{Tài liệu sáng chế 2} WO 2016/039983

{Tài liệu sáng chế 3} WO 2016/019228

Tài liệu phi sáng chế

{Tài liệu phi sáng chế 1} North, R. A., *Physiol. Rev.* 2002, 82(4), 1013-67

{Tài liệu phi sáng chế 2} Surprenant, A., Rassendren, F. et al., *Science* 1996, 272(5262), 735-8

{Tài liệu phi sáng chế 3} Virginio, C., MacKenzie, A. et al., *J. Physiol.*, 1999, 519, 335-46

{Tài liệu phi sáng chế 4} Duan và Neary, *Glia* 2006, 54, 738-746

{Tài liệu phi sáng chế 5} Skaper et al, *FASEB J* 2009, 24, 337-345

{Tài liệu phi sáng chế 6} Surprenant và North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359

{Tài liệu phi sáng chế 7} Muller, et al. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2011, 44, 456-464

{Tài liệu phi sáng chế 8} Ferrari et al., *J. Immunol.* 2006, 176, 3877-3883

{Tài liệu phi sáng chế 9} Surprenant và North, *Annu. Rev. Physiol.* 2009, 71, 333-359

{Tài liệu phi sáng chế 10} Chessell et al., *Pain* 2005, 114, 386-396

{Tài liệu phi sáng chế 11} Basso et al., *Behav. Brain Res.* 2009, 198, 83-90

{Tài liệu phi sáng chế 12} Dantzer, *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009, 29, 247-264

{Tài liệu phi sáng chế 13} Capuron và Miller, *Pharmacol. Ther.* 2011, 130, 226-238

{Tài liệu phi sáng chế 14} Parvathenani et al., *J. Biol. Công thức* 2003, 278, 13309-13317

{Tài liệu phi sáng chế 15} Chessell, I. P., Hatcher, J. P. et al., *Pain*, 2005, 114(3), 386-96

{Tài liệu phi sáng chế 16} Guile, S.D., et al., *J. Med. Chem.* 2009, 52, 3123-3141

{Tài liệu phi sáng chế 17} Gunosewoyo, H. và Kassiou, M., *Exp Opin*, 2010, 20, 625-646

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Có nhu cầu trong lĩnh vực kỹ thuật đối với các chất đối kháng P2X7 mà có thể

được sử dụng để điều trị bệnh, hội chứng, hoặc tình trạng bệnh ở động vật có vú bao gồm con người, trong đó bệnh, hội chứng hoặc tình trạng bệnh bị ảnh hưởng bởi sự điều biến các thụ thể P2X7, như các bệnh về hệ tự miễn và viêm; các bệnh về hệ thần kinh và miễn dịch thần kinh; các bệnh có và không liên quan đến bệnh viêm thần kinh của CNS; các bệnh về tim mạch, các hệ chuyển hóa, dạ dày-ruột và niệu sinh dục; các rối loạn xương, các bệnh liên quan đến chức năng kích thích bài tiết của các tuyến ngoại tiết và bệnh tăng nhãn áp, viêm thận tiểu cầu, bệnh Chaga, bệnh nhiễm khuẩn chlamydia, u nguyên bào thần kinh, bệnh lao, bệnh thận đa nang, ung thư, và mụn trứng cá.

Mục đích của sáng chế là đề xuất các chất đối kháng thụ thể P2X7 mới là các phương án thuốc tốt. Các chất đối kháng P2X7 được hấp phụ tốt từ đường GI và nên ổn định về mặt hóa học và sở hữu các đặc tính dược động học ưu tiên. Chúng cần phải không có độc tính. Hơn nữa, phương án thuốc lý tưởng tồn tại ở dạng vật chất mà ổn định, không hút ẩm và dễ dàng được phối chế. Cụ thể là có mong muốn là các hợp chất sẽ liên kết tiềm tàng với thụ thể P2X7 và thể hiện hoạt tính nhóm chức làm các chất đối kháng. Ngoài ra có mong muốn là các hợp chất có các đặc tính dược động học ưu tiên.

Cách thức giải quyết vấn đề

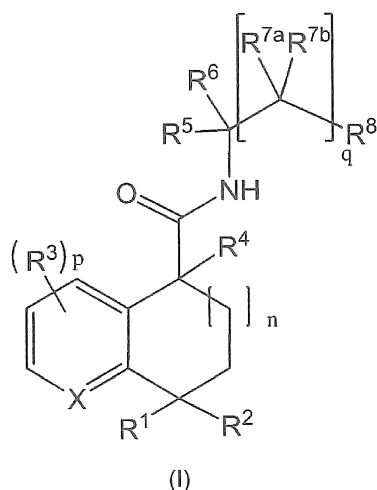
Liên quan đến các hợp chất khác được đề cập trong lĩnh vực kỹ thuật, các hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện ít độc tố, sự hấp phụ tốt và sự phân phối, độ tan tốt, ít sự liên kết protein huyết tương, ít tương tác giữa thuốc với thuốc, độ ổn định chuyển hóa tốt. Sáng chế đề cập đến các hợp chất mới mà có các hoạt tính đối kháng P2X7 vượt trội cũng như các đặc tính dược động học vượt trội.

Ngoài ra, các dẫn xuất tetrahydroquinolin theo sáng chế thể hiện tính chọn lọc vượt trội đối với kênh P2X7 khi so sánh với các họ P2X khác, đặc biệt là kênh P2X1. Sự liên quan đến P2X1 kháng lại sự điều tiết tự động ở thận trong chất đối kháng P2X1 đã được báo cáo (NF 279) (Purinergic Signalling (2012) 8 : 375-417). Như vậy, các hợp chất P2X7 chọn lọc theo sáng chế dẫn đến sự cải thiện danh mục tác dụng phụ.

Sáng chế đề cập đến những khía cạnh dưới đây.

[1] Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) dưới đây:

{Công thức 1}



hoặc muối được dụng của nó,
trong đó:

X là N hoặc N-oxit;

n là 0 hoặc 1; tốt hơn là n là 1;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) -NH₂, (5) -NH-C₁-₆ alkyl và (6) -S(O)ₘ-C₁-₆ alkyl;
trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁-₆ alkyl và (4) -O-C₁-₆ alkyl; trong đó C₁-₆ alkyl hoặc -O-C₁-₆ alkyl không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O-C₁-₆ alkyl, -CN, -NR⁹ᵃR¹⁰ᵃ, -(C=O)-R⁹ᵃ, -(C=O)-NR⁹ᵃR¹⁰ᵃ và -S(O)ₘ-R⁹ᵃ;

trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R¹ có thể tạo thành =CH₂ hoặc =O với R²; hoặc

R¹ có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R² mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nhóm carbonyl; trong đó vòng có từ 3 đến 7 cạnh không được thể hoặc được thể một hoặc nhiều lần bằng C₁-₆ alkyl;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁-₆ alkyl và (4) -O-C₁-₆ alkyl;

tốt hơn là R³ là hydro ở vị trí thứ 4 so với X;

p là 0, 1, 2 hoặc 3; tốt hơn là p là 0 hoặc 1;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R³ là giống hoặc khác nhau;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen và (3) hydroxyl;

R⁵ là hydro hoặc C₁-₆ alkyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C₁-₆ alkyl, (3) hydroxyC₁-₆ alkyl, (4) C₁-₆ alkoxy C₁-₆ alkyl và (5) heteroxyclyl C₁-₆ alkyl;

tốt hơn là R^6 được chọn từ nhóm bao gồm (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

R^5 có thể tạo thành vòng no có từ 3 đến 7 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh hoặc liên kết đôi; hoặc vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh tùy ý được thể bởi 1 đến 6 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) -O-aryl và (4) -O- C_{1-6} alkylaryl; tốt hơn là R^5 có thể tạo thành vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh tùy ý được thể bởi 1 đến 6 phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) -O-aryl;

R^{7a} và R^{7b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl và (5) -NR^{9b}R^{10b};

tốt hơn là R^{7a} và R^{7b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm (1) hydro, (4) C_{1-6} alkyl và (5) -NR^{9b}R^{10b};

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^5 mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; hoặc

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^{7b} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy;

q là 0 hoặc 1; tốt hơn là q là 0;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (3) -O- C_{1-6} alkyl, (4) C_{2-6} alkenyl, (5) C_{3-10} xycloalkyl, (6) -NR^{9b}R^{10b}; trong đó C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl hoặc -NR^{9b}R^{10b} không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl; (7) heteroxyclyl, (8) aryl, (9) -O- C_{1-6} alkylaryl, (10) -O-aryl, (11) heteroaryl và (12) heteroaryl được thể aryl:

trong đó heteroxyclyl, aryl, -O- C_{1-6} alkylaryl, -O-aryl, heteroaryl hoặc heteroaryl được thể aryl không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O- C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} haloalkyl, - C_{3-7} xycloalkyl, -O- C_{3-7} xycloalkyl, hydroxyl- C_{1-6} alkoxy, -CN, -NR^{9b}R^{10b}, -(C=O)-R^{9b}, -(C=O)-NR^{9b}R^{10b}, -NR^{9b}-(C=O)-R^{10b}, -NR¹¹-(C=O)-NR^{9b}R^{10b}, -NR^{9b}-(C=O)-OR^{10b}, -NR^{9b}-S(O)_m-R^{10b}, -NR¹¹-S(O)_m-NR^{9b}R^{10b}, -S(O)_m-R^{9b} và C_{1-6} alkyl mà có thể được thể một hoặc nhiều lần bởi halogen, hydroxyl, -O- C_{1-6} alkyl hoặc NR^{9b}R^{10b};

trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

tốt hơn là R^8 được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (5) C_{3-10} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl; (7) heteroxyclyl, (8) aryl, (9) -O- C_{1-6} alkylaryl, (10) -O-aryl, (11) heteroaryl và (12) heteroaryl được thể aryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, -O- C_{1-6} alkylaryl, -O-aryl, heteroaryl hoặc heteroaryl được thể aryl không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ

nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-O-C_{1-6}$ haloalkyl, $-CN$ và C_{1-6} alkyl mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bởi halogen, hydroxyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl hoặc $NR^{9b}R^{10b}$; tốt hơn nữa là R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

2,4-diclo-3-flophenyl, 2-clo-3,4-diflophenyl, 2,3,4-triflophenyl, 2-clo-4-flophenyl, 2,4-diclophenyl, 4-clo-2,6-diflophenyl, 2-clo-4,6-diflophenyl, 2,4-diclo-6-flophenyl, 2,3-diclophenyl, 2-clo-3-(triflometyl)phenyl, 2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)phenyl và 2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)phenyl;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} hoặc R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) hydroxyl, (3) C_{1-6} alkyl và (4) hydroxy C_{1-6} alkyl;

R^{9a} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10a} mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và liên kết đôi, trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

R^{9b} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10b} mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và liên kết đôi, trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) C_{1-6} alkyl.

[2] Hợp chất theo mục [1]:

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X là N;

R^5 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

R^5 có thể tạo thành vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) $-O$ -aryl;

R^{7a} và R^{7b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (4) C_{1-6} alkyl và (5) $-NR^{9b}R^{10b}$;

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^5 mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; hoặc

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^{7b} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy;

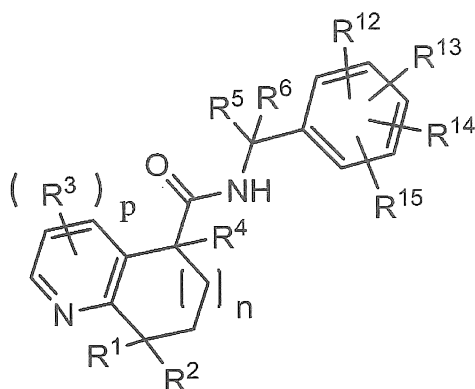
R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (5) C_{3-10} xycloalkyl, trong đó C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-10} xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl; (7) heteroxyclyl, (8) aryl, (9) $-O-C_{1-6}$ alkylaryl, (10) $-O$ -aryl, (11) heteroaryl và (12) heteroaryl được thế aryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, $-O-C_{1-6}$

alkylaryl, -O-aryl, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế aryl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl, -O-C₁₋₆ haloalkyl, -CN và C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bởi halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl hoặc NR^{9b}R^{10b}.

[3] Hợp chất được thể hiện bởi công thức (M) dưới đây:

{ Công thức 2 }



(M)

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

n là 0 hoặc 1; tốt hơn là n là 1;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) -NH₂, (5) -NH-C₁₋₆ alkyl và (6) -S(O)_m-C₁₋₆ alkyl; trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc -O-C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl, -CN, -NR^{9a}R^{10a}, -(C=O)-R^{9a}, -(C=O)-NR^{9a}R^{10a} và -S(O)_m-R^{9a};

trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R¹ có thể tạo thành =CH₂ hoặc =O với R²; hoặc

R¹ có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R² mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nhóm carbonyl; trong đó vòng có từ 3 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế một hoặc nhiều lần bằng C₁₋₆ alkyl;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl;

tốt hơn là R³ là hydro ở vị trí thứ 4 so với X;

p là 0, 1, 2 hoặc 3; tốt hơn là p là 0 hoặc 1;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R³ là giống hoặc khác nhau;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen và (3) hydroxyl;

R^5 là hydro hoặc C_{1-6} alkyl;

R^6 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (3) hydroxy C_{1-6} alkyl, (4) C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl và (5) heteroxyclyl C_{1-6} alkyl;

tốt hơn là R^6 được chọn từ nhóm bao gồm (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

R^5 có thể tạo thành vòng no có từ 3 đến 7 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh hoặc liên kết đôi; trong đó vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) -O-aryl và (4) -O- C_{1-6} alkylaryl;

tốt hơn là R^5 có thể tạo thành vòng no có từ 3 đến 7 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh hoặc liên kết đôi; trong đó vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) -O-aryl;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} hoặc R^{10b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) hydroxyl, (3) C_{1-6} alkyl và (4) hydroxy C_{1-6} alkyl;

R^{9a} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10a} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) -O- C_{1-6} alkyl;

R^{9b} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10b} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) C_{1-6} alkyl;

R^{12} , R^{13} , R^{14} và R^{15} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) hydroxyl, (3) halogen, (4) C_{1-6} alkyl, (5) -O- C_{1-6} alkyl và (6) CN; trong đó C_{1-6} alkyl hoặc -O- C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O- C_{1-6} alkyl và $NR^{9b}R^{10b}$; hoặc R^{12} có thể tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh với R^5 mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy.

[4] Hợp chất theo [3]:

hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

n là 1;

R^1 là hydro hoặc hydroxyl;

R^2 là metyl mà không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O- C_{1-6} alkyl, -CN và $-NR^{9a}R^{10a}$;

p là 0;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

R¹², R¹³ và R¹⁴ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (3) halogen, và (4) C₁₋₃ alkyl mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bởi hydroxyl;

R¹⁵ là hydro.

[5] Hợp chất mà được chọn từ nhóm dưới đây hoặc muối được dụng của nó,

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,3-diclobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(xycloheptylmetyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,3-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(metoxymetyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-metylen-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-hydroxy-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(metoxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5,8-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,8-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 axit 2-(5-((2,4-diclo-6-metylbenzyl)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
 axit 2-(5-((2-clo-3-(triflometyl)benzyl)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
 (2-amino-2-oxoetyl)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8S*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 8-(aminometyl)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 8-(aminometyl)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 8-(aminometyl)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxiazetidin-1-yl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-
 yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxi-3-metylazetidin-1-
 yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-
 hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-
 carboxamit;
 (5S*,8R*)-8-amino-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8S*)-8-amino-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (3R*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (3S*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-
 carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-
 carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,7S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,7R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 (5S,7R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,6-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-flo-3-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((S)-1-(2,3,4-triclophenyl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,5-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(3-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(5-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((R)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclophenetyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-6-metoxymethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(trifluoromethyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(3,4,5-trifluoromethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(4-cyano-2-fluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(3,4-difluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(3-clo-5-fluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(2-clo-5-fluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(3-clo-5-fluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(4-clo-3-fluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-4-(trifluoromethoxy)methyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(2,3-difluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(2-clo-5-(trifluoromethyl)methyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(4-clo-5-fluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(4-methoxy-2-(trifluoromethyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(3,5-dichloromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-((4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)methyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(morpholinomethyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1S,2R)-2-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(6-clo-2-flo-3-methylmethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(2,6-difluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((S)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-N-((1-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)methyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-N-(3,5-difluoromethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1R,2S)-2-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-fluoromethyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid;

(5S,8S)-N-(2-clo-3-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)cyclopentyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,3-dimethylbutyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-phenoxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4,6-diclo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(5,7-diclochroman-4-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(1-(adamantan-1-yl)ethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-(4-clophenyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)ethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(chroman-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-(4-clophenyl)propyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-morpholino-2-phenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)ethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)cyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-1-(2-clo-4-flophenyl)ethyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((4-(2,4-diclophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-3,5-diflo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-3,5-diflo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

oxit;

(R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-5-flo-8-oxo-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3,8-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-(xyanometyl)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-(xyanometyl)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)thio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-4-metyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfinyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclophenetyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(((4-(2,4-diclophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-metoxo-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-metoxo-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxo)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxo)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxo)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxo)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxo)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxo)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-(2,3-dihydroxypropoxo)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8rac)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8rac)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit và
(5R,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit.

[6] Hợp chất theo mục [5], mà được chọn từ nhóm dưới đây hoặc muối được dựng của nó,
N-(2,3-diclobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
axit 2-(5-((2,4-diclo-6-metylbenzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
axit 2-(5-((2-clo-3-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
(5S*,8S*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
(5S*,8R*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxiazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxi-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (3R*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (3S*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(3-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((R)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-xyano-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,5-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((S)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,3-dimetylbutyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-phenoxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4,6-diclo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(chroman-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-morpholino-2-phenyletyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoil)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-1-oxit;

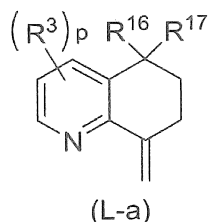
(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-(xyanometyl)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-4-metyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfinyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit; (5S,8S)-5-flo-8-metoxi-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit và

(5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit.

[7] Hợp chất được thể hiện bằng công thức (L-a) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:
{Công thức 3}



trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

tốt hơn là R^3 là (1) hydro;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R^3 là giống hoặc khác nhau;

R^{16} được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) CN và (2) $-CO_2R^{18}$;

R^{17} được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) flo và (2) hydroxyl; hoặc,

R^{16} có thể tạo thành $=O$ với R^{17} ;

R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl.

[7-1]Hợp chất theo mục [7] hoặc muối của nó, trong đó R^{16} tạo thành $=O$ với R^{17} .

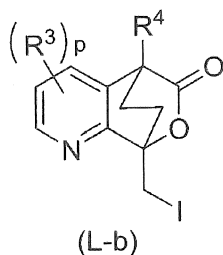
[7-2]Hợp chất theo mục [7] hoặc muối của nó, trong đó R^{17} là flo.

[7-3]Hợp chất theo mục [7-2] hoặc muối của nó, trong đó R^{16} là $-CN$.

[7-4]Hợp chất theo mục [7-2] hoặc muối của nó, trong đó R^{16} là $-CO_2R^{18}$.

[7-5]Hợp chất theo mục [7] hoặc muối của nó, trong đó R^{16} là $-CO_2R^{18}$; R^{17} là hydroxyl.

[8] Hợp chất được thể hiện bằng công thức (L-b) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:
{Công thức 4}



trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

tốt hơn là R^3 là (1) hydro;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R^3 là giống hoặc khác nhau;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen và (3) hydroxyl.

[13] Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó, như được mô tả trong mục bất kỳ từ [1] đến [6], và chất mang được dụng.

[14] Dược phẩm như được đề cập trong mục [13], còn chứa chất có hoạt tính dược lý khác.

[15] Hợp chất như được đề cập trong mục bất kỳ từ [1] đến [6] hoặc muối được dụng của nó để sử dụng trong việc điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn gây ra bởi hoạt tính đối kháng thụ thể P2X7.

[16] Quy trình bào chế dược phẩm, trong đó quy trình này bao gồm bước trộn hợp chất được mô tả trong mục bất kỳ từ [1] đến [6] hoặc muối được dụng của nó và chất mang hoặc tá dược được dụng.

Các ví dụ về các tình trạng bệnh hoặc rối loạn do gây ra bởi hoạt tính thụ thể P2X7 bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở các bệnh liên quan đến P2X7.

Hiệu quả của sáng chế

Các dẫn xuất tetrahydroquinolin theo sáng chế đóng vai trò làm các chất điều biến thụ thể P2X7 và có một số ứng dụng điều trị, cụ thể là trong việc điều trị các bệnh về hệ tự miễn và viêm, các bệnh về hệ thần kinh và miễn dịch thần kinh, các bệnh liên quan đến viêm thần kinh của CNS hoặc các bệnh về tim mạch, các hệ chuyển hóa, dạ dày-ruột và niệu sinh dục. Cụ thể hơn, các dẫn xuất tetrahydroquinolin theo sáng chế là các chất đối kháng thụ thể P2X7 chọn lọc. Trong phần mô tả dưới đây, sáng chế được lấy ví dụ bằng cách tham khảo sự ức chế kênh P2X7 ở dạng thụ thể purinergic.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính đối kháng thụ thể P2X7. Các hợp chất theo sáng chế có thể thể hiện ít độc tố, sự hấp phụ tốt, sự phân bố, độ tan tốt, ít ái lực liên kết protein ngoài thụ thể P2X7, ít sự tương tác thuốc-thuốc, và tính ổn định chuyển hóa tốt.

Cụ thể hơn sáng chế thể hiện các hoạt tính đối kháng P2X7 vượt trội cũng như các đặc tính dược động học vượt trội. Ngoài ra, chúng thể hiện tính chọn lọc đối với kênh P2X7 khi so sánh với các họ P2X khác, đặc biệt là kênh P2X1.

Mô tả chi tiết sáng chế

Như được sử dụng trong bản mô tả này, thuật ngữ "alkyl" là nhóm hoặc một phần

của nhóm như alkoxy hoặc hydroxyalkyl là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc nhánh ở tất cả các dạng chất đồng phân. Thuật ngữ "C₁-C₆ alkyl" là nhóm alkyl, như được định nghĩa nêu trên, chứa ít nhất 1 và nhiều nhất 6 nguyên tử cacbon. Các ví dụ về các nhóm alkyl như vậy bao gồm metyl, etyl, propyl, iso-propyl, n-butyl, iso-butyl, sec-butyl, tert-butyl, n-pentyl, pentan-2-yl, pentan-3-yl, 2-metylbutyl, 3-metylbutan-2-yl, isopentyl, tert-pentyl, neopentyl, n-hexyl, hexan-2-yl, hexan-3-yl, 2-metypentyl, 4-metypentyl, 2-metypentan-3-yl, 4-metypentan-2-yl, 2-etylbutyl, 3-metypentyl, 3-metypentan-2-yl, 3-metypentan-3-yl, 2,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutan-2-yl, 3,3-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutan-2-yl, và 2,2-dimetylbutyl.

Các ví dụ về các nhóm alkoxy như vậy bao gồm metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, iso-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy, n-pentoxy, pentan-2-oxy, pentan-3-oxy, 2-metylbutoxy, 3-metylbutan-2-oxy, isopentoxy, tert-pentoxy, neopentoxy, n-hexoxy, hexan-2-oxy, hexan-3-oxy, 2-metypentoxy, 4-metypentoxy, 2-metypentan-3-oxy, 4-metypentan-2-oxy, 2-etylbutoxy, 3-metypentoxy, 3-metypentan-2-oxy, 3-metypentan-3-oxy, 2,3-dimetylbutoxy, 2,3-dimetylbutan-2-oxy, 3,3-dimetylbutoxy, 3,3-dimetylbutan-2-oxy, và 2,2-dimetylbutoxy.

Thuật ngữ "xycloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là vòng đơn, vòng đôi hoặc vòng ba, nhưng không bị giới hạn bởi các nhóm xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, norbornyl, adamantyl và tương tự.

Thuật ngữ "alkenyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, là gốc hydrocarbon có ít nhất một liên kết đôi, mà có thể trong các cách sắp xếp E hoặc Z, bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi etenyl, propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl và tương tự.

Thuật ngữ "halogen" là flo (-F), clo (-Cl), bromo (-Br) và iodo (-I).

Thuật ngữ "haloalkyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, là gốc alkyl mà được thế bởi (các) nguyên tử halogen như được định nghĩa nêu trên bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi các nhóm flometyl, diflometyl, triflometyl, 2-floetyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, 2,2,2-tricloetyl, 3-flopropyl, 4-flobutyl, clometyl, tricloetyl, iodometyl, bromometyl và tương tự.

Thuật ngữ "heteroxycyl", như được sử dụng trong bản mô tả này, là vòng no có từ 3 đến 16 cạnh mà chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Nhằm các mục đích của sáng chế này, heteroxycyl có thể là hệ vòng đơn vòng, hai vòng hoặc ba vòng, mà có thể bao gồm các hệ vòng ngưng tụ, bắc cầu hoặc spiro. Các ví dụ về các nhóm heteroxycyl như vậy bao gồm azetidiny, 1,4-dioxany, pyrrolidiny, piperidiny, piperaziny, morpholiny, tetrahydrofurany, thiomorpholiny, tetrahydrothienyl, 2-oxo-pyrrolidiny, 2-oxo-piperidiny, 2-oxo-imidazolidiny, 2-oxo-oxazolidiny, quinuclidiny, azabixyclo[3.2.1]octyl, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octyl và các N-oxit của nó và các S-oxit của nó.

Thuật ngữ "aryl", như được sử dụng trong bản mô tả này, là vòng đơn hoặc vòng đôi không no hoặc no một phần có từ 6 đến 15 cạnh mà chỉ bao gồm nguyên tử cacbon. Các ví dụ về aryl như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, phenyl, naphtyl, indanyl,

indenyl, 1,2,3,4-tetrahydronaphtyl, 1,2-dihydronaphtyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, xyclohexenyl, xyclopentenyl, (1S,4S)-bixyclo[2.2.2]oct-2-enyl, và (1R,4S)-bixyclo[2.2.1]hept-2-enyl. Các ví dụ về -O-C₁₋₆ alkylaryl bao gồm benzyloxy.

Thuật ngữ "heteroaryl" như được sử dụng trong bản mô tả này, là vòng không no và no một phần đơn vòng hoặc hai vòng có 5-15 cạnh, tốt hơn là vòng có 6-10 cạnh, mà có thể chứa 1-4 nguyên tử khác loại được chọn từ O, N và S:

Các ví dụ về heteroaryl như vậy bao gồm, nhưng không bị giới hạn bởi, thiophenyl, thiazolyl, isoxazolyl, pyrazolyl, tetrazolyl, furanyl, pyreryl, imidazolyl, oxazolyl, isothiazolyl, triazolyl, thiadiazolyl, pyridyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl, benzofuranyl, benzothiophenyl, benzotriazolyl, indolyl, indazolyl, benzoimidazolyl, pyrolopyridyl, pyrolopyrimidinyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridinyl, furopyridyl, benzoisoxazolyl, imidazopyrazinyl, imidazopyridazinyl, imidazopyrimidinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinazolinyl, phthalazinyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, pyridopyrimidinyl, và các N-oxit của nó và các S-oxit của nó.

R⁵ có thể tạo thành vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh với R⁶ mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; các ví dụ về vòng đôi có 9 đến 10 cạnh như vậy bao gồm 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, 2,3-dihydro-1H-indenyl, chromanyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinyl, indolinyl, thiochromanyl và 2,3-dihydrobenzo[b]thiophenyl.

Các phần tử thế trên các vòng của hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại trên bất kỳ nguyên tử nào mà nó được cho phép về tính chất hoá học.

Thuật ngữ "nhóm bảo vệ", như được sử dụng trong bản mô tả này, nghĩa là nhóm bảo vệ hydroxy hoặc amino mà được chọn từ các nhóm bảo vệ hydroxy hoặc amino cụ thể được mô tả trong tài liệu Protective Groups in Organic Synthesis tái bản lần bốn do T. W. Greene và cộng sự biên tập (John Wiley & Sons, 2006).

Các thuật ngữ "điều trị" và "việc điều trị", như được sử dụng trong bản mô tả này, là việc điều trị để điều trị, giảm đau và phòng ngừa, bao gồm đảo ngược, làm giảm nhẹ, ức chế sự phát triển hoặc phòng ngừa rối loạn hoặc tình trạng bệnh mà thuật ngữ đề cập đến, hoặc một hoặc nhiều triệu chứng của rối loạn hoặc tình trạng bệnh đó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, quán từ "a" hoặc "an" là cả dạng số ít và số nhiều của đối tượng mà nó đề cập đến, trừ khi được chỉ dẫn khác.

Trong một số trường hợp, trong bản mô tả này các ký hiệu được viết theo từ tiếng Anh tương ứng. Ví dụ. các ký hiệu α , β và δ được viết tương ứng là alpha, beta và delta.

Được bao gồm trong phạm vi của "các hợp chất theo sáng chế" là tất cả các muối, solvat, hydrat, các phức chất, các chất đa hình, các dẫn xuất được đánh dấu bằng đồng vị phóng xạ, các chất đồng phân lập thể và các chất đồng phân quang học của các hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể tạo thành các muối cộng axit của chúng. Việc sử dụng trong thuốc sẽ được đánh giá cao nếu các muối của các hợp chất theo sáng chế là được dụng. Các muối được dụng thích hợp là hiển nhiên đối với chuyên gia trong lĩnh vực

và bao gồm các loại được đề cập trong tài liệu J. Pharm. Sci, 66, 1-19, 1977, như các muối cộng axit được tạo thành bởi các axit vô cơ như axit clohydric, bromhydric, sulfuric, nitric hoặc phosphoric; và các axit hữu cơ như axit succinic, maleic, fumaric, axetic, trifloaxetic, propionic, fumaric, xitric, tataric, benzoic, p-toluensulfonic, metansulfonic hoặc naphtalensulfonic. Các hợp chất nhất định theo sáng chế có thể tạo thành các muối cộng axit với một hoặc nhiều đương lượng axit. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các dạng hợp thức và phi thức. Ngoài ra, các hợp chất nhất định chứa nhóm chức có tính axit carboxy có thể được phân tách ở dạng muối vô cơ của chúng mà trong đó ion đối có thể được chọn từ natri, kali, lithi, canxi, magie và tương tự, cũng như từ các bazơ hữu cơ.

Các hợp chất theo sáng chế và các muối của chúng có thể được điều chế ở dạng tinh thể hoặc phi tinh thể và, nếu ở dạng tinh thể thì tùy ý có thể là dạng hydrat hoặc solvat. Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó các hydrat hoặc solvat theo hệ số tỷ lệ cũng như các hợp chất chứa hàm lượng thay đổi của nước và/hoặc dung môi.

Các muối và các solvat có các ion đối không được dùng hoặc các dung môi kết hợp trong phạm vi của sáng chế, ví dụ, để sử dụng làm các chất trung gian trong việc điều chế các hợp chất khác theo sáng chế và các muối được dùng của chúng.

Trong một số hợp chất nhất định theo sáng chế, có một số nguyên tử cacbon bất đối. Trong các trường hợp như vậy, các hợp chất theo sáng chế tồn tại ở dạng các chất đồng phân lập thể. Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân quang học như các dạng chất đồng phân lập thể của các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối hình, các chất đồng phân phi đối hình và các hỗn hợp của chúng, như raxemat. Các dạng chất đồng phân lập thể khác nhau có thể là dạng được tách hoặc phân giải từ loại kia bằng các phương pháp thông thường hoặc bất kỳ chất đồng phân nào được đưa ra có thể thu được bằng các tổng hợp chọn lọc lập thể hoặc không đối xứng thông thường.

Một số hợp chất nhất định trong bản mô tả này có thể tồn tại ở các dạng chất đồng phân và cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả các dạng chất đồng phân như vậy.

Sáng chế cũng bao gồm các hợp chất được dán nhãn đồng vị, mà là giống với các loại được đề cập trong bản mô tả này, tuy nhiên thực tế là một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng khác với khối lượng nguyên tử hoặc chỉ số khối lượng thường được thấy trong tự nhiên. Các ví dụ về các chất đồng vị mà có thể được kết hợp trong các hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, phospho, flo, iot, và clo, như ^3H , ^{11}C , ^{14}C , ^{18}F , ^{123}I và ^{125}I . Các hợp chất theo sáng chế mà chứa các chất đồng vị nêu trên và/hoặc các chất đồng vị khác của các nguyên tử khác nằm trong phạm vi của sáng chế. Các hợp chất được dán nhãn đồng vị theo sáng chế, ví dụ các loại mà trong đó các chất đồng vị phóng xạ như ^3H , ^{14}C được kết hợp, là hữu ích trong thuốc và/hoặc các thử nghiệm phân bố mô chất nền. Các chất đồng vị được triti hóa tức là ^3H , và cacbon-14 tức là ^{14}C , là đặc biệt tốt hơn cho việc dễ điều chế và phát hiện. Các chất đồng vị ^{11}C và ^{18}F là đặc biệt hữu ích trong PET (máy chụp cắt lớp bằng bức xạ positron), và các chất đồng vị ^{125}I là đặc biệt hữu ích trong SPECT

(chụp cắt lớp bằng bức xạ đơn photon), tất cả là hữu ích về chụp ảnh não. Hơn nữa, việc thế bằng các chất đồng vị nặng hơn như đơ te ri, tức là ^2H , có thể thu được các lợi thế điều trị nhất định bất nguồn từ tính ổn định chuyển hóa tốt hơn, ví dụ chu kỳ bán rã in vivo được làm tăng hoặc các yêu cầu về liều dùng được làm giảm và, do đó có thể được ưu tiên trong một số trường hợp. Các hợp chất được dán nhãn đồng vị theo sáng chế có thể được điều chế thông thường bằng cách thực hiện các quy trình được bộc lộ trong các sơ đồ và/hoặc trong các ví dụ/các chất trung gian dưới đây, sau đó thế chất phản ứng được dán nhãn đồng vị sẵn có thay vì chất phản ứng được dán nhãn không phải đồng vị.

Tiềm năng và hiệu quả của các hợp chất theo sáng chế đối với P2X7 có thể được xác định bằng thử nghiệm dòng canxi được thực hiện trên thụ thể được nhân dòng vô tính người được mô tả trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế thể hiện hoạt tính đối kháng ở thụ thể P2X7, sử dụng thử nghiệm chức năng được mô tả trong bản mô tả này.

Các hợp chất theo sáng chế và các muối được dụng của chúng vì vậy để sử dụng trong việc điều trị các tình trạng bệnh hoặc các rối loạn mà có trung gian qua thụ thể P2X7. Trong các hợp chất theo sáng chế cụ thể và các muối được dụng của chúng để sử dụng trong việc điều trị các bệnh, các hội chứng, và các rối loạn, cụ thể là để điều trị các bệnh về hệ tự miễn và viêm; các bệnh về hệ thần kinh và miễn dịch thần kinh; các bệnh có và không liên quan đến bệnh viêm thần kinh của CNS; các bệnh về tim mạch, các hệ chuyển hóa, dạ dày-ruột và niệu sinh dục; các rối loạn xương, các bệnh liên quan đến chức năng kích thích bài tiết của các tuyến ngoại tiết và các bệnh như bệnh tăng nhãn áp, viêm thận tiểu cầu, bệnh Chaga, bệnh nhiễm khuẩn chlamydia, u nguyên bào thần kinh, bệnh lao, bệnh thận đa nang, ung thư, và mụn trứng cá.

Các ví dụ về các bệnh về hệ tự miễn và viêm bao gồm viêm khớp dạng thấp, thoái hóa khớp, viêm bàng quang kẽ, bệnh vẩy nến, sốt nhiễm trùng huyết, nhiễm khuẩn, viêm da dị ứng, chứng xơ hóa phổi vô căn, viêm mũi dị ứng, bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính, tăng phản ứng đường thở và hen suyễn. Các ví dụ về hen suyễn bao gồm hen suyễn do dị ứng, hen suyễn từ nhẹ đến trầm trọng, và hen suyễn kháng steroid.

Các ví dụ về các bệnh về hệ thần kinh và miễn dịch thần kinh bao gồm đau cấp tính và mãn tính. Các ví dụ về chứng đau cấp tính và mãn tính bao gồm chứng đau thần kinh, đau do viêm, chứng đau nửa đầu, đau tự phát. Các ví dụ về chứng đau tự phát bao gồm đau do opioid, bệnh thần kinh do đái tháo đường, đau dây thần kinh sau zona, đau lưng dưới, đau thần kinh do hóa học trị liệu, bệnh đau nhức toàn thân.

Các ví dụ về các bệnh có và không liên quan đến bệnh viêm thần kinh của CNS bao gồm nhận thức, các rối loạn giấc ngủ, đa xơ cứng, co giật động kinh, bệnh Parkinson, tâm thần phân liệt, bệnh Alzheimer, bệnh Huntington, xơ cứng teo cơ một bên, tự kỷ, tổn thương tủy sống và chứng thiếu máu não cục bộ/tổn thương não do chấn thương, các rối loạn do stress, và các rối loạn tâm trạng. Các ví dụ về các rối loạn tâm trạng bao gồm hội chứng trầm cảm, rối loạn trầm cảm, trầm cảm do kháng thuốc, rối loạn lưỡng cực, trầm cảm theo mùa, trầm cảm sau sinh, trầm cảm vui buồn thất thường, trầm cảm lưỡng cực, trầm cảm do lo âu và lo âu. Các ví dụ về sự lo âu bao gồm hội chứng sợ xã hội, rối loạn

stress sau sang chấn, chứng ám ảnh sợ hãi, chứng ám ảnh sợ xã hội, chứng hoảng sợ cá biệt, rối loạn do hoảng loạn, rối loạn ám ảnh cưỡng chế, rối loạn stress cấp tính, rối loạn lo âu chia ly, và rối loạn lo âu toàn thể.

Các ví dụ về các bệnh về tim mạch, các hệ chuyển hóa, dạ dày-ruột và niệu sinh dục bao gồm các bệnh tiểu đường, các bệnh đái tháo đường, huyết khối, bệnh ruột kích thích, hội chứng ruột kích thích, bệnh Crohn, các bệnh tim mạch (như cao huyết áp, nhồi máu cơ tim, bệnh tim do thiếu máu cục bộ, chứng thiếu máu cục bộ), tắc nghẽn niệu quản, triệu chứng đường tiểu dưới, rối loạn đường tiểu dưới như són tiểu, và bệnh sau khi cấy ghép tim.

Các ví dụ về chứng đau thần kinh bao gồm do bệnh, hội chứng, tình trạng bệnh, rối loạn hoặc trạng thái đau bao gồm do ung thư, các rối loạn thần kinh, phẫu thuật thần kinh ngoại vi và cột sống, u não, tổn thương não do chấn thương (TBI), chấn thương tủy sống, hội chứng đau mãn tính, rối loạn gây đau cơ và khớp, hội chứng mệt mỏi kinh niên, đau dây thần kinh (đau dây thần kinh số V, đau dây thần kinh số IX, đau thần kinh sau zona và chứng hỏa thông), bệnh luput, bệnh sarcoid, biến chứng viêm dây thần kinh ngoại biên, biến chứng viêm dây thần kinh ngoại biên hai bên, bệnh thần kinh đái tháo đường, đau tổn thương trung tâm thần kinh, bệnh thần kinh liên quan đến tổn thương tủy sống, đột quỵ, xơ cứng teo cơ một bên (ALS), bệnh Parkinson, chứng đa xơ cứng, đau thần kinh tọa, chứng đau dây thần kinh do khớp xương hàm dưới, viêm dây thần kinh ngoại vi, viêm đa thần kinh, đau chân răng, đau chi ảo, gãy xương, đau do dây thần kinh vùng miệng, chứng đau Charcot, hội chứng đau vùng phức tạp I và II (CRPS I/II), bệnh rễ thần kinh, hội chứng Guillain-Barre, chứng đau đuôi dị cảm, hội chứng bỏng miệng, viêm thần kinh thị giác, viêm dây thần kinh do sốt, viêm dây thần kinh vận động, viêm đoạn dây thần kinh, viêm dây thần kinh Gombault, viêm nơ ron, chứng đau dây thần kinh cổ- cánh tay, chứng đau dây thần kinh sọ, chứng đau dây thần kinh đầu gối, chứng đau dây thần kinh lưỡi- hầu, chứng đau dây thần kinh migren, đau dây thần kinh tự phát, đau dây thần kinh liên sườn, đau dây thần kinh tuyến vú, đau dây thần kinh Morton, đau dây thần kinh mũi- mi, đau dây thần kinh chẩm, bệnh dây thần kinh đỏ và đau, bệnh đau dây thần kinh Sluder, bệnh đau dây thần kinh xương bướm vòm miệng, bệnh đau dây thần kinh ở mắt, đau âm hộ hoặc đau dây thần kinh vidius.

Các hoạt tính đối kháng của hợp chất theo sáng chế kháng lại P2X7 và các họ P2X khác có thể được xác nhận trong các phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, các hoạt tính đối kháng của các hợp chất theo sáng chế được xác nhận trong thử nghiệm dòng Ca^{2+} và thử nghiệm điện sinh lý học.

Các hoạt tính của hợp chất theo sáng chế cho mỗi bệnh, hội chứng và rối loạn được mô tả nêu trên có thể được xác nhận trong mẫu thích hợp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Ví dụ, các hoạt tính của các hợp chất theo sáng chế đối với chứng đau được xác nhận trong các mẫu động vật gặm nhấm mắc chứng đau.

“Việc điều trị” như được sử dụng trong bản mô tả này được hiểu là bao gồm việc phòng ngừa cũng như việc làm giảm các triệu chứng xác định được mô tả nêu trên.

Dược phẩm theo sáng chế, mà có thể được điều chế bằng cách trộn lẫn, một cách thích hợp ở nhiệt độ môi trường và áp suất khí quyển, thường được làm thích hợp để dùng qua đường miệng, ngoài đường tiêu hóa hoặc đường trực tràng và, như vậy có thể ở dạng viên nén, viên nang, các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng, bột, hạt, viên hình thoi, bột hoàn nguyên, các dung dịch tiêm được hoặc pha được hoặc hỗn dịch hoặc thuốc đạn. Các chế phẩm dùng qua đường miệng thường được ưu tiên. Các viên nén và viên nang để dùng qua đường miệng có thể là dạng liều dùng theo đơn vị, và có thể chứa các tá dược thông thường như các chất liên kết (như tinh bột ngô được hồ hóa sơ bộ, polyvinylpyrrolidon hoặc hydroxypropyl methylxenluloza); các chất độn (như lactoza, xenluloza vi tinh thể hoặc canxi hydro phosphat); các chất bôi trơn được nén (như magie stearat, bột tan cơ hoặc oxit silic); các chất gây rã (như tinh bột khoai tây hoặc tinh bột natri glycolat); và các chất làm ướt được dùng (như natri lauryl sulphat). Các viên nén có thể được bao theo các phương pháp đã biết trong thực tiễn ngành dược.

Các chế phẩm lỏng dùng qua đường miệng có thể ở dạng, ví dụ dạng nước hoặc hỗn dịch dầu, các dung dịch, nhũ tương, xi rô hoặc cốm ngọt, hoặc có thể ở dạng sản phẩm khô để hoàn nguyên trong nước hoặc tá dược thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng như vậy có thể chứa các chất phụ gia thông thường như các chất tạo hỗn dịch (như xi rô sorbitol, các dẫn xuất xenluloza hoặc các chất béo hydro hóa ăn được), các chất nhũ tương (như lexithin hoặc acacia), các dung môi không chứa nước (mà có thể chứa dầu ăn được như dầu hạnh nhân, este dầu, rượu etyl hoặc các dầu thực vật được cất phân đoạn), các chất bảo quản (như metyl hoặc propyl-p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic), và, nếu muốn, các chất tạo hương vị hoặc chất tạo màu thông thường, các muối đệm và các chất tạo ngọt nếu thích hợp. Các chế phẩm để dùng qua đường miệng có thể được phối chế một cách thích hợp để tạo ra sự giải phóng có kiểm soát hợp chất hoạt tính hoặc muối được dùng của nó.

Để dùng ngoài đường tiêu hóa, các dạng liều dùng đơn vị lỏng được điều chế sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó và chất dẫn thuốc khử trùng. Các chế phẩm để tiêm có thể có mặt ở dạng liều dùng đơn vị như ống thuốc tiêm hoặc dạng đa liều sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dùng của nó và chất dẫn thuốc khử trùng, tùy ý thêm chất bảo quản. Các chế phẩm có thể có dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc nhũ tương trong chất dẫn thuốc dạng dầu hoặc nước, và có thể chứa các chất phối chế như các chất tạo hỗn dịch, làm ổn định và/hoặc phân tán. Ngoài ra, thành phần hoạt tính có thể ở dạng bột để hoàn nguyên với chất dẫn thuốc thích hợp trước khi sử dụng, như nước không pyrogen khử trùng. Hợp chất, phụ thuộc vào chất dẫn thuốc và nồng độ được sử dụng, có thể hoặc là được tạo hỗn dịch hoặc là được hòa tan trong chất dẫn thuốc. Trong điều chế các dung dịch, hợp chất có thể được hòa tan để tiêm và dịch lọc được khử trùng trước khi nạp vào trong lọ hoặc ống thuốc tiêm thích hợp và gắn kín. Theo cách thuận lợi, các tá dược như thuốc gây tê cục bộ, các chất bảo quản và chất đệm được hòa tan trong chất dẫn thuốc. Để tăng tính ổn định, chế phẩm có thể được làm đông lạnh sau khi nạp vào lọ và nước được loại bỏ trong chân không. Các hỗn dịch dùng ngoài đường tiêu hóa được

điều chế về cơ bản theo cùng cách thức, ngoại trừ là hợp chất được tạo hỗn dịch trong chất dẫn thuốc thay vì được hòa tan, và việc khử trùng không được hoàn thành bằng cách lọc. Hợp chất có thể được khử trùng bằng sự tiếp xúc với etylen oxit trước khi được tạo hỗn dịch trong chất dẫn thuốc khử trùng. Theo cách thuận lợi, chất hoạt động bề mặt hoặc chất làm ướt được bao gồm trong chế phẩm để tăng sự phân bố hợp chất một cách đồng đều.

Thuốc xức ngoài da có thể được phối chế với chất nền chứa nước hoặc dầu và thông thường sẽ chứa một hoặc nhiều chất nhũ hóa, chất làm ổn định, chất phân tán, chất tạo hỗn dịch, chất làm đặc, hoặc chất tạo màu. Thuốc nhỏ có thể được phối chế với chất nền chứa nước hoặc không chứa nước cũng chứa một hoặc nhiều chất phân tán, chất làm ổn định, chất hòa tan hoặc chất tạo hỗn dịch. Chúng cũng có thể chứa chất bảo quản.

Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng của chúng cũng có thể được phối chế trong các chế phẩm dùng trong trực tràng như thuốc đạn hoặc dụng cụ thụt đường tiêu, ví dụ chứa chất nền thuốc đạn thông thường như bơ ca cao hoặc glyxerit khác.

Các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng cũng có thể được phối chế thành các chế phẩm dự trữ. Các chế phẩm hoạt tính dài như vậy có thể được sử dụng bằng cách cấy ghép (ví dụ dưới da hoặc trong cơ) hoặc bằng cách tiêm vào cơ. Như vậy, ví dụ, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng có thể được phối chế với các vật liệu polyme hoặc kỵ nước thích hợp (ví dụ nhũ tương trong dầu dược dụng) hoặc nhựa trao đổi ion, hoặc ở dạng các dẫn xuất tan chậm, ví dụ, ở dạng muối tan chậm.

Để dùng qua đường mũi, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng của chúng có thể được phối chế ở dạng các dung dịch để dùng qua thiết bị liều dùng được đo hoặc đơn nhất hoặc ngoài ra ở dạng hỗn hợp bột với chất mang thích hợp để dùng sử dụng thiết bị vận chuyển thích hợp. Như vậy, các hợp chất theo sáng chế hoặc các muối dược dụng của nó có thể được phối chế để dùng qua đường miệng, trong miệng, ngoài đường tiêu hóa, tại chỗ (bao gồm dùng cho mắt và mũi), dùng dự trữ hoặc trong trực tràng hoặc ở dạng thích hợp để dùng bằng cách xông hít hoặc bơm vào (hoặc qua miệng hoặc qua mũi). Các hợp chất theo sáng chế và các muối dược dụng của nó có thể được phối chế để dùng tại chỗ ở dạng thuốc mỡ, kem, gel, thuốc xức, thuốc đạn phụ khoa, sol khí hoặc thuốc nhỏ (như thuốc nhỏ mắt, tai hoặc mũi). Thuốc mỡ và kem ví dụ có thể được phối chế với chất nền nước hoặc dầu với sự bổ sung các chất làm đặc và/hoặc chất tạo gel thích hợp. Thuốc mỡ để dùng cho mắt có thể được sản xuất theo cách khử trùng sử dụng các thành phần được khử trùng.

Chất đối kháng P2X7 có thể được kết hợp một cách hữu ích với hợp chất hoạt tính dược lý khác, hoặc hai hoặc nhiều hợp chất hoạt tính dược lý khác, cụ thể là trong việc điều trị các bệnh viêm, chứng đau và các bệnh hoặc rối loạn niệu đạo. Ví dụ, chất đối kháng P2X7, cụ thể là hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng hoặc solvat của nó, như được định nghĩa nêu trên, có thể được sử dụng đồng thời, tuần tự hoặc riêng lẻ kết hợp với một hoặc nhiều chất.

Các hỗn hợp như vậy tạo ra các lợi ích quan trọng, bao gồm hoạt tính hợp lực trong điều trị.

Chế phẩm có thể chứa từ 0,1% đến 99% trọng lượng, tốt hơn là từ 10% đến 60% trọng lượng, của vật liệu hoạt tính, phụ thuộc vào phương pháp sử dụng. Liều dùng của hợp chất được sử dụng trong việc điều trị các rối loạn nêu trên có thể thay đổi theo cách thông thường với tính nghiêm trọng của rối loạn, trọng lượng của người mắc, và các yếu tố tương tự khác.

Lượng có hiệu quả điều trị của hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa nó bao gồm khoảng liều dùng từ khoảng 0,05mg đến khoảng 3000mg, cụ thể là từ khoảng 1mg đến khoảng 1000mg hoặc cụ thể hơn là từ khoảng 10mg đến khoảng 500mg thành phần hoạt tính trong chế độ một lần mỗi ngày hoặc hơn một lần mỗi ngày, ví dụ hai, ba hoặc bốn lần một ngày cho người trung bình (70kg); mặc dù là hiển nhiên đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực là lượng có hiệu quả điều trị các hợp chất hoạt tính theo sáng chế có thể thay đổi cũng như tùy thuộc các bệnh, các hội chứng, tình trạng bệnh và các rối loạn đang được điều trị.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm tốt hơn là được cung cấp ở dạng viên nén chứa khoảng 0,01, khoảng 0,1, khoảng 1, khoảng 10, khoảng 50, khoảng 100, khoảng 150, khoảng 200, khoảng 250, và khoảng 500 miligam hợp chất theo sáng chế ở dạng thành phần hoạt tính.

Theo một cách thuận lợi, hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở liều dùng đơn hàng ngày, hoặc tổng liều dùng hàng ngày có thể được sử dụng theo các liều dùng được chia thành hai, ba hoặc bốn lần hàng ngày.

Các liều dùng tối ưu của hợp chất theo sáng chế được sử dụng có thể được xác định trước và có thể thay đổi theo hợp chất cụ thể được sử dụng, chế độ dùng, độ mạnh của chế phẩm, và tiến triển của bệnh, triệu chứng, tình trạng, hoặc rối loạn. Ngoài ra, các yếu tố liên quan đến đối tượng cụ thể được điều trị, bao gồm tuổi, trọng lượng, chế độ ăn và thời gian sử dụng của đối tượng sẽ dẫn đến nhu cầu điều chỉnh liều dùng để cải thiện mức độ điều trị thích hợp.

Như vậy các liều dùng nêu trên là ví dụ cho trường hợp trung bình. Có thể có các ví dụ riêng trong đó các khoảng liều dùng cao hơn hoặc thấp hơn là tốt hơn một cách tất yếu, và chúng vẫn nằm trong phạm vi của sáng chế này.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng trong bất kỳ một trong các chế phẩm nêu trên và các chế độ liều dùng hoặc bằng loại chế phẩm đó và các chế độ liều dùng được xác định trong lĩnh vực kỹ thuật bất cứ khi nào cần sử dụng hợp chất theo sáng chế cho đối tượng cần điều trị.

Sự tổng hợp chung

Để thuận tiện cho việc sử dụng, các từ viết tắt dưới đây được sử dụng với ý nghĩa như sau:

AcOH:	axit axetic
AIBN:	2,2'-azobis(isobutyronitril)
BINAP:	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl

BzATP:	2'(3')-O-(4-benzoylbenzoyl)adenosin-5'-triphosphat
DAST	N,N-diethylamino lưu huỳnh triflorua
d.e.:	độ trội của chất đồng phân lập thể
Deoxo-Fluor(nhãn hiệu):	bis(2-metoxyletyl)amino lưu huỳnh triflorua
Dess-Martin periodinan:	1,1,1-triaxetoxyl-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3(1H)-on
DMF:	N,N-dimetylformamit
DMSO:	dimetylsulfoxit
DMT-MM:	4-(4,6-Dimetoxyl-1,3,5-triazin-2-yl)-4-metylmorpholin Clorua
e.e.:	độ trội của chất đối quang
EtOAc:	etyl axetat
EtOH:	etanol
ESI:	ion hóa tia điện
Ex:	(các) ví dụ
h:	(các) giờ
HTBU:	N,N,N',N'-tetrametyl-O-(1H-benzotriazol-1-yl)uronit hexaflophosphat
HPLC:	sắc ký lỏng hiệu năng cao
(M)Hz:	(mega)hertz
IM:	(các) chất trung gian
LHMDS:	lithi hexametyldisilazit
mCPBA:	axit m-cloperbenzoic
MeCN:	axetonitril
MeOH:	metanol
min:	(các) phút
MS:	phổ khối
n-Bu ₃ P:	tri-n-butylphosphin
NIS:	N-iodosuccinimit
NMP:	N-metyl-2-pyrrolidinon
NMR:	cộng hưởng từ hạt nhân
NaBH ₄ :	natri tetrahydroborat
NaH:	natri hydrit
NaHMDS:	natri hexametyldisilazit
NBS:	N-bromosuccinimit
NFSI:	N-flo-N-(phenylsulfonyl)benzenesulfonamit
NMO:	oxit N-metylmorpholin
gel NH:	silica gel liên kết amino
Pd-C:	paladi trên cacbon
RuCl(p-xymen)[(S,S)-Ts-DPEN]:	
[(S,S)-N-(2-amino-1,2-diphenyletyl)-p-toluensulfonamit]clo(p-xymen)ruteni(II)	
RuCl(p-xymen)[(R,R)-Ts-DPEN]:	[(R,R)-N-(2-amino-1,2-diphenyletyl)-p-toluensulfonamit]clo(p-xymen)ruteni(II)

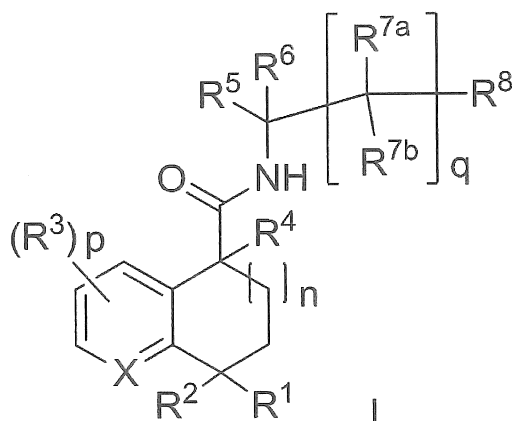
SCX:	nhựa trao đổi siêu cation
TBAF	tetrabutylamoni florua
T ₃ P(nhãn hiệu):	propylphosphonic anhydrit
TBS:	tert-butyldimetylsilyl
TBSCl:	tert-butyldimetylsilyl clorua
TEMPO:	2,2,6,6-tetrametylpiperidin N-oxit
TFA:	axit trifloaxetic
THF:	tetrahydrofuran
TLC:	sắc ký lớp mỏng
TMAD:	1,1'-azobis(N,N-dimetylformamit)
TMSCl:	trimetylsilyl clorua
Chất phản ứng Togni:	1-triflometyl-3,3-dimetyl-1,2-benziodoxol
tR:	thời gian duy trì
UV:	tia cực tím
Xantphos	4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten

Các hợp chất được mô tả trong bản mô tả này được điều chế sử dụng các kỹ thuật đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực qua các trình tự phản ứng được mô tả trong các sơ đồ 1-18 cũng như các phương pháp khác. Hơn nữa, trong các sơ đồ dưới đây, khi mà các axit, bazơ, chất phản ứng, chất ghép cặp, dung môi, v.v. được đề cập, chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng các axit, bazơ, chất phản ứng, chất ghép cặp, dung môi, v.v. khác có thể được sử dụng và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Sử dụng “các nhóm bảo vệ” (PG) là đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật (ví dụ xem tài liệu "Protective Groups in Organic Synthesis tái bản lần bốn do T. W. Greene và các cộng sự biên tập (John Wiley & Sons, 2006)". Nhằm các mục đích thảo luận, giả định rằng các nhóm bảo vệ là cần thiết theo cách thích hợp.

Tất cả các vật liệu ban đầu trong các quy trình tổng hợp chung dưới đây là có bán sẵn hoặc thu được bằng các phương pháp thông thường đã biết đối với chuyên gia trong lĩnh vực.

Tất cả các dẫn xuất 5,6,7,8-tetrahydroquinolin và 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin có công thức I có thể được điều chế bằng các quy trình được mô tả trong các phương pháp chung được thể hiện dưới đây hoặc bằng các phương pháp cụ thể được mô tả trong phần Ví dụ và phần điều chế hoặc bằng các cải biến thông thường của chúng. Sáng chế còn bao gồm bất kỳ một hoặc nhiều quy trình để điều chế các hợp chất có công thức I, ngoài bất kỳ chất trung gian mới nào được sử dụng trong bản mô tả này.
{Công thức 5}

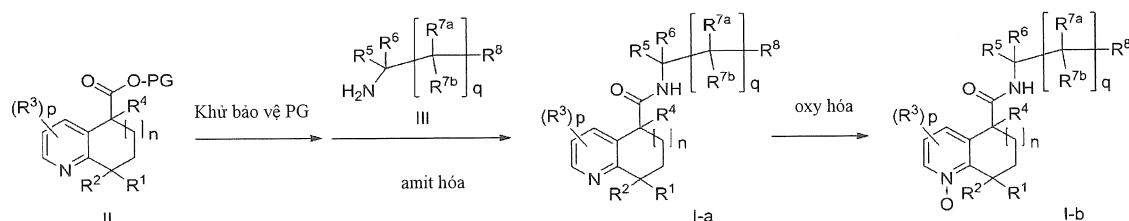


Trong các phương pháp chung dưới đây, X, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên cho các dẫn xuất 5,6,7,8-tetrahydroquinolin và 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin có công thức I trừ khi được thể hiện khác.

Các quy trình tổng hợp chi tiết việc điều chế các hợp chất có công thức I theo trình tự được thể hiện trong các sơ đồ phản ứng dưới đây. Thuật ngữ "amit hóa" được sử dụng trong bản mô tả này, và nó nghĩa là sự ghép cặp axit carboxylic với amin sử dụng chất ghép cặp như HBTU, DMT-MM, và T₃P (nhãn hiệu) trong dung môi trơ như DMF và diclometan với sự có mặt của bazơ như trialkylamin ở nhiệt độ từ 0 đến 50°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I (Sơ đồ 1) mong muốn. X là N (II và I-a), X là N-oxit (I-b), PG là nhóm bảo vệ carboxyl, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{Công thức 6}



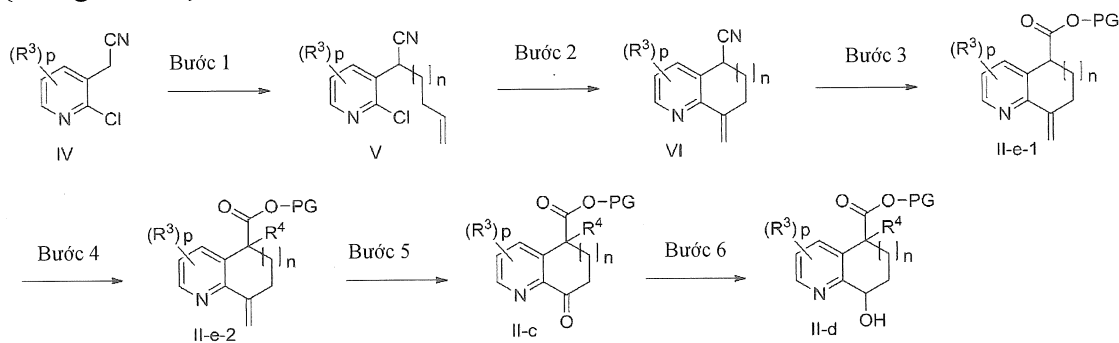
Sơ đồ 1

Các hợp chất có công thức I-a có thể được điều chế bằng cách khử bảo vệ nhóm bảo vệ carboxyl của các hợp chất có công thức II và sau đó là sự amit hóa giữa các hợp chất có công thức III. PG cụ thể bao gồm nhưng không giới hạn ở methyl, ethyl, t-butyl. Các phương pháp khử bảo vệ PG cụ thể được mô tả trong tài liệu tham khảo nêu trên [Protective Groups in Organic Synthesis tái bản lần bốn]. Phương pháp amit dưới đây được mô tả như nêu trên. Các hợp chất có công thức II có thể được điều chế như được mô tả trong phần thử nghiệm dưới đây. Các hợp chất có công thức I-b có thể được điều chế bằng cách oxy hóa các hợp chất có công thức I-a với chất phản ứng oxy hóa như mCPBA trong dung môi như hydrocarbon được halogen hóa ở nhiệt độ từ -10 đến 40 °C.

Các hợp chất có công thức II sử dụng để tổng hợp các hợp chất theo sáng chế được điều chế như được mô tả trong các sơ đồ 2, 3, và 4. R³, R⁴, p, n, và PG là như được định

nghĩa nêu trên. Các hợp chất có công thức II có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức IV bằng các bước dưới đây; alkenylalkyl hóa Bước 1), phản ứng trong phân tử Heck (Bước 2), rượu phân (Bước 3), bổ sung ái nhân (Bước 4), phân cắt bằng oxy hóa (Bước 5), và khử (Bước 6).

{ Công thức 7 }

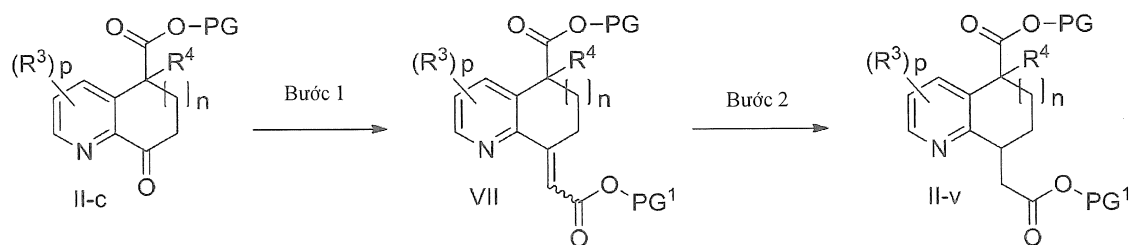


Sơ đồ 2

Các hợp chất có công thức V có thể được điều chế bằng sự alkyl hóa của các hợp chất có công thức IV với chất phản ứng alkyl hóa như alkenylalkyl halogenua với sự có mặt của bazơ như NaHMDS trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -100 đến -60°C (Bước 1). Các hợp chất có công thức VI có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức V bằng phản ứng nội phân tử Heck mà được thực hiện với chất xúc tác paladi và bazơ như Pd(Ac)₂ và triethylamin với sự có mặt của phối tử phosphin như BINAP, Xantpho trong dung môi thích hợp như MeCN ở nhiệt độ 50- đến 150°C (Bước 2). Các hợp chất có công thức II-e-1 có thể được điều chế bằng sự rượu phân của các hợp chất có công thức VI với các axit như TMSCl, HCl trong rượu thích hợp (nước) như MeOH ở nhiệt độ 50- đến 100 °C (Bước 3). Các hợp chất có công thức II-e-2 có thể được điều chế bằng sự bổ sung ái nhân các hợp chất có công thức II-e-1 với chất có ái lực như điện tử như chất phản ứng NFSI hoặc Togni với sự có mặt của bazơ như NaHMDS trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -100 đến -60°C (Bước 4). Các hợp chất có công thức II-c có thể được điều chế bằng phản ứng phân tách bằng oxy hóa của các hợp chất có công thức II-e-2 với chất phản ứng oxy hóa như ozon và việc xử lý dưới đây với chất khử như dimethylsulfite hoặc triphenylphosphin trong dung môi thích hợp như rượu và/hoặc hydrocarbon được halogen hóa ở nhiệt độ -80 đến -40°C (Bước 5). Các hợp chất có công thức II-d có thể được điều chế bằng sự khử các hợp chất có công thức II-c bằng chất phản ứng khử như NaBH₄ trong dung môi thích hợp như MeOH, THF ở nhiệt độ -10 đến 70°C. Phương pháp thay thế để điều chế các hợp chất có công thức II-d từ II-c bằng sự hydro hóa dịch chuyển với chất cho hydro như axit formic với sự có mặt của chất xúc tác kim loại như RuCl(p-xymen)[Ts-DPEN] và bazơ như triethylamin trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ -10 đến 70°C (Bước 6). Các chất đồng phân lập thể có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc TLC điều chế. Trong sơ đồ 2, phản ứng ở Bước 4 có thể được bỏ qua để thu được các hợp chất có công thức II-c và II-d, mà là hydro ở dạng R⁴.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất mong muốn có công thức II-v (Sơ đồ 3). Các hợp chất có công thức II-v có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức II-c bằng các bước dưới đây; phản ứng Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) (Bước 1), và hydro hóa (Bước 2).

{ Công thức 8 }

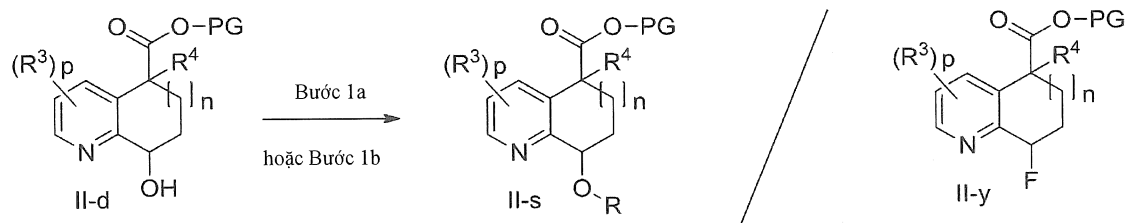


Sơ đồ 3

Phản ứng HWE được thực hiện để điều chế các hợp chất có công thức VII, các hợp chất có công thức II-c được xử lý với trialkyl phosphono axetat như t-butyl dimethylphosphonoaxetat với sự có mặt của bazơ trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -40 đến 50°C (Bước 1). Các hợp chất có công thức II-v có thể được điều chế bằng sự hydro hóa của các hợp chất có công thức VII với hydro với sự có mặt của chất xúc tác kim loại như platin oxit, paladi trong dung môi thích hợp như rượu ở nhiệt độ 0 đến 40°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức II-s và II-y mong muốn (Sơ đồ 4).

{ Công thức 9 }



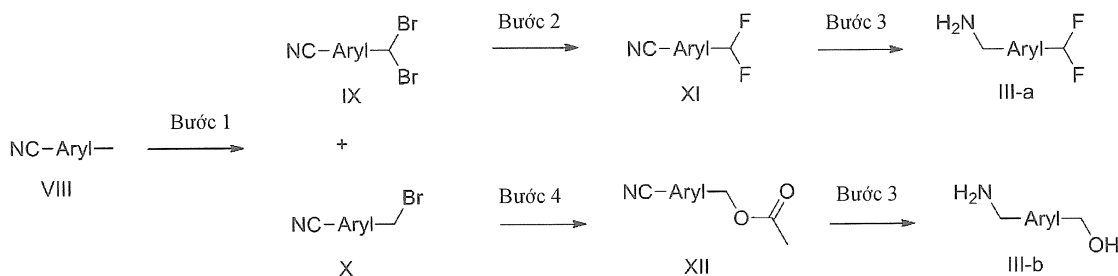
Sơ đồ 4

Các hợp chất có công thức II-s có thể được điều chế bằng sự alkyl hóa của các hợp chất có công thức II-d với chất phản ứng alkyl hóa như alkylhalogenua, alkenylalkyl halogenua với sự có mặt của bazơ, và/hoặc chất phụ gia như bạc(I)oxit trong dung môi thích hợp như THF, NMP ở nhiệt độ -10 đến 100°C (Bước 1a). Các hợp chất có công thức II-y có thể được điều chế bằng sự flo hóa khử oxy các hợp chất có công thức II-d bằng chất phản ứng flo hóa khử oxy như DAST, Deoxo-Fluor(nhãn hiệu) trong dung môi thích hợp như hydrocarbon được halogen hóa, ete ở nhiệt độ -50 đến 20°C (Bước 1b).

Các hợp chất có công thức III, nếu không có bán sẵn, có thể được điều chế bằng các quy trình đã biết hoặc các quy trình dưới đây được sơ lược trong Sơ đồ 5. R⁵ và R⁶ là hydro, q là 0, R⁸ là aryl. Các hợp chất có công thức III-a có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức VIII bằng các bước dưới đây; brom hóa (Bước 1), flo hóa (Bước 2), và

khử (Bước 3). Các hợp chất có công thức III-b có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức VIII bằng các bước dưới đây; brom hóa (Bước 1), thế ái nhân (Bước 4), và khử (Bước 3).

{ Công thức 10 }

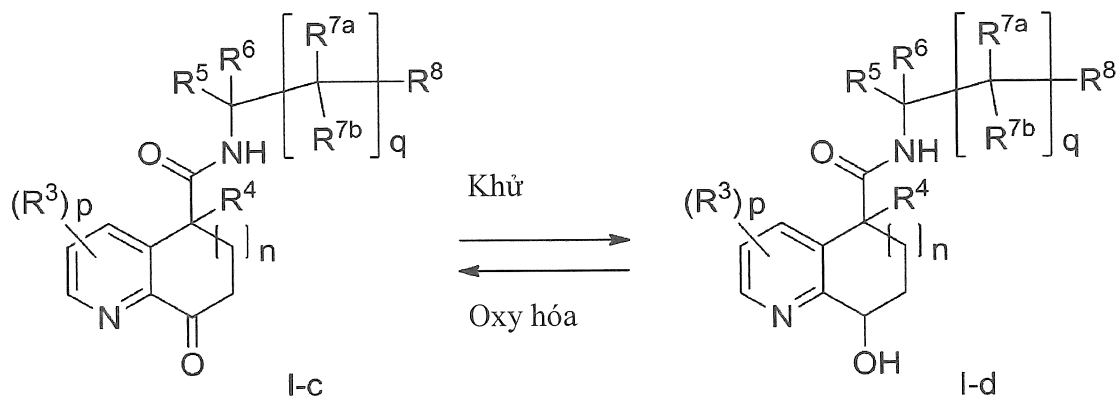


Sơ đồ 5

Quy trình brom hóa được thực hiện cho các hợp chất có công thức VIII với nguồn brom như NBS với sự có mặt của chất khởi mào gốc như AIBN trong dung môi thích hợp như cacbon tetracolorua ở nhiệt độ 50- đến 100°C để thu được các hợp chất có công thức IX và X (Bước 1). Sự flo hóa thành các hợp chất có công thức IX được thực hiện với nguồn flo như bạc tetraflororat để thu được các hợp chất có công thức XI (Bước 2). Các hợp chất có công thức XII có thể được điều chế bằng sự thế ái nhân của các hợp chất có công thức X với ái nhân thích hợp như natri axetat trong dung môi thích hợp như AcOH ở nhiệt độ 80- đến 120°C. Các hợp chất có công thức III-a và III-b có thể được điều chế bằng sự khử của các hợp chất có công thức XI và XII với chất phản ứng khử thích hợp như phức boran-THF trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -10 đến 80°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-c và I-d mong muốn (Sơ đồ 6). R¹ và R² tạo thành xeton (I-c) và R¹ là hydro, R² là hydroxyl (I-d), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{ Công thức 11 }



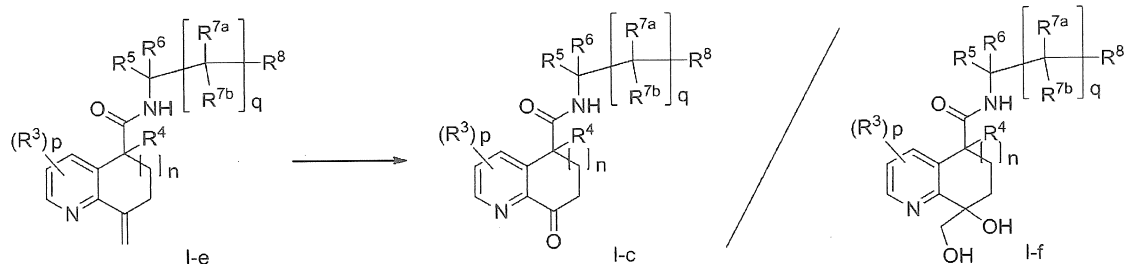
Sơ đồ 6

Các hợp chất có công thức I-d có thể được điều chế bằng quy trình tương tự như được mô tả trong bước 6 trong Sơ đồ 2. Các chất đồng phân phi đối hình của các hợp chất có công thức I-d có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc TLC điều chế. Các hợp chất có công thức I-c có thể được điều chế bằng sự oxy hóa của các hợp chất có công thức

I-d với chất phản ứng oxy hóa như Dess-Martin periodinan, TEMPO, và N-t-butylphenylsulfinimidoyl clorua trong dung môi thích hợp như diclometan, toluen ở nhiệt độ -10 đến 70°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-c, và I-f mong muốn (Sơ đồ 7). R¹ và R² tạo thành metylen (I-e), R¹ và R² tạo thành xeton (I-c) và R¹ là hydroxyl, R² là hydroxymetyl (I-f), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{ Công thức 12 }

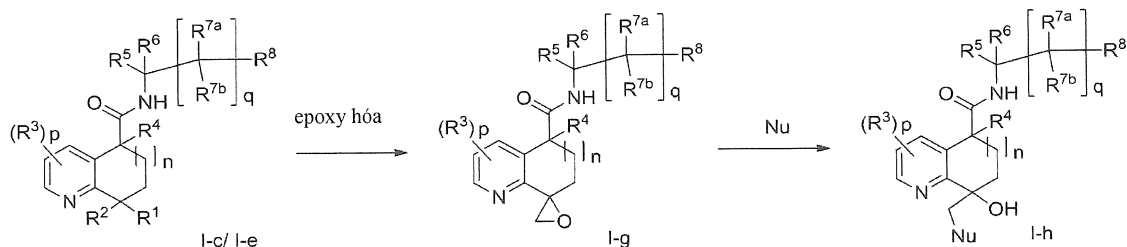


Sơ đồ 7

Các hợp chất có công thức I-c có thể được điều chế bằng quy trình tương tự như được mô tả trong bước 5 trong Sơ đồ 2. Các hợp chất có công thức I-f có thể được điều chế bằng sự khử hydroxyl hóa các hợp chất có công thức I-e với chất phản ứng oxy hóa như osimi tetroxit với sự có mặt hoặc vắng mặt của các chất đồng oxy hóa như NMO trong dung môi thích hợp như rượu và nước ở nhiệt độ -10 đến 60°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-g, và I-h mong muốn (Sơ đồ 8). R¹ và R² tạo thành xeton (I-c), R¹ và R² tạo thành metylen (I-e), R¹ và R² tạo thành epoxit (I-g), và R¹ là hydroxyl, R² là nhóm ái nhân (Nu) như các nhóm acyloxy, hydroxit, alkoxit, florua, xyano, amin, azit, sulfit (I-h), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{ Công thức 13 }



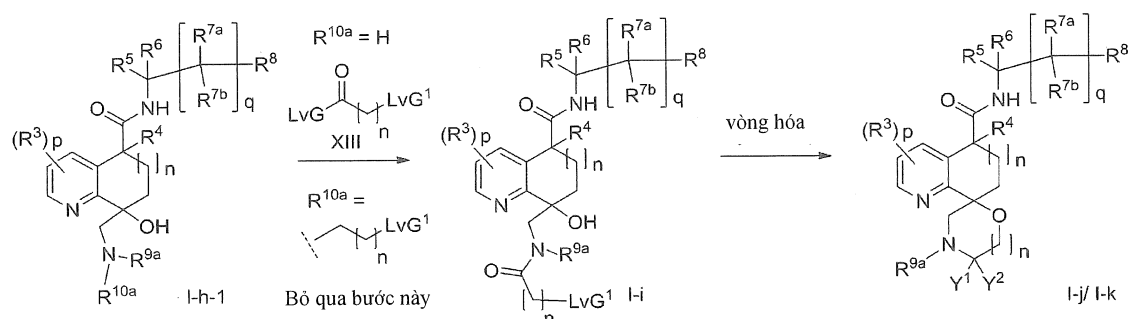
Sơ đồ 8

Các hợp chất có công thức I-g có thể được điều chế bằng sự epoxy hóa của các hợp chất có công thức I-e với NBS trong dung môi thích hợp như nước tert-butanol ở nhiệt độ 30- đến 80°C và sau đó là sự xử lý với bazơ như NaOH ở nhiệt độ -10 đến 10°C. Các hợp chất có công thức I-g có thể được điều chế bằng sự epoxy hóa của các hợp chất có công thức I-c với chất phản ứng sulfonyl hóa như dimetyloxosulfoni metylua trong dung môi thích hợp như DMSO ở nhiệt độ -10 đến 50°C. Các chất đồng phân lập thể có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel hoặc TLC điều chế. Sự bổ sung ái nhân của các hợp chất có công thức

I-g dùng cho sự tổng hợp của các hợp chất có công thức I-h được thực hiện với các chất ái nhân như kim loại kiềm hydroxit, kim loại kiềm alkoxit, các nhóm axyloxy, kim loại kiềm xyanua, kim loại kiềm florua, alkylsulfua được thế hoặc không được thế, và amin hoặc muối amoni tương ứng của các chất ái nhân trong dung môi thích hợp như hydrocarbon được halogen hóa, ete, hydrocarbon thơm, amit, amin trơ, sulfoxit ở nhiệt độ -80 đến 100°C với sự có mặt hoặc vắng mặt của chất xúc tác như muối đồng hoặc muối kẽm.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-i, I-j, và I-k mong muốn (Sơ đồ 9). LvG và LvG¹ là các nhóm rời chuyển như halogen, hydroxyl, sulfonat, azit, imidazol. Trong trường hợp mà R^{10a} là LvG¹ được thế C₁-C₂alkyl và Y¹ và Y² là hydro (I-h-1 và I-j) hoặc R^{10a} là hydro và Y¹ và Y² tạo thành carbonyl (I-h-1, I-i, và I-k), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a}, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{Công thức 14}

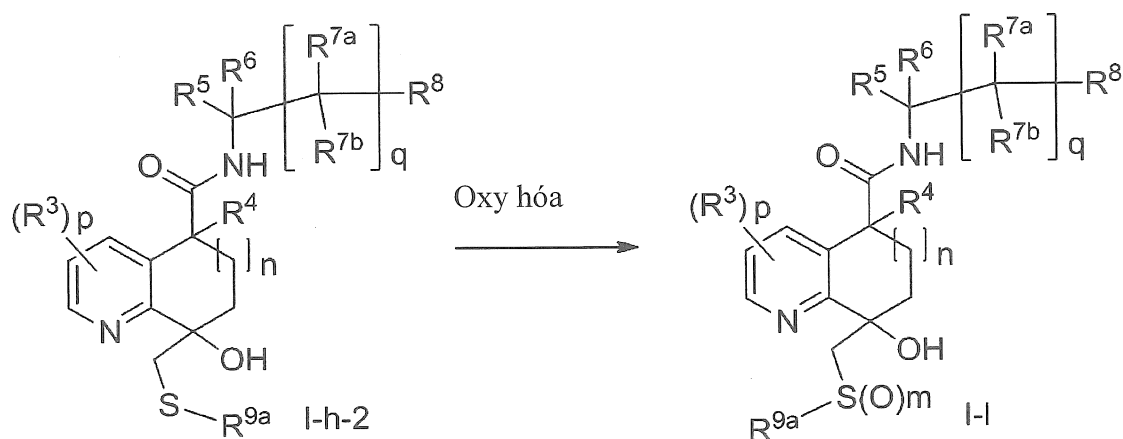


Sơ đồ 9

Các hợp chất có công thức I-i có thể được điều chế bằng sự amit hóa của các hợp chất có công thức I-h-1 (R^{10a} là hydro) với axit carboxylic XIII (LvG là hydroxyl) dưới điều kiện “amit hóa” như được mô tả nêu trên, hoặc với axit carboxylic XIII được hoạt hóa như axit halogenua (LvG là halogen) trong bazơ thích hợp như trialkylamin trong dung môi thích hợp như diclometan ở nhiệt độ -30 đến 20°C. Trong trường hợp mà n là 0, các hợp chất có công thức I-k được tạo vòng có thể được điều chế trong bước này mà không cần bước “vòng hóa” sau đó. Trong trường hợp mà LvG¹ không phải là hydroxyl thì các hợp chất có các công thức I-j và I-k có thể được điều chế bằng sự vòng hóa của các hợp chất có công thức I-i hoặc I-h-1 (R^{10a} là LvG¹ được thế C₁-C₂alkyl) với sự có mặt của bazơ thích hợp như kali tert-butoxit trong dung môi thích hợp như rượu và/hoặc hydrocarbon được halogen hóa ở nhiệt độ -20 đến 50°C. Trong trường hợp mà LvG¹ là hydroxyl thì các hợp chất có các công thức I-j và I-k có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu nội phân tử của các hợp chất có công thức I-h-1 hoặc I-i với các chất phản ứng Mitsunobu như N,N,N',N'-tetraalkylazodicarboxamit hoặc dialkylazodicarboxylat với sự có mặt của trialkylphosphin hoặc triarylphosphin trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -40 đến 80°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-l mong muốn (Sơ đồ 10). R¹ là hydroxyl, R² là C₁alkylthio-R^{9a}, m là 0 (I-h-2), hoặc m là 1 hoặc 2 (I-l), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a}, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{ Công thức 15 }

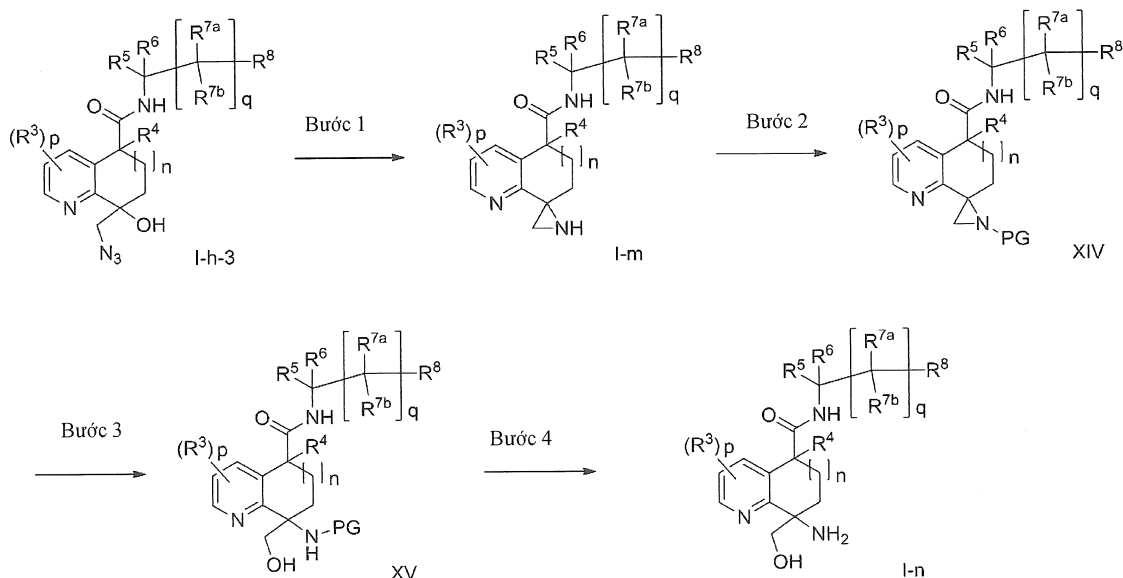


Sơ đồ 10

Các hợp chất có công thức I-I có thể được điều chế bằng sự oxy hóa của các hợp chất có công thức I-h-2 với chất phản ứng oxy hóa như mCPBA trong dung môi thích hợp như hydrocarbon được halogen hóa ở nhiệt độ -20 đến 50°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có các công thức I-m và I-n mong muốn (Sơ đồ 11). R¹ là hydroxyl, R² là C₁alkylazit (I-h-3), hoặc R¹ và R² tạo thành aziridin (I-m), hoặc R¹ là amino, R² là hydroxyC₁alkyl (I-n), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a}, n, p, q, và PG là như được định nghĩa nêu trên.

{ Công thức 16 }



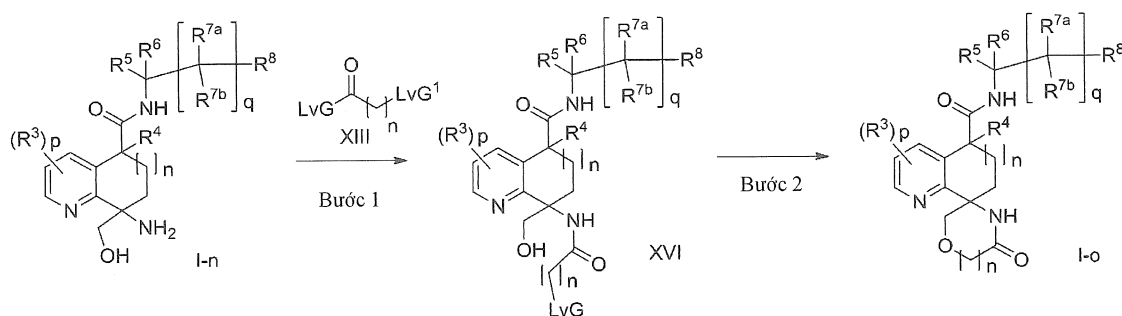
Sơ đồ 11

Các hợp chất có công thức I-m có thể được điều chế bằng sự tạo thành aziridin của các hợp chất có công thức I-h-3 với triphenylphosphin trong dung môi thích hợp như nước MeCN ở nhiệt độ 20- đến 100°C (Bước 1). Các hợp chất có công thức I-n có thể được điều chế bằng các phản ứng dưới đây, sự bảo vệ aziridin (Bước 2), sự mở vòng ái nhân và thủy phân (Bước 3), và sự khử bảo vệ (Bước 4). PG thích hợp như nhóm 2-nitrophenylsulfonyl, các phản ứng bảo vệ và khử bảo vệ có thể được thực hiện theo cách thức thông thường.

Các hợp chất có công thức XV có thể được điều chế bằng sự bổ sung ái nhân và sau đó là sự thủy phân của các hợp chất có công thức XIV với carboxit kim loại như axetoxit kim loại trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ 60- đến 120°C và sau đó là sự thủy phân với kim loại kiềm hydroxit như NaOH trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ trong phòng. Các hợp chất có công thức I-n có thể được điều chế bằng sự khử bảo vệ của các hợp chất có công thức XV bằng cách thức thông thường như axit 4-mercaptobenzoic trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ 70- đến 120°C.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-o mong muốn (Sơ đồ 12). R¹ là amino, R² là hydroxyC₁alkyl (I-n), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a}, LvG, LvG¹, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{Công thức 17}

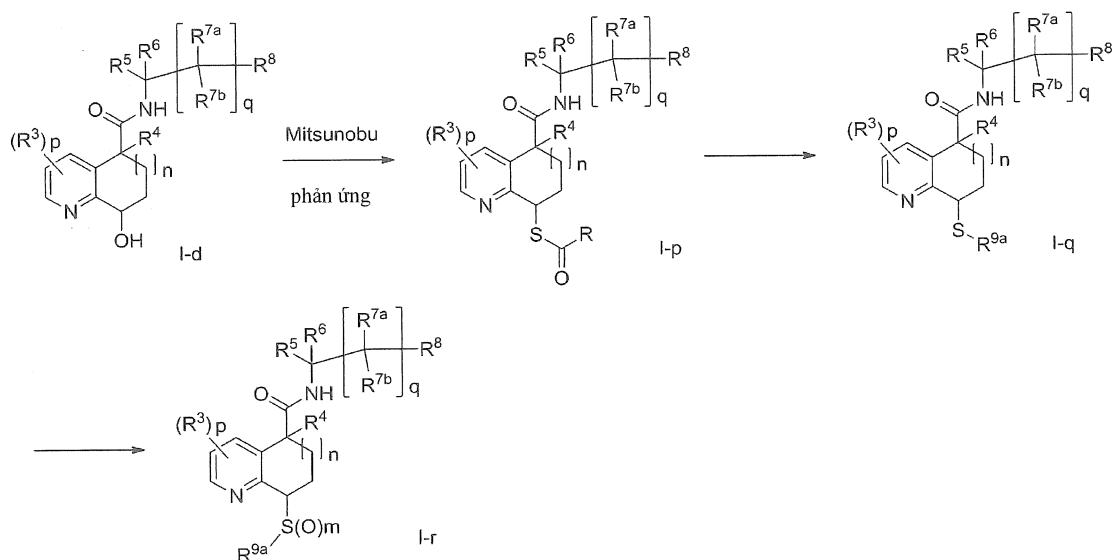


Sơ đồ 12

Các hợp chất có công thức I-o có thể được điều chế bằng quy trình tương tự như được mô tả trong sơ đồ 9 từ các hợp chất có công thức I-n qua các hợp chất có công thức XVI.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có các công thức I-p, I-q, và I-r mong muốn (Sơ đồ 13). R¹ là hydro và R² là hydroxyl (I-d), R là metyl hoặc phenyl, R² là thioeste (I-p), R² là sulfua (I-q), R² là sulfoxit hoặc sulfon (I-r), R³, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, R⁸, R^{9a}, m, n, p, và q là như được định nghĩa nêu trên.

{Công thức 18}

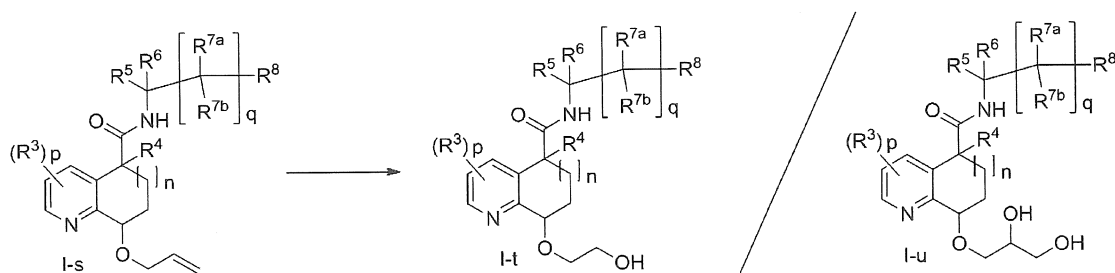


Các hợp chất có công thức I-p có thể được điều chế bằng phản ứng Mitsunobu của các hợp chất có công thức I-d với axit thiocarboxylic như axit thioaxetic, axit thiobenzoic dưới điều kiện phản ứng Mitsunobu như được mô tả nêu trên.

Các hợp chất có công thức I-q có thể được điều chế bằng sự S-alkyl hóa của các hợp chất có công thức I-p với chất phản ứng alkyl hóa như dimetyl sulfonat, alkylhalogenua với sự có mặt của kim loại kiềm hydroxit trong dung môi thích hợp như hydrocarbon được halogen hóa, ete, rượu ở nhiệt độ -20 đến 50°C. Các hợp chất có công thức I-r có thể được điều chế bằng các quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 10.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có các công thức I-s, I-t và I-u mong muốn (Sơ đồ 14). R¹ là hydro và R² là alkenylalkoxit (I-s), R² là hydroxyalkoxit (I-t), R² là hydroxyalkoxit (I-u) được thế hydroxyl, R⁴, R⁵, R⁶, R^{7a}, R^{7b}, và R⁸ là như được định nghĩa nêu trên.

{Công thức 19}

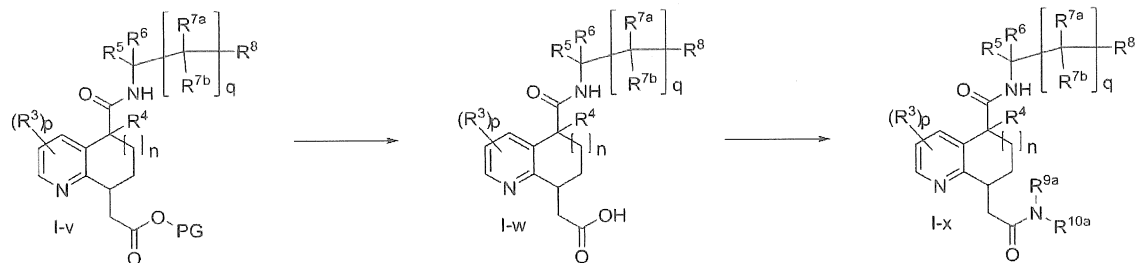


Các hợp chất có công thức I-t có thể được điều chế bằng sự oxy hóa của các hợp chất có công thức I-s với chất phản ứng oxy hóa như ozon ở nhiệt độ -100 đến -60°C và sau đó được xử lý với natri tetrahydroborat trong dung môi thích hợp như hydrocarbon được halogen hóa và/hoặc rượu. Các hợp chất có công thức I-u có thể được điều chế bằng quy trình tương tự của “sự khử hydroxyl hóa” trong Sơ đồ 7.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có các công thức I-w, và I-x mong

muốn (Sơ đồ 15). R^1 là hydro và R^2 là “axit carboxylic được bảo vệ” alkyl (I-v), R^2 là axit carboxylic alkyl (I-w), R^2 là aminocarboxylalkyl (I-x), R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , R^{9a} và R^{10a} là như được định nghĩa nêu trên.

{Công thức 20}

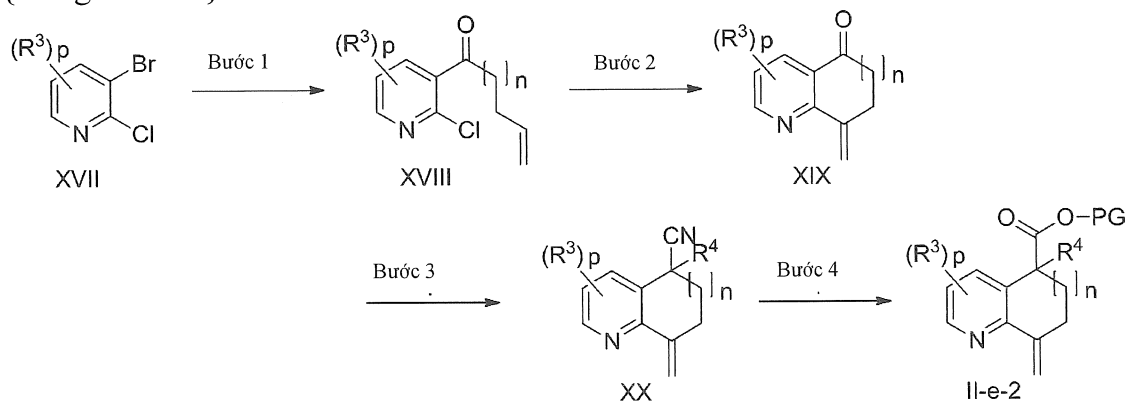


Sơ đồ 15

Các hợp chất có công thức I-w có thể được điều chế bằng sự khử bảo vệ PG từ các hợp chất có công thức I-v. Các hợp chất có công thức I-x có thể được điều chế bằng “sự amit hóa” của các hợp chất có công thức I-w với chất ghép cặp và các amin. Điều kiện chung của “sự amit hóa” được mô tả nêu trên.

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức II-e-2 mong muốn (Sơ đồ 16). R^4 là hydroxyl hoặc flo, R^3 , p, n, và PG là như được định nghĩa nêu trên. Các hợp chất có công thức II-e-2 cũng có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức XVII bằng các bước dưới đây; sự alkenylaxyl hóa (Bước 1), phản ứng Heck nội phân tử (Bước 2), xyanohydro hóa và flo oxy hóa khử (Bước 3), và rượu phân (Bước 4).

{Công thức 21}



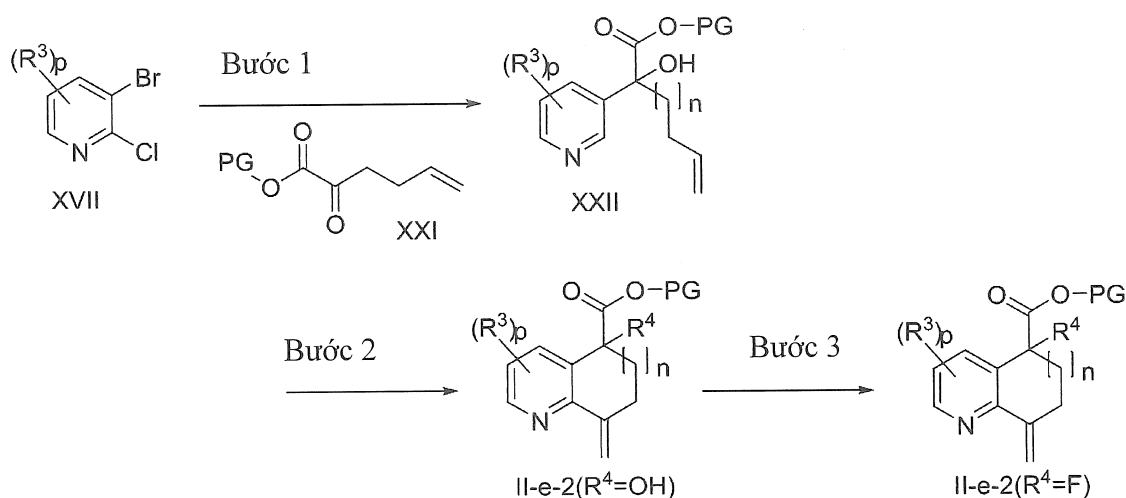
Sơ đồ 16

Các hợp chất có công thức XVIII có thể được điều chế bằng sự alkenylaxyl hóa của các hợp chất có công thức XVII, mà được thực hiện bằng quy trình dưới đây. Sự điều chế các chất phản ứng Grignard của các hợp chất có công thức XVII được thực hiện bằng sự xử lý các hợp chất có công thức XVII với chất phản ứng Turbo Grignard như phức 2-propylmagie clorua lithi clorua trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -20 đến 10°C. Các hợp chất có công thức XVIII có thể được điều chế bằng sự bổ sung alkenylalkylaxylhalogenua dưới đây trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -50 đến 0°C (Bước 1). Các hợp chất có công thức XIX có thể được điều chế từ các hợp chất có

công thức XVIII bằng quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 2 Bước 2 (Bước 2). Các hợp chất có công thức XX có thể được điều chế bằng sự xyanohydro hóa và sự flo oxy hóa khử dưới đây của các hợp chất có công thức XIX. Sự xyanohydro hóa của các hợp chất có công thức XIX được thực hiện với nguồn xyanua như trimetylsilyl xyanua với sự có mặt của chất xúc tác như NMO trong dung môi thích hợp như THF ở nhiệt độ -10 đến 30°C và sau đó sự flo oxy hóa khử được thực hiện bằng quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 4 Bước 1b (Bước 3). Các hợp chất có công thức II-e-2 có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức XX bằng quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 2 Bước 3 (Bước 4).

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức II-e-2 mong muốn (Sơ đồ 17). R^3 , R^4 , p, n, và PG là như được định nghĩa nêu trên. Các hợp chất có công thức II-e-2 (R^4 là flo) cũng có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức XVII bằng các bước dưới đây; alkenylalkyl hóa (Bước 1), phản ứng Heck nội phân tử (Bước 2), và sự flo oxy hóa khử (Bước 3).

{ Công thức 22 }

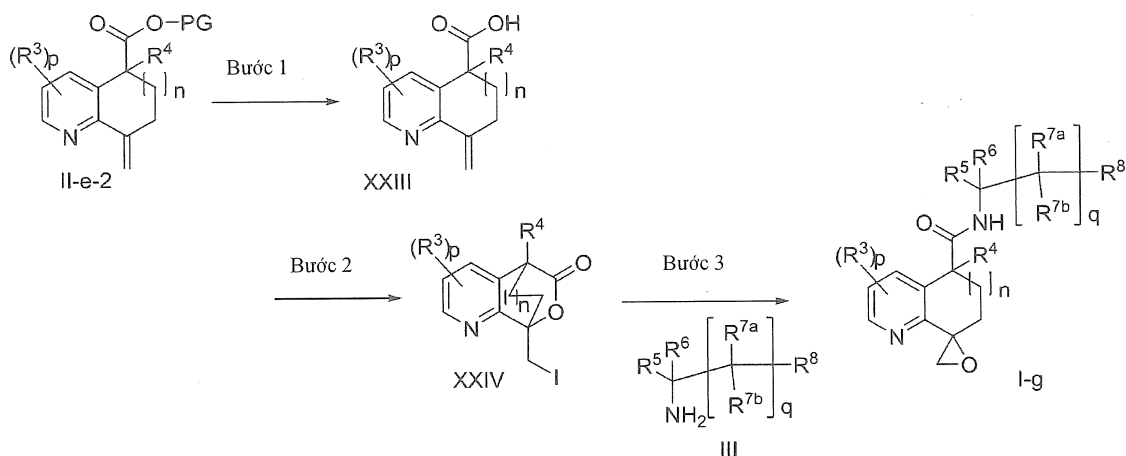


Sơ đồ 17

Các hợp chất có công thức XXII, II-e-2 (R^4 là hydroxyl), và II-e-2 (R^4 là flo) có thể được điều chế bằng quy trình tương tự như được mô tả trong Sơ đồ 16 Bước 1 với chất phản ứng alkyl hóa của XXI (Bước 1), Sơ đồ 2 Bước 2 (Bước 2), và Sơ đồ 4 Bước 1b (Bước 3).

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức I-g mong muốn (Sơ đồ 18). R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^{7a} , R^{7b} , R^8 , p, n, q, và PG là như được định nghĩa nêu trên. Các hợp chất có công thức I-g cũng có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức II-e-2 bằng các bước dưới đây; thủy phân (Bước 1), iodolacton hóa (Bước 2), và amit hóa ái nhân (Bước 3).

{ Công thức 23 }

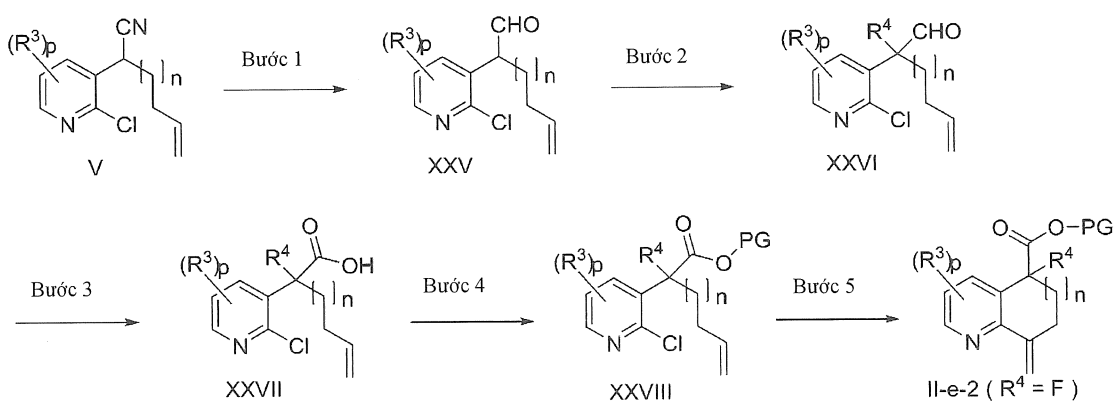


Sơ đồ 18

Các hợp chất có công thức XXIII có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức II-e-2 bằng sự thủy phân với bazơ như NaOH trong dung môi thích hợp như MeOH, THF ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C. Các hợp chất có công thức XXIII cũng có thể được điều chế bằng sự thủy phân với enzym như lipaza trong dung môi thích hợp như chất đệm ở nhiệt độ từ 20 đến 40°C (Bước 1). Các hợp chất có công thức XXIV có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức XXIII bằng sự iodolacton hóa mà được thực hiện với sự có mặt của iot hoặc NIS và bazơ như K₂CO₃ trong dung môi thích hợp như MeCN, DMF, DMSO ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C (Bước 2). Bước 1 và Bước 2 có thể được thực hiện trong cùng một bình. Các hợp chất có công thức I-g có thể được điều chế bằng sự amit hóa ái nhân của các hợp chất có công thức XXIV với amin III với sự có mặt của bazơ như K₂CO₃ trong dung môi thích hợp như DMF, DMSO, MeCN ở nhiệt độ từ 0 đến 40°C (Bước 3).

Dưới đây minh họa sự điều chế các hợp chất có công thức II-e-2 mong muốn (Sơ đồ 19). R⁴ là flo, R³, p, n, và PG là như được định nghĩa nêu trên. Các hợp chất có công thức II-e-2 (R⁴ là flo) cũng có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức V bằng các bước dưới đây; khử (Bước 1), flo hóa có xúc tác hữu cơ (Bước 2), oxy hóa (Bước 3), sự bảo vệ (Bước 4), và phản ứng nội phân tử Heck (Bước 5).

{Công thức 24}



Sơ đồ 19

Các hợp chất có công thức XXV có thể được điều chế bằng sự khử của các hợp

chất có công thức V với chất phản ứng khử như Diisobutyl nhôm hydrua trong dung môi thích hợp như toluen, THF ở nhiệt độ -78 đến 0°C (Bước 1). Các hợp chất có công thức XXVI có thể được điều chế bằng sự flo hóa có xúc tác hữu cơ của các hợp chất có công thức XXV, mà được thực hiện với chất xúc tác hữu cơ và chất phản ứng flo hóa như prolin, các chất xúc tác hữu cơ imidazolidinon và NFSI, Selectfluor (nhãn hiệu đã đăng ký) trong dung môi thích hợp như DMF, THF, toluen, và ete ở nhiệt độ từ -20 đến 50°C (Bước 2). Các hợp chất có công thức XXVII có thể được điều chế bằng sự oxy hóa của các hợp chất có công thức XXVI với chất phản ứng oxy hóa như natri clorit trong dung môi thích hợp như tert-BuOH ở nhiệt độ -10 đến 40°C (Bước 3). Hợp chất có công thức XXVIII có thể được điều chế bằng sự bảo vệ của hợp chất có công thức XXVII (Bước 4). Hợp chất có công thức II-e-2 (R^4 là flo) có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức XXVIII bằng sự vòng hóa với chất xúc tác paladi và bazơ như $Pd(OAc)_2$ và N,N-Diisopropyletylamin với sự có mặt của phối tử phosphin như BINAP, Xantpho trong dung môi thích hợp như DMF ở nhiệt độ 50 đến 150°C như được mô tả trong Bước 5. Hợp chất có công thức II-e-2 (R^4 là flo) cũng có thể được điều chế từ các hợp chất có công thức V bằng quy trình tương tự như được mô tả trong Bước 2, Bước 3, và Bước 4 trong Sơ đồ 2.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được minh họa trong các ví dụ không giới hạn dưới đây mà trong đó, trừ khi được định nghĩa khác: tất cả các chất phản ứng là có bán sẵn, tất cả các công đoạn được thực hiện ở nhiệt độ trong phòng hoặc môi trường xung quanh, tức là trong khoảng từ 18-25°C; sự làm bay hơi dung môi được thực hiện sử dụng máy làm bay hơi quay dưới áp suất giảm với nhiệt độ bề lên đến khoảng 60°C; các phản ứng được kiểm soát bằng sắc ký lớp mỏng (TLC) và thời gian duy trì được đưa ra chỉ nhằm minh họa; cấu trúc và độ tinh khiết của tất cả các hợp chất được phân tách được bảo đảm bằng ít nhất một trong các kỹ thuật dưới đây: TLC (TLC được bao trước các đĩa Merck silica gel 60 F₂₅₄ hoặc HPTLC được bao trước các đĩa Merck NH₂ F₂₅₄), phổ khối hoặc cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). Hiệu suất được đưa ra chỉ nhằm mục đích minh họa. Sắc ký cột nhanh được thực hiện sử dụng Merck silica gel 60 (ASTM 230-400 lỗ) hoặc Fuji Silysia Chromatorex (nhãn hiệu) DU3050 (Amino Type, 30-50microm) hoặc Biotage silica (32-63mm, KP-Sil) hoặc Biotage amino liên kết silica (35-75mm, KP-NH). Sắc ký cột ống SCX được thực hiện sử dụng Biotage ISOLUTE (nhãn hiệu) SCX-2 (1g, 6mL) cột SPE. Sự tinh chế các hợp chất sử dụng HPLC được thực hiện bằng thiết bị và các điều kiện dưới đây; Thiết bị; cột hệ thống Waters MS-trigger AutoPurification (nhãn hiệu); Waters XTerra C18, 19 x 50mm, hạt 5mm, các hệ dung môi; Metanol hoặc axetonitril/ 0,05% (thể tích/thể tích) dung dịch nước chứa axit focmic, hoặc; metanol hoặc axetonitril/ 0,01% (thể tích/thể tích) dung dịch nước amoniac. Dữ liệu phổ khối độ phân giải thấp (ESI) thu được bằng thiết bị và các điều kiện sau: Thiết bị; hệ thống Waters Alliance HPLC trên ZQ hoặc phổ kế khối ZMD và thiết bị dò UV. Dữ liệu NMR được xác định ở 270 MHz (quang phổ kế JEOL JNM-LA 270), 300

MHz (JEOL JNM-LA300), 400 MHz (JEOL ECZ 400S) sử dụng cloroform đơteri hóa (99,8% D) hoặc dimethylsulfoxit (99,9% D) làm dung môi trừ khi được chỉ dẫn khác, tương ứng với tetramethylsilan (TMS) ở dạng chất chuẩn nội theo phần triệu (ppm); các chữ viết tắt thông thường được sử dụng là: s = vạch đơn, d = vạch đôi, t = vạch ba, q = vạch bốn, quin = vạch năm, m = vạch bội, br = rộng, v.v. Các ký hiệu hóa học có ý nghĩa thông thường của chúng; microL ((các) microlit), microg ((các) microgam), M ((các) mol mỗi lit), L ((các) lit), mL ((các) mililit), g ((các) gam), mg ((các) miligam), mol (các mol), mmol (các milimol).

Các điều kiện để xác định thời gian duy trì HPLC:

Phương pháp A:

Thiết bị: Waters ACQUITY UPLC / ACQUITY PDA Detector / ZQ 2000

Cột: Waters ACQUITY BEH C18, 2,1 x 100mm

Nhiệt độ cột: 60°C

Dò PDA (khoảng quét): 200 - 400nm

Dò MS: Chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: 10mM dung dịch nước amoni axetat

B1: axetonitril

Thời gian (phút)	A1(%)	B1(%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	95	5
Thời gian vận hành		3 phút
Lưu lượng		0,7mL/phút

Phương pháp B:

Thiết bị: Waters ACQUITY UPLC / ACQUITY PDA Detector / ZQ 2000

Cột: YMC Meteoric core C18, 2,1 x 100mm

Nhiệt độ cột: 60°C

Dò PDA (khoảng quét): 200 - 400nm

Dò MS: Chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: 10 mM dung dịch nước amoni axetat

B1: axetonitril

Thời gian (phút)	A1(%)	B1(%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	5	95
2,31	95	5
Thời gian vận hành		3 phút
Lưu lượng		0,7mL/phút

Phương pháp C:

Thiết bị: Waters ACQUITY UPLC / ACQUITY PDA Detector / ZQ 2000

Cột: Waters ACQUITY BEH C18, 2,1 x 100mm

Nhiệt độ cột: 60 °C

Dò PDA (khoảng quét): 200 - 400nm

Dò MS: Chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: 10 mM dung dịch nước amoni axetat

B1: axetonitril

Thời gian (phút)	A1(%)	B1(%)
0	95	5
0,1	95	5
1,8	5	95
2,3	5	95
2,31	95	5
Thời gian vận hành		3 phút
Lưu lượng		0,7 mL/phút

Phương pháp D:

Thiết bị: Waters ACQUITY UPLC / ACQUITY PDA Detector / ZQ 2000

Cột: YMC Triart C18, 2,1 x 100mm, hạt 1,9 microm

Nhiệt độ cột: 60°C

Dò PDA (khoảng quét): 200 - 400nm

Dò MS: Chế độ ESI dương/âm

Các dung môi:

A1: 10 mM dung dịch nước amoni axetat

B1: axetonitril

Thời gian (phút)	A1(%)	B1(%)
0	90	10
0,05	90	10
1,9	5	95
2,5	5	95
2,51	90	10
Thời gian vận hành		3 phút
Lưu lượng		0,75 mL/phút

Phương pháp E

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALCEL OJ-H, 4,6mm x 250mm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 270nm

Các dung môi: n-hexan/2-propanol/diethylamin = 95/5/0,1

Lưu lượng: 1mL/phút

Thời gian vận hành: 40 phút

Phương pháp F

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALPAK IC-3, 4,6mm x 250mm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 265nm

Các dung môi:

A2: 0,1% diethylamin trong n-hexan

B2: 0,1% diethylamin trong 2-propanol

Thời gian (phút)	A2(%)	B2(%)
0	85	15
15	85	15
30	50	50
40	50	50
40,01	85	15
Thời gian vận hành		60 phút

Lưu lượng 1 mL/phút

Phương pháp G

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALPAK AD-H 4,6mm x 250mm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 265nm

Các dung môi: n-hexan/etanol/dietylamin = 94/6/0,1

Lưu lượng: 1mL/phút

Thời gian vận hành: 30 phút

Phương pháp H

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 4,6mm x 250mm

Nhiệt độ cột: 40 °C

Dò UV: 270nm

Các dung môi: n-hexan/2-propanol/dietylamin = 95/5/0,1

Lưu lượng: 1mL/ phút

Thời gian vận hành: 20 phút

Phương pháp I

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALPAK AD-H, 4,6 x 250mm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 265nm

Các dung môi: n-hexan/etanol/dietylamin = 88/12/0,1

Lưu lượng: 1mL/ phút

Thời gian vận hành: 30 phút

Phương pháp J

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALCEL OD-H, 4,6mm x 250mm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 265nm

Các dung môi: n-hexan/2-propanol/dietylamin = 85/15/0,1

Lưu lượng: 1mL/ phút

Thời gian vận hành: 50 phút

Phương pháp K

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: DAICEL CHIRALCEL OJ-H, 4,6mm x 250mm

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 265nm

Các dung môi: n-hexan/etanol/diethylamin = 90/10/0,1

Lưu lượng: 1mL/phút

Thời gian vận hành: 45 phút

Phương pháp L

Thiết bị: Waters Alliance 2695 / 2996 PDA

Cột: Daicel CHIRALPAK IC

Nhiệt độ cột: 40°C

Dò UV: 245nm

Các dung môi: n-hexan/2-propanol = 90/10

Lưu lượng: 1mL/phút

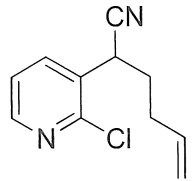
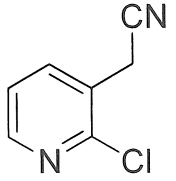
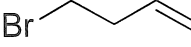
Thời gian vận hành: 35 phút

Điều chế các chất trung gian II

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 1

Dung dịch THF chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm nhỏ giọt 1,1M NaHMDS trong dung dịch THF (1,2 đương lượng) ở -78°C dưới khí N₂. Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C trong 2 giờ. Dung dịch THF chứa alkenylalkyl halogenua được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp này ở -78°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được làm nguội bằng nước. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần và được rửa liên tục bằng 10% nước axit xitric, nước NaHCO₃, và nước muối. Các dịch chiết được kết hợp, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 1).

{Bảng 1}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	alkenylalkyl halogenua
V-1		2-(2-(2-clopyridin-3-yl)hex-5-enitril		

V-2		2-(2-clopyridin-3-yl)pent-4-enitril		
V-3		2-(2-clo-5-flopyridin-3-yl)hex-5-enitril		
V-4		2-(2-clo-5-metylpyridin-3-yl)hex-5-enitril		

IM V-1

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 8,40 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,92 (1 H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz), 5,80 (1 H, ddt, $J = 17,1, 10,4, 7,3$ Hz), 5,16 (1 H, br d, $J = 17,1$ Hz), 5,11 (1 H, br d, $J = 10,4$ Hz), 4,27 (1 H, dd, $J = 9,2, 4,9$ Hz), 2,42-2,27 (2 H, m), 2,04-1,90 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 207,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM V-2

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 8,40 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,89 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 5,83 (1 H, ddt, $J = 17,1, 9,8, 7,3$ Hz), 5,24 (1 H, br d, $J = 9,8$ Hz), 5,21 (1 H, br d, $J = 17,1$ Hz), 4,35 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 2,73 (1 H, m), 2,61 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 193,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM V-3

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 8,28 (1 H, dd, $J = 15,3, 3,1$ Hz), 7,69 (1 H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 5,79 (1 H, ddt, $J = 17,1, 10,4, 6,1$ Hz), 5,18 (1 H, br dd, $J = 17,1, 1,2$ Hz), 5,12 (1 H, br dd, $J = 10,4, 1,2$ Hz), 4,24 (1 H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 2,44-2,28 (2 H, m), 2,08-1,92 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 225,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM V-4

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 8,19 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,71 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,80 (1 H, ddt, $J = 17,1, 10,4, 6,1$ Hz), 5,16 (1 H, br d, $J = 17,1$ Hz), 5,10 (1 H, br d, $J = 10,4$ Hz), 4,23 (1 H, m), 2,41-2,25 (2 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,06-1,90 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 221,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

{0004}

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 2

Hỗn hợp gồm chất nền (1,0 đương lượng), triethylamin (3,0 đương lượng), (+/-)-

BINAP (0,135 đương lượng), và Pd(OAc)₂ (0,135 đương lượng) trong MeCN được gia nhiệt đến hồi lưu cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Sau khi làm mát ở nhiệt độ trong phòng, gel NH được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được lọc. Bánh lọc được rửa bằng EtOAc. Dịch lọc được cô trong chân không. EtOAc được thêm vào phần cặn tạo thành và vật liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Nước được thêm vào dịch lọc, hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần. Các dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 2).

{Bảng 2}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
VI-1		8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carbonitril	
VI-2		7-metylen-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carbonitril	
VI-3		3-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carbonitril	
VI-4		3-metyl-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carbonitril	

IM VI-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,57 (1 H, dd, J = 4,2, 1,8 Hz), 7,73 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 4,2 Hz), 6,38 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 5,25 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 4,07 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 2,92 (1 H, m), 2,70 (1 H, m), 2,32-2,15 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 171,1 (M+H)⁺.

IM VI-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br d, $J = 5,3$ Hz), 7,81 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 5,3$ Hz), 6,11 (1 H, br t, $J = 2,0$ Hz), 5,51 (1 H, br t, $J = 2,0$ Hz), 4,22 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,9$ Hz), 3,34 (1 H, m), 3,17 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 157,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM VI-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,44 (1 H, d, $J = 15,9, 3,1$ Hz), 7,47 (1 H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 6,28 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,24 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,07 (1 H, dd, $J = 8,6, 4,9$ Hz), 2,94-2,87 (1 H, m), 2,73-2,64 (1 H, m), 2,34-2,27 (1 H, m), 2,23-2,15 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 189,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM VI-4

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,38 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,52 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,29 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 5,18 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,02 (1 H, m), 2,88 (1 H, m), 2,66 (1 H, m), 2,36 (3 H, s), 2,31 (1 H, m), 2,17 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 185,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 3

Dung dịch MeOH (0,2M) chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm TMSCl (30 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được gia nhiệt đến hồi lưu cho đến khi hoàn thiện phản ứng, và sau đó được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng nước NaHCO_3 và hỗn hợp này được cô trong chân không để loại bỏ chất dễ bay hơi. Phần cặn tạo thành được chiết với EtOAc hai lần và được rửa bằng nước muối. Các dịch chiết được kết hợp, được làm khô qua Na_2SO_4 , và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 3).

{Bảng 3}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
II-e-1-1		metyl 8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	
II-e-1-2		metyl 7-metylen-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxylat	

II-e-1-3		metyl 3-flu-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	
II-e-1-4		metyl 3-metyl-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	

IM II-e-1-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,52 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,14 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 6,29 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,18 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,88 (1 H, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz), 3,73 (3 H, s), 2,81 (1 H, m), 2,65 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,07 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 204,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-1-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,79 (1 H, dd, $J = 7,3, 1,8$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz), 6,04 (1 H, br t, $J = 2,4$ Hz), 5,25 (1 H, br t, $J = 2,4$ Hz), 4,13 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 3,76 (3 H, s), 3,27 (1 H, m), 3,09 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 190,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-1-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,35 (1 H, dd, $J = 15,3, 3,1$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 6,19 (1 H, s), 5,15 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 3,87 (1 H, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz), 3,73 (3 H, s), 2,77 (1 H, m), 2,63 (1 H, m), 2,28 (1 H, m), 2,06 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 222,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-1-4

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,32 (1 H, br s), 7,29 (1 H, br s), 6,21 (1 H, br s), 5,10 (1 H, br s), 3,83 (1 H, m), 3,71 (3 H, s), 2,78 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,24 (1 H, m), 2,03 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 218,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 4-A

Dung dịch THF đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm 1,1M dung dịch THF chứa NaHMDS (1,3 đương lượng) ở -78°C dưới khí N_2 . Sau khi được khuấy ở -

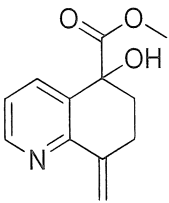
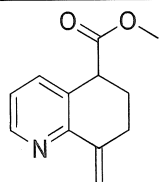
78°C trong 30 phút, NFSI (1,3 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ -78°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rót vào trong nước và được chiết với EtOAc. Dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 4).

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 4-B

Dung dịch THF đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm 1,1M dung dịch THF chứa NaHMDS (1,2 đương lượng) ở 0°C dưới khí N₂. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 20 phút, chất phản ứng Togni (1,2 đương lượng) trong THF được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được rót vào trong nước và được chiết với EtOAc. Dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 4).

{Bảng 4}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung: Bước 4
II-e-2-1		metyl 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-e-1-1	A
II-e-2-2		metyl 5-flo-7-metylen-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxylat	 IM II-e-1-2	A
II-e-2-3		metyl 3,5-diflo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-e-1-3	A
II-e-2-4		metyl 5-flo-3-metyl-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-e-1-4	A

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung: Bước 4
II-e-2-5		metyl 5-hydroxy-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-e-1-1	B

IM II-e-2-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, ddd, $J = 4,3, 1,8, 1,2$ Hz), 7,68 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,24 (1 H, ddd, $J = 7,9, 4,3, 1,8$ Hz), 6,37 (1 H, br s), 5,31 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 3,81 (3 H, s), 2,89-2,73 (2 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,32 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 222,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-2-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,70 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,83 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,27 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,20 (1 H, br t, $J = 2,4$ Hz), 5,36 (1 H, dd, $J = 1,8, 1,2$ Hz), 3,83 (3 H, s), 3,58 (1 H, m), 3,20 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 208,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-2-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,48 (1 H, m), 7,42 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 6,27 (1 H, s), 5,28 (1 H, s), 3,83 (3 H, s), 2,82 (2 H, m), 2,45 (1 H, m), 2,29 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 240,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-2-4

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,37 (1 H, br s), 7,36 (1 H, br s), 6,23 (1 H, br s), 5,19 (1 H, br s), 3,76 (3 H, s), 3,73 (1 H, m), 2,40-2,24 (2 H, m), 2,30 (3 H, s), 2,08 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 236,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-e-2-5

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,55 (1 H, dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 7,55 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 6,31 (1 H, br s), 5,26 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 3,93 (1 H, br), 3,77 (3 H, s), 2,92-2,73 (2 H, m), 2,30 (1 H, ddd, $J = 13,2, 8,6, 4,3$ Hz), 2,10 (1 H, ddd, $J = 13,2, 7,9, 4,6$ Hz).

MS (ESI) m/z : 220,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 5

O₃ được làm sủi bọt trong dung dịch chứa chất nền (1,0 đương lượng) trong CH₂Cl₂-MeOH 50% ở -78°C cho đến khi vật liệu ban đầu hao mòn hết. N₂ được làm sủi bọt trong hỗn hợp này để loại bỏ O₃ dư ở -78°C. Hỗn hợp này được làm nguội bằng Me₂S (2,0 đương lượng) và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phân cận tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 5).

{Bảng 5}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
II-c-1		metyl 8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	
II-c-2		metyl 5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	
II-c-3		metyl 3,5-diflo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	
II-c-4		metyl 5-flo-3-metyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	

IM II-c-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,79 (1 H, dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,78 (1 H, br d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 4,05 (1 H, dd, J = 5,2, 4,6 Hz), 3,76 (3 H, s), 3,04 (1 H, m), 2,82 (1 H, m), 2,59 (1 H, m), 2,43 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 206,1 (M+H)⁺.

IM II-c-2

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,91 (1 H, dd, J = 4,3, 1,2 Hz), 7,96 (1 H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,57 (1 H, dd, J = 7,9, 4,3 Hz), 3,85 (3 H, s), 3,06-3,03 (2 H, m), 2,85 (1 H, m), 2,63 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 224,1 (M+H)⁺.

IM II-c-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,73 (1 H, dd, $J = 14,6, 2,4$ Hz), 7,66 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 3,86 (3 H, s), 3,06-2,99 (2 H, m), 2,85 (1 H, m), 2,62 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 242,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-c-4

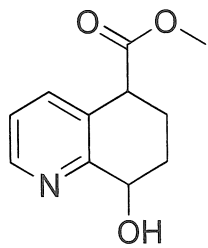
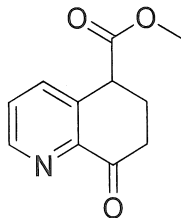
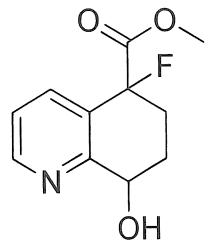
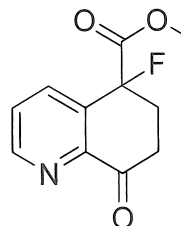
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,72 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 7,73 (1 H, d, $J = 1,4$ Hz), 3,86 (3 H, s), 3,03-2,99 (2 H, m), 2,82 (1 H, m), 2,61 (1H, m), 2,48 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 238,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 6

NaBH_4 (1,5 đương lượng) được thêm dung dịch MeOH chứa chất nền (1,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được rót vào trong nước và được chiết với EtOAc. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 6).

{Bảng 6}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
II-d-1		metyl 8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-c-1
II-d-2		metyl 5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-c-2

IM II-d-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,61 (0,5 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,57 (0,5 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,9, 5,3$ Hz), 4,75 (0,5 H, dd, $J = 8,6, 5,3$ Hz), 4,67 (0,5 H, dd, $J = 9,3, 5,3$ Hz), 4,10 (1 H, br), 3,91 (0,5 H, dd, $J = 7,9, 6,6$ Hz), 3,82 (0,5 H, br), 3,75 (1,5 H, s), 3,72 (1,5 H, s), 2,44-1,99 (3,5 H, m), 1,81 (0,5 H, m).

MS (ESI) m/z : 208,2 ($M+H$)⁺.

IM II-d-2

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,64 (1 H, dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 7,80 (0,5 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,69 (0,5 H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 4,80-4,71 (1 H, m), 4,31 (0,5 H, br), 3,84 (2 H, s), 3,80 (1,5 H, s), 2,75-2,63 (0,5 H, m), 2,53-2,00 (3,5 H, m).

MS (ESI) m/z : 226,2 ($M+H$)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 3, Bước 1

Dung dịch THF đã khuấy chứa *tert*-butyl 2-(diethoxyphosphoryl)acetat (1,0 đương lượng) được thêm NaH (60% chất phân tán dạng dầu, 1,0 đương lượng) ở 0°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ này trong 1 giờ, dung dịch THF chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được chiết với EtOAc. Dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 7).

{Bảng 7}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
VII-1		methyl 8-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethylidene)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	
VII-2		methyl 8-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethylidene)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	

IM VII-1; chất đồng phân A

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,54 (1 H, dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 7,54 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 7,15 (1 H, s), 3,87 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,72 (3 H, s), 3,39 (1 H, m), 3,19 (1 H, m), 2,29 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,51 (9 H, s).

MS (ESI) m/z : 304,2 ($M+H$)⁺.

IM VII-1; chất đồng phân B

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,42 (1 H, dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 7,54 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,15 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,86 (1 H, s), 3,86 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,70 (3 H, s), 2,80 (1 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,13 (1 H, m), 1,56 (9 H, s).

MS (ESI) m/z : 304,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM VII-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,65 (0,25 H, br d, $J = 3,3$ Hz), 8,54 (0,75 H, dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 7,77 (0,25 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,69 (0,75 H, br d, $J = 7,3$ Hz), 7,33 (0,25 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 7,24 (0,75 H, br d, $J = 4,6$ Hz), 5,98 (0,75 H, s), 5,30 (0,25 H, s), 3,81 (0,75 H, s), 3,80 (2,25 H, s), 3,42 (0,5 H, m), 2,78 (1,5 H, m), 2,30-2,10 (2 H, m), 1,58 (6,75 H, s), 1,52 (2,25 H, s).

MS (ESI) m/z : 322,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình chung: Sơ đồ 3, Bước 2

10% Pd-C (0,2 đương lượng) được thêm dung dịch MeOH chứa chất nền (1,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng ở nhiệt độ trong phòng dưới khí H_2 . Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite và dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 8).

{Bảng 8}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
II-v-1		methyl 8-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM VII-1
II-v-2		methyl 8-(2-(<i>tert</i> -butoxy)-2-oxoethyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM VII-2

IM II-v-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,45 (1 H, dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 7,50 (1 H, br d, $J = 7,3$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,6$ Hz), 3,81 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,72 (3 H, s), 3,34 (1 H, m), 3,13 (1 H, dd, $J = 10,5, 4,6$ Hz), 2,41 (1 H, dd, $J = 15,8, 9,9$ Hz), 2,31-1,72 (4 H, m), 1,46 (9 H, s).

MS (ESI) m/z : 306,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM II-v-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (0,5 H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,49 (0,5 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,70 (0,5 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,53 (0,5 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,20 (0,5 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 7,13 (0,5 H, dd, $J = 7,3, 4,6$ Hz), 3,83 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 3,74 (1,5 H, s), 3,72 (1,5 H, s), 3,55-3,30 (1 H, m), 3,15-2,94 (1 H, m), 2,57-2,41 (1 H, m), 2,4-1,7 (3 H, m), 1,47 (4,5 H, s), 1,45 (4,5 H, s).

MS (ESI) m/z : 324,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

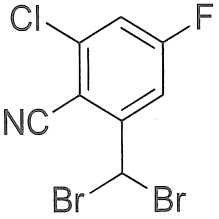
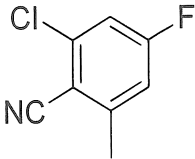
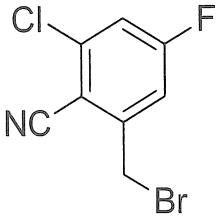
Điều chế các chất trung gian III

Quy trình chung: Sơ đồ 5, Bước 1

Dung dịch CCl_4 chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm NBS (1,2 đương lượng) và AIBN (0,1 đương lượng) ở 50°C dưới khí N_2 . Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến hồi lưu và được khuấy trong 2 giờ, phần AIBN khác (0,1 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này. Sau khi được khuấy đến hồi lưu trong 16 giờ, hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và diethylete được thêm vào phần cặn tạo thành. Các vật liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được rửa bằng axit clohydric 2N và nước muối. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế và tách bằng sắc ký cột để thu được các chất trung gian dưới đây, di-bromua IX và mono-bromua X (Bảng 9).

{Bảng 9}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
IX-1		2,4-diclo-6-(dibromometyl)benzonitril	
X-1		2-(bromometyl)-4,6-diclobenzonitril	

IX-2		2-clo-6-(dibromometyl)-4-flobenzonitril	
X-2		2-(bromometyl)-6-clo-4-flobenzonitril	

IM IX1

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 7,93 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,52 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,90 (1 H, s).

IM X-1

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 7,49 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 4,57 (2 H, s).

IM IX-2

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 7,69 (1 H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 6,93 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz).

IM X-2

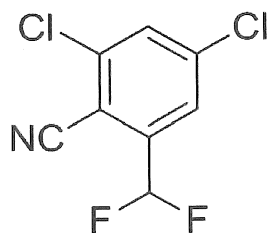
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) delta 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 4,59 (2 H, s).

MS (ESI) m/z : 250,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình: Sơ đồ 5, Bước 2

Chất trung gian (IM) XI-1, 2,4-diclo-6-(diflometyl)benzonitril

{Công thức 25}



Dung dịch CH_2Cl_2 (5mL) chứa 2,4-diclo-6-(dibromometyl)benzonitril (350mg, 1,018mmol, IM IX-1) được thêm bạc tetraflororat (495mg, 2,54mmol) ở nhiệt độ môi trường dưới khí N_2 . Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ, vật liệu không

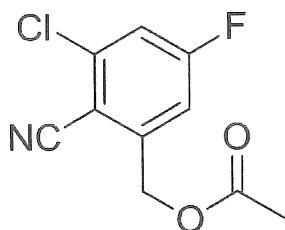
tan được loại bỏ bằng cách lọc. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được 204mg (90%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (CDCl_3) delta 7,68 (2 H, br s), 6,89 (1 H, dd, $J = 54,7, 54,0$ Hz).

Quy trình: Sơ đồ 5, Bước 4

Chất trung gian (IM) XII-1, 3-clo-2-xyano-5-flobenzyl axetat

{Công thức 26}



Dung dịch AcOH (6,0mL) chứa 2-(bromometyl)-4,6-diclobenzonitril (609mg, 2,451mmol, IM X-2) được thêm NaOAc (1,0g, 12,25mmol) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp được gia nhiệt ở 100°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không và aq. NaHCO_3 được thêm vào phần cặn tạo thành. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Các dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (5% EtOAc/n-hexan) để thu được 505mg (91%) hợp chất nêu ở đề mục.

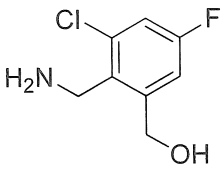
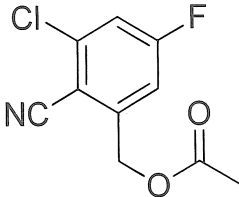
MS (ESI) m/z : 245,0 ($\text{M}+\text{H}_3\text{O}$) $^+$.

Quy trình chung: Sơ đồ 5, Bước 3

Dung dịch AcOH chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm NaOAc (5,0 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp tạo thành được gia nhiệt ở 100°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và nước NaHCO_3 được thêm vào phần cặn tạo thành. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Các dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 10).

{Bảng 10}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
III-a-1		(2,4-diclo-6-(diflometyl)phenyl)metanami n	 IM XI-1

III-b-1		(2-(aminomethyl)-3-chloro-5-fluorophenyl)methanol	
			IM XII-1

IM III-a-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 7,53 (1 H, br s), 7,48 (1 H, br s), 6,91 (1 H, dd, $J = 82,0, 81,0$ Hz), 4,02 (2 H, s), 1,48 (2 H, s).

MS (ESI) m/z : 226,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM III-b-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 7,09 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,03 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,64 (2 H, s), 4,16 (2 H, s), 2,35 (3 H, br).

MS (ESI) m/z : 190,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các ví dụ và các chất trung gian được điều chế bằng quy trình chung A (các bảng 11 và 13).

Quy trình chung A

Hỗn hợp gồm chất nền (1,0 đương lượng) và nước NaOH 2N (2,0 đương lượng) trong MeOH được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, axit clohydric 2N (2,2 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được thủy tinh. Toluene và MeCN được thêm vào hỗn hợp này và được cô trong chân không. Quy trình này được lặp lại 3 lần để loại bỏ nước còn lại. Bột còn lại được hòa tan với DMF và amin (1,5 đương lượng), triethylamin (3,0 đương lượng), và HBTU (1,3 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường. Sau khi khuấy qua đêm, hỗn hợp này được rót vào trong nước và hỗn hợp này được chiết với CH_2Cl_2 . Dịch chiết được cô trong chân không và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica, và/hoặc cột ống SCX, HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 11-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
1		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-c-1	
2		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-c-1	
3		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-c-1	
4		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-c-1	
5		<i>N</i> -(xycloheptylmetyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-c-1	
6		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-1	

{Bảng 11-2}

7		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-1	
---	--	---	---------------	--

8		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)- 8-hydroxy-5,6,7,8- tetrahydroquinolin- 5-carboxamit		
9		<i>N</i> -(2,4-diclo-6- (hydroxymetyl)benz yl)-8-hydroxy- 5,6,7,8- tetrahydroquinolin- 5-carboxamit		
10		<i>N</i> -(2,4-diclo-6- (metoxymetyl)benzy l)-8-hydroxy- 5,6,7,8- tetrahydroquinolin- 5-carboxamit		
11		<i>N</i> -(2,4-diclo-6- metylbenzyl)-7- metylen-6,7- dihydro-5 <i>H</i> - cyclopenta[<i>b</i>]pyridin -5-carboxamit		

{Bảng 12}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
1	D	1,53	363,0	7	D	1,46	385,0
2	D	1,47	383,0	8	D	1,40	351,0
3	D	1,40	349,0	9	A	1,26	381,3
4	A	1,25	379,3	10	A	1,44	395,1
5	D	1,45	301,2	11	D	1,79	347,0
6	D	1,53	365,0				

Ví dụ 2

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,00 (1 H, br), 8,67 (1 H, m), 7,79 (2 H, br d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,68-7,54 (2 H, m), 4,48 (2 H, m), 4,12 (1 H, dd, J = 5,9, 5,2 Hz), 2,84 (1 H, m), 2,66 (1 H, m), 2,38-2,32 (2 H, m).

Ví dụ 6

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,42 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 8,37 (1 H, br), 7,50 (1 H, s), 7,40-7,36 (2 H, m), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 5,18 (0,7 H, d, J = 4,0 Hz), 5,13 (0,3 H, d, J = 4,0 Hz), 4,51 (1 H, br), 4,44 (0,7 H, s), 4,42 (0,7 H, s), 4,39 (0,3 H, s), 4,37 (0,3 H, s), 3,74 (0,3 H, br), 3,65 (0,7 H, br), 2,40 (2,1 H, s), 2,37 (0,9 H, s), 2,20-1,90 (2 H, m), 1,82-1,76 (2 H, m).

Ví dụ 7

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,79 (1 H, br), 8,43 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 7,80 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,68 (1 H, dd, J = 8,6, 6,6 Hz), 7,58 (1 H, dd, J = 7,9, 7,3 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J = 8,6, 5,3 Hz), 5,18 (1 H, br), 4,54 (1 H, br), 4,47 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 2,22-1,80 (4 H, m).

{Bảng 13-1}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
I-e-1		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metyl)benzyl)-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-2		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-3		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-4		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-hydroxy-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

I-e-5		<i>N</i> -(2-(3-chloro-4-(trifluoromethyl)phenyl)benzyl)-5-hydroxy-8-methylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
I-e-6		<i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-8-methylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		

{Bảng 13-2}

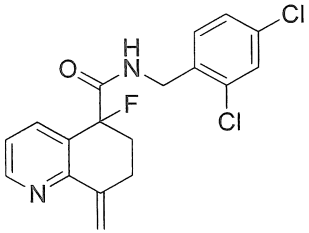
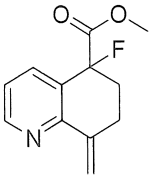
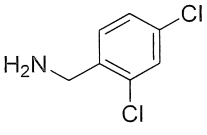
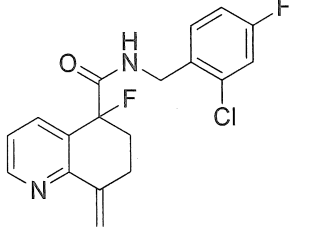
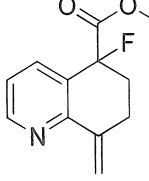
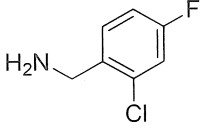
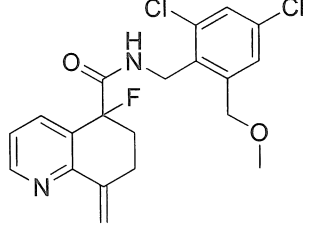
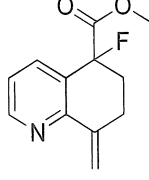
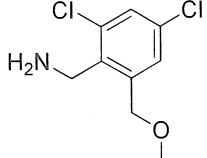
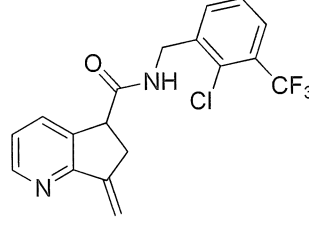
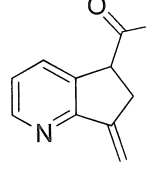
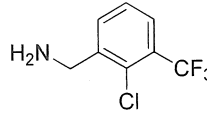
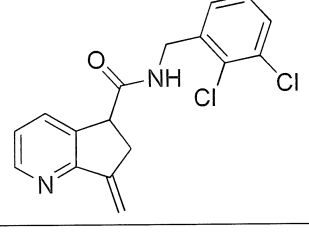
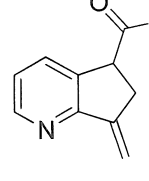
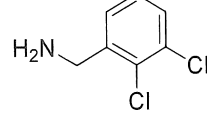
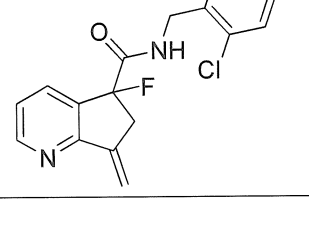
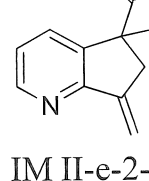
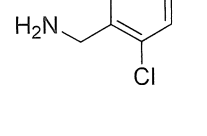
I-e-7		<i>N</i> -(2-(3-chloro-4-fluorophenyl)benzyl)-8-methylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
I-e-8		<i>N</i> -(2-(3,4-dichloro-6-fluorophenyl)benzyl)-8-methylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
I-e-9		8-methylen- <i>N</i> -(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
I-e-10		8-methylen- <i>N</i> -(2,4,6-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
I-e-11		<i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-8-methylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		

I-e-12		<i>N</i> -(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
			IM II-e-1-1	

{Bảng 13-3}

I-e-13		<i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-14		<i>N</i> -(4-bromo-2-flobenzyl)-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-15		<i>N</i> -(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-16		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-17		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-18		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 13-4}

I-e-19		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-20		<i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-21		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-(metoxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
I-e-22		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-metylen-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		
I-e-23		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-7-metylen-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		
I-e-24		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-metylen-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		

{Bảng 13-5}

I-v-1		<i>tert</i> -butyl 2-(5-((2,4-diclo-6-methylbenzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetat		
I-v-2		<i>tert</i> -butyl 2-(5-((2-clo-3-(triflometyl)benzyl)carbamo-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetat		
I-v-3		<i>tert</i> -butyl 2-(5-((2,4-diclo-6-methylbenzyl)carbamoyl)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetat		

IM I-e-1

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 7,40 (1 H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,21 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,15 (1 H, dd, $J = 9,2, 4,6$ Hz), 7,09 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,31 (1 H, s), 5,66 (1 H, br), 5,19 (1 H, s), 4,56 (1 H, dd, $J = 14,5, 5,9$ Hz), 4,44 (1 H, dd, $J = 14,5, 5,9$ Hz), 3,71 (1 H, br t, $J = 5,3$ Hz), 2,63 (2 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,35 (1 H, m), 2,04 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 361,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,56 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,42 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,35 (1 H, br t, $J = 7,3$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,6$ Hz), 6,34 (1 H, s), 5,86 (1 H, br), 5,22 (1 H, s), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,5, 5,9$ Hz), 4,51 (1 H, dd, $J = 14,5, 5,9$ Hz), 3,77 (1 H, br t, $J = 5,3$ Hz), 2,66 (2 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,06 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 381,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 7,70 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,47 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,40 (1 H, dd, $J = 7,9, 7,3$ Hz), 7,30 (1 H, br), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 6,35 (1 H, br s), 5,31 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 4,73 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 2,88-2,83 (2 H, m), 2,60-2,20 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 399,0 (M+H)⁺.

IM I-e-4

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,48 (1 H, dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 8,12 (1 H, br t, $J = 5,3$ Hz), 7,53 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,0$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,32 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 6,26 (1 H, s), 6,18 (1 H, s), 5,15 (1 H, br), 4,44 (2 H, d, $J = 5,3$ Hz), 2,74 (2 H, m), 2,40 (3 H, s), 2,15 (1 H, m), 1,86 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 377,3 (M+H)⁺.

IM I-e-5

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,90 (1 H, br t, $J = 6,6$ Hz), 8,49 (1 H, dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 7,78 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,67-7,54 (3 H, m), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 6,43 (1 H, s), 6,18 (1 H, br s), 5,17 (1 H, br s), 4,47 (2 H, d, $J = 6,6$ Hz), 2,78 (2 H, m), 2,23 (1 H, m), 1,96 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 397,3 (M+H)⁺.

IM I-e-6

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,55 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,30-7,26 (1 H, m), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 8,0, 4,9$ Hz), 6,33 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,77 (1 H, br), 5,21 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,41 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 3,75 (1 H, t, $J = 4,9$ Hz), 3,75 (2 H, br t, $J = 4,9$ Hz), 2,34 (1 H, m), 2,05 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 346,7 (M+H)⁺.

IM I-e-7

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,55 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,32 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 6,94 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 6,33 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,76 (1 H, br), 5,21 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,41 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 3,75 (1 H, t, $J = 4,9$ Hz), 2,66-2,62 (2 H, m), 2,34 (1 H, m), 2,05 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 330,8 (M+H)⁺.

IM I-e-8

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,54 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,20 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,03 (1 H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 6,32 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,64 (1 H, br), 5,20 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,58 (1 H, ddd, $J = 14,7, 5,5, 1,2$ Hz), 4,49 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5, 1,8$ Hz), 3,74 (1 H, m), 2,65-2,61 (2 H, m), 2,31 (1 H, m), 2,03 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 364,7 (M+H)⁺.

IM I-e-9

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,46 (1 H, dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,13 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,8$ Hz), 6,99 (1 H, m), 6,89 (1 H, m), 6,27 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,13 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 5,18 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,41 (2 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 3,73 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,65-2,61 (2 H, m), 2,26 (1 H, m), 2,03 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 333,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-10

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, dd, $J = 4,3, 1,2$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 6,64 (2 H, m), 6,31 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,56 (1 H, br), 5,19 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,49 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,43 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,73 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,65-2,61 (2 H, m), 2,31 (1 H, m), 2,04 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 333,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-11

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,29-7,22 (1 H, m), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,85-6,74 (2 H, m), 6,32 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 5,66 (1 H, br), 5,20 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 4,42 (2 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 3,75 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,66-2,63 (2 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,06 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 315,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-12

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,48 (1 H, dd, $J = 4,2, 1,2$ Hz), 7,45 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,17 (1 H, dt, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,12 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,2$ Hz), 6,27 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,07 (1 H, br t, $J = 6,1$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,51 (2 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 3,72 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,72-2,60 (2 H, m), 2,27 (1 H, m), 2,02 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 365,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-13

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,44 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,18 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,11 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,08-7,00 (2 H, m), 6,25 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,17 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 5,16 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,38 (2 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 3,71 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,69-2,55 (2 H, m), 2,24 (1 H, m), 2,02 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 331,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-14

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,46 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,22-7,10 (4 H, m), 6,26 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,16 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 5,17 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 4,37 (2 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 3,71 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,69-2,55 (2 H, m), 2,24 (1

H, m), 2,02 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 375,0 (M+H)⁺.

IM I-e-15

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,52 (1 H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,42 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,09-7,01 (2 H, m), 6,31 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 5,92 (1 H, br t, J = 5,5 Hz), 5,20 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 4,47 (1 H, dd, J = 15,3, 6,1 Hz), 4,41 (1 H, dd, J = 15,5, 6,1 Hz), 3,75 (1 H, br t, J = 5,5 Hz), 2,64 (2 H, m), 2,31 (1 H, m), 2,05 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 349,0 (M+H)⁺.

IM I-e-16

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, dd, J = 4,6, 2,0 Hz), 7,47 (1 H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,3 Hz), 7,32 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,16 (1H, d, J = 1,3 Hz), 7,04 (1 H, br d, J = 5,3 Hz), 6,34 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 4,72 (1 H, dd, J = 13,8, 5,3 Hz), 4,63 (1 H, dd, J = 13,8, 5,3 Hz), 2,84 (2 H, m), 2,45 (1 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,25 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 379,0 (M+H)⁺.

IM I-e-17

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,58 (1 H, dd, J = 4,6, 2,0 Hz), 7,62 (1 H, br d, J = 5,3 Hz), 7,44 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,40 (1 H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,3 Hz), 7,34 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,16 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 6,33 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,81-4,65 (4 H, m), 3,96 (1 H, br), 2,80 (2 H, m), 2,86-2,14 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 394,9 (M+H)⁺.

IM I-e-18

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, br dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,51-7,45 (2 H, m), 7,35 (1 H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,26-7,20 (2 H, m), 7,19 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 6,35 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 4,69 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 2,88-2,83 (2 H, m), 2,61-2,20 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 364,9 (M+H)⁺.

IM I-e-19

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, br dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,47 (1 H, br dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,26 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,19 (1 H, br), 7,18 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 6,35 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 4,65 (1 H, dd, J = 14,7, 5,5 Hz), 4,60 (1 H, dd, J = 14,7, 5,5 Hz), 2,86-2,83 (2 H, m), 2,46 (1 H, m), 2,26 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 365,0 (M+H)⁺.

IM I-e-20

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,8 Hz), 7,47 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,8 Hz), 7,42 (1 H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 7,24-7,13 (3 H, m), 7,00 (1 H, ddd, J = 8,6, 3,1,

3,1 Hz), 6,35 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 4,65 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 2,90-2,79 (2 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,25 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 348,9 (M+H)⁺.

IM I-e-21

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 7,48 (1 H, dd, $J = 7,3, 2,0$ Hz), 7,45 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,33 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,29 (1 H, m), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,6$ Hz), 6,34 (1 H, s), 5,30 (1 H, s), 4,79 (1 H, dd, $J = 14,5, 6,6$ Hz), 4,60 (1 H, m), 4,58 (1 H, d, $J = 11,2$ Hz), 4,55 (1 H, d, $J = 11,2$ Hz), 3,44 (3 H, s), 2,83 (2 H, m), 2,59-2,15 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 408,9 (M+H)⁺.

IM I-e-22

MS (ESI) m/z : 367,0 (M+H)⁺.

IM I-e-23

MS (ESI) m/z : 333,1 (M+H)⁺.

IM I-e-24

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,68 (1 H, ddd, $J = 4,9, 4,0, 1,8$ Hz), 7,61 (1 H, br dt, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,40-7,35 (1 H, m), 7,29-7,15 (3 H, m), 6,19 (1 H, br d, $J = 1,8$ Hz), 5,35 (1 H, br d, $J = 1,8$ Hz), 4,67 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,58 (1 H, m), 3,12 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 351,1 (M+H)⁺.

IM I-v-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,44 (1 H, m), 7,36 (1 H, m), 7,28-7,02 (3 H, m), 6,34 (0,5 H, br), 5,73 (0,5 H, br), 4,59-4,39 (2 H, m), 3,75 (0,5 H, br), 3,66 (0,5 H, br t, $J = 6,6$ Hz), 3,40 (0,5 H, m), 3,15 (0,5 H, m), 3,10-2,91 (1,5 H, m), 2,73-2,65 (0,5 H, m), 2,50-2,20 (2 H, m), 2,55 (1,5 H, s), 2,37 (1,5 H, s), 2,07-1,95 (2 H, m), 1,44 (4,5 H, s), 1,26 (4,5H, s).

MS (ESI) m/z : 463,1 (M+H)⁺.

IM I-v-2

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,47 (1 H, m), 7,62 (0,5 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,58 (0,5 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,46-7,24 (3 H, m), 7,09 (1 H, m), 6,88 (0,5 H, br), 5,90 (0,5 H, br), 4,68 (0,5 H, dd, $J = 15,2, 6,6$ Hz), 4,59-4,51 (1 H, m), 4,39 (0,5 H, dd, $J = 15,8, 5,2$ Hz), 3,75 (0,5 H, br d, $J = 2,6$ Hz), 3,72 (0,5 H, br t, $J = 7,3$ Hz), 3,40 (0,5 H, br), 3,28 (0,5 H, dd, $J = 16,4, 6,0$ Hz), 3,19 (0,5 H, br), 2,94 (0,5 H, m), 2,68 (0,5 H, dd, $J = 16,4, 2,6$ Hz), 2,46 (0,5 H, dd, $J = 15,8, 9,2$ Hz), 2,37-2,30 (0,5 H, m), 2,16-1,97 (3 H, m), 1,80-1,67 (0,5 H, m), 1,44 (4,5 H, s), 1,28 (4,5 H, s).

MS (ESI) m/z : 483,0 (M+H)⁺.

IM I-v-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,55 (1 H, m), 7,47 (1 H, d, $J=7,9$ Hz), 7,30 (1 H, d, $J=2,0$ Hz), 7,14 (2 H, m), 7,02 (1 H, br), 4,69 (1 H, dd, $J=13,8, 5,3$ Hz), 4,61 (1 H, dd, $J=14,5, 5,3$ Hz), 3,45 (1 H, br), 2,92 (1 H, dd, $J=16,5, 4,6$ Hz), 2,61-2,48 (1,5 H, m), 2,45 (3 H, s), 2,26-2,05 (2,5 H, m), 1,45 (9 H, s).

MS (ESI) m/z : 481,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các ví dụ và chất trung gian dưới đây được điều chế bằng quy trình chung B (Bảng 14 và 16).

Quy trình chung B

Quy trình chung B được thực hiện bằng quy trình tương tự được mô tả trong quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 5 với/không với sự tinh chế dưới đây; cột ống SCX, HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 14}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
12		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-16
13		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-3
14		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-17
15		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-hydroxy-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-4
16		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit	 Ví dụ 11
17		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit	 IM I-e-22

{Bảng 15}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phuon g pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phuon g pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
12	D	1,68	381,0	15	A	1,47	379,3
13	D	1,59	401,0	16	D	1,55	349,0
14	A	1,35	397,2	17	D	1,48	369,0

Ví dụ 12

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,87 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 7,73 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,52 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 1,3 Hz), 7,05 (1 H, br d, J = 5,9 Hz), 4,71 (1 H, dd, J = 14,5, 5,9 Hz), 4,64 (1 H, dd, J = 14,5, 5,9 Hz), 3,17 (1 H, m), 3,00 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,46 (3 H, s).

Ví dụ 13

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,88 (1 H, dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,74 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,63 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,51 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 7,9, 7,9 Hz), 7,33 (1 H, br d, J = 5,9 Hz), 4,72 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,17 (1 H, m), 3,01 (1 H, m), 2,59 (1 H, m).

Ví dụ 14

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,88 (1 H, br dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,69 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,59 (1 H, br), 7,50 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 4,85-4,64 (4 H, m), 3,60 (1 H, br), 3,18-2,92 (2 H, m), 2,76 (1 H, m), 2,54 (1 H, m).

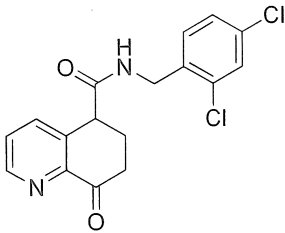
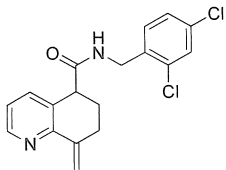
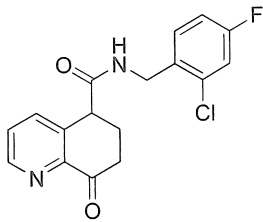
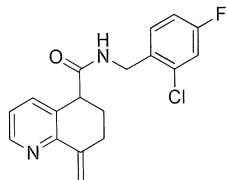
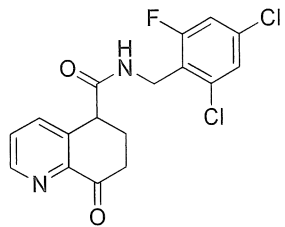
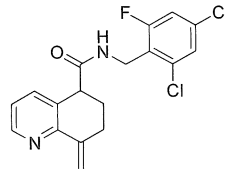
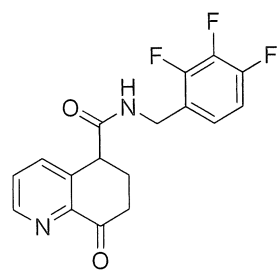
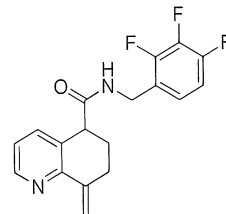
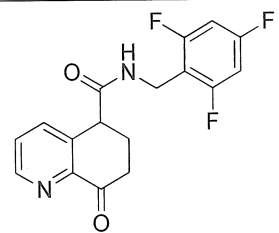
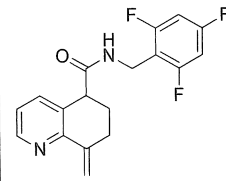
Ví dụ 15

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,70 (1 H, br dd, J = 4,6, 2,0 Hz), 8,23 (1 H, br), 7,86 (1 H, dd, J = 7,9, 2,0 Hz), 7,60 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,30 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 6,64 (1 H, s), 4,42 (2 H, m), 2,89-2,69 (2 H, m), 2,43 (1 H, m), 2,37 (3 H, s), 2,22 (1 H, m).

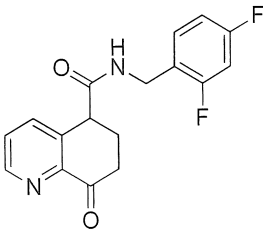
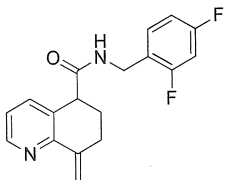
Ví dụ 16

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,82 (1 H, br), 8,77 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 8,00 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,63 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,50 (1 H, br s), 7,36 (1 H, br s), 4,39 (2 H, br d J = 4,6 Hz), 4,29 (1 H, m), 2,80 (2 H, m), 2,37 (3 H, s).

{Bảng 16-1}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
I-c-1		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-6
I-c-2		<i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-7
I-c-3		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-8
I-c-4		8-oxo- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-9
I-c-5		8-oxo- <i>N</i> -(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-10

{Bảng 16-2}

I-c-6		<i>N</i> -(2,4-diflobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-11
-------	---	---	--

I-c-7		<i>N</i> -(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-e-12
I-c-8		<i>N</i> -(4-chloro-2-fluorobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-e-13
I-c-9		<i>N</i> -(4-bromo-2-fluorobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-e-14
I-c-10		<i>N</i> -(2-chloro-3,4-difluorobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-e-15
I-c-11		<i>N</i> -(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-5-hydroxy-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-e-5
I-c-12		<i>N</i> -(2,3-dichlorobenzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamid		IM I-e-23

IM I-c-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, dd, J = 4,3, 1,8 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,29 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 6,94 (1 H, t, J = 5,5 Hz), 4,53 (1 H, dd, J = 14,6, 5,5 Hz), 4,47 (1 H, dd, J = 14,6, 5,5 Hz), 3,96 (1 H, t, J = 5,5 Hz), 2,96 (1 H, ddd, J = 17,7, 10,4, 4,9 Hz), 2,70 (1 H, ddd, J = 17,7, 7,3, 4,9 Hz), 2,53 (1 H, m), 2,40 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 349,0 (M+H)⁺.

IM I-c-2

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, dd, $J = 4,3, 1,2$ Hz), 7,69 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,55 (1 H, br), 7,37 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz), 7,06 (1 H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 6,89 (1 H, dt, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 4,48 (1 H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 9,8, 5,5$ Hz), 4,03 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,99 (1 H, ddd, $J = 17,7, 9,8, 4,9$ Hz), 2,67 (1 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,36 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 333,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-3

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, m), 7,69 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,26 (1 H, br), 7,16 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 6,97 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 4,59 (1 H, dd, $J = 15,9, 4,9$ Hz), 4,55 (1 H, dd, $J = 15,9, 4,9$ Hz), 3,98 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 3,19 (1 H, ddd, $J = 17,7, 10,4, 4,9$ Hz), 2,66 (1 H, m), 2,48 (1 H, m), 2,36 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 367,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-4

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,99 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 7,70 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,06 (1 H, m), 6,89 (1 H, m), 4,45 (2 H, m), 4,04 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 3,03 (1 H, ddd, $J = 17,7, 10,4, 4,9$ Hz), 2,65 (1 H, m), 2,50-2,34 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 335,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-5

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,3, 1,2$ Hz), 8,07 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 7,69 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 6,62 (2 H, m), 4,46 (2 H, m), 4,01 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,99 (1 H, m), 2,64 (1 H, m), 2,42-2,28 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 335,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-6

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,50 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,68 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,60 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 7,36 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,26, (1 H, ddd, $J = 15,3, 8,6, 6,7$ Hz), 6,80-6,70 (2 H, m), 4,45 (1 H, dd, $J = 15,9, 5,5$ Hz), 4,41 (1 H, dd, $J = 15,9, 5,5$ Hz), 4,02 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,99 (1 H, ddd, $J = 17,7, 10,4, 4,9$ Hz), 2,66 (1 H, ddd, $J = 17,7, 7,3, 4,9$ Hz), 2,50-2,32 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 317,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-7

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,55 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,66 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,51 (1 H, dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,18 (1 H, ddd, $J = 8,5, 7,9, 2,4$ Hz), 7,12 (1 H, br t, $J = 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 15,9,$

6,1 Hz), 4,55 (1 H, dd, $J = 15,9, 6,1$ Hz), 3,99 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,97 (1 H, ddd, $J = 17,7, 9,8, 4,9$ Hz), 2,68 (1 H, ddd, $J = 17,7, 6,7, 4,9$ Hz), 2,53-2,34 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 367,1 (M+H)⁺.

IM I-c-8

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,67 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,63 (1 H, br t, $J = 6,1$ Hz), 7,36 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 8,5, 7,3$ Hz), 7,02 (1 H, dd, $J = 8,9, 2,4$ Hz), 6,99 (1 H, dd, $J = 7,3, 2,4$ Hz), 4,43 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,38 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,00 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,99 (1 H, ddd, $J = 17,7, 9,8, 4,9$ Hz), 2,65 (1 H, ddd, $J = 17,7, 6,7, 5,5$ Hz), 2,46-2,31 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 333,1 (M+H)⁺.

IM I-c-9

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,50 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,68 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,60 (1 H, br t, $J = 6,1$ Hz), 7,37 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,22-7,14 (3 H, m), 4,42 (2 H, m), 4,00 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,99 (1 H, ddd, $J = 17,7, 10,4, 4,9$ Hz), 2,66 (1 H, ddd, $J = 17,7, 7,3, 4,9$ Hz), 2,49-2,31 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 377,0 (M+H)⁺.

IM I-c-10

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,69 (1 H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,65 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,44 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,15 (1 H, m), 7,07 (1 H, dd, $J = 8,6, 7,3$ Hz), 6,35 (1 H, br), 4,57 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,49 (1 H, dd, $J = 15,3, 5,5$ Hz), 3,91 (1 H, br t, $J = 5,5$ Hz), 2,94 (1 H, ddd, $J = 17,7, 10,4, 4,9$ Hz), 2,75 (1 H, ddd, $J = 17,7, 6,1, 4,9$ Hz), 2,56 (1 H, ddd, $J = 17,7, 11,7, 6,1$ Hz), 2,42 (1 H, ddd, $J = 17,7, 10,4, 4,9$ Hz).

MS (ESI) m/z : 351,0 (M+H)⁺.

IM I-c-11

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,97 (1 H, br t, $J = 5,9$ Hz), 8,71 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,98 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,77 (1 H, dd, $J = 5,9, 2,6$ Hz), 7,64 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 7,66-7,50 (2 H, m), 6,81 (1 H, s), 4,45 (2 H, br d $J = 5,9$ Hz), 2,88-2,70 (2 H, m), 2,50 (1 H, m), 2,34 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 399,3 (M+H)⁺.

IM I-c-12

MS (ESI) m/z : 335,5 (M+H)⁺.

Các ví dụ và các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng quy trình chung C, D, hoặc E (Bảng 17 và 19).

Quy trình chung C

O₃ được làm sủi bọt trong dung dịch chứa chất nền (1,0 đương lượng) trong 50% CH₂Cl₂-MeOH ở -78°C cho đến khi vật liệu ban đầu tiêu thụ hết. N₂ được làm sủi bọt trong hỗn hợp này để loại bỏ O₃ dư ở -78 °C. Hỗn hợp này được làm nguội với NaBH₄ (10,0 đương lượng) và hỗn hợp này được làm ấm dần dần đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, 10% nước axit xitric được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với CH₂Cl₂ 3 lần và các dịch chiết được rửa bằng nước. Các dịch chiết được kết hợp, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel NH và/hoặc cột ống SCX, HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

Quy trình chung D

Natri borohydrua (1,5 đương lượng) được thêm dung dịch MeOH chứa chất nền (1,0 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Nước được thêm vào hỗn hợp này và chất dễ bay hơi được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Phần cặn được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel NH và/hoặc cột ống SCX, HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

Quy trình chung E

Dung dịch CH₂Cl₂ (0,065M) chứa chất nền được thêm TFA (0,065M) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được rót vào trong nước. Hỗn hợp này được chiết với CH₂Cl₂. Dịch chiết được rửa bằng nước, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 17-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
18		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 12	D
19		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 13	D
20		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 14	D
21		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-18	C
22		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-19	C

{Bảng 17-2}

23		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-(metoxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-e-21	C
24		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5,8-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Ví dụ 15	D
25		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,8-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-c-11	D
26		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		Ví dụ 16	D
27		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		Ví dụ 17	D
28		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -cyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		IM I-c-12	D

{Bảng 17-3}

29		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flu-7-hydroxy-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -xyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		C
30		axit 2-(5-((2,4-diclo-6-metylbenzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic		E
31		axit 2-(5-((2-clo-3-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic		E

{Bảng 18}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
18	D	1,66, 1,69	383,0	25	A	1,40	401,3
19	D	1,56, 1,59	403,0	26	D	1,51	351,0
20	A	1,35	399,2	27	D	1,40, 1,45	371,0
21	A	1,45	369,1	28	D	1,33, 1,38	337,0
22	A	1,49	369,1	29	D	1,52	355,1
23	A	1,57	413,1	30	A	1,27	407,1
24	A	1,46	381,3	31	A	1,23	427,2

Ví dụ 18

¹H NMR (DMSO d₆) delta 8,74 (1 H, m), 8,60 (1 H, br s), 7,58 (0,4 H, d, J = 7,9 Hz), 7,55 (0,6 H, d, J = 7,9 Hz), 7,46 (1 H, br s), 7,38 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,35 (1 H, br s), 5,41

(1 H, br s), 4,61 (1 H, m), 4,48 (0,8 H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,43 (1,2 H, d, $J = 4,6$ Hz), 2,80-1,75 (4 H, m), 2,42 (1,2 H, s), 2,38 (1,8 H, s).

Ví dụ 19

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br), 7,71-7,62 (2 H, m), 7,51 (1 H, m), 7,39 (1 H, m), 7,30 (1 H, br), 7,30-7,20 (1 H, m), 4,78-4,69 (3 H, m), 4,33 (0,5 H, br s), 3,75 (0,5 H, br s), 2,76-1,80 (4 H, m).

Ví dụ 20

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) delta 8,69 (1 H, br), 8,62 (1 H, br), 7,58 (1 H, m), 7,56 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,48 (1 H, d, $J = 2,6$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,53 (1 H, br), 5,43 (1 H, m), 4,71-4,55 (3 H, m), 4,52-4,40 (2 H, m), 2,40-1,72 (4 H, m).

Ví dụ 24

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) delta 8,48 (1 H, br dd, $J = 4,6, 2,0$ Hz), 8,07 (1 H, m), 7,52-7,45 (2 H, m), 7,32 (1 H, $J = 2,6$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 6,23 (0,5 H, s), 6,11 (0,5 H, s), 5,16 (1 H, m), 4,54-4,42 (3 H, m), 2,41 (1,5 H, s), 2,39 (1,5 H, s), 2,30-1,64 (4 H, m).

Ví dụ 25

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) delta 8,86 (1 H, t, $J = 6,6$ Hz), 8,49 (1 H, br d, $J = 4,6$ Hz), 7,78 (1 H, m), 7,66-7,57 (3 H, m), 7,30 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 6,39 (0,5 H, br), 6,27 (0,5 H, br), 5,20 (0,5 H, d, $J = 2,6$ Hz), 5,16 (0,5 H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,56-4,44 (3 H, m), 2,33-1,75 (4 H, m).

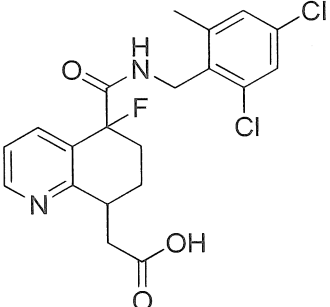
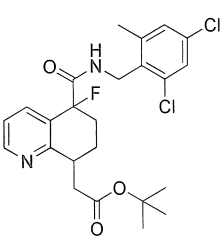
Ví dụ 26

^1H NMR ($\text{DMSO } d_6$) delta 8,53 (1 H, br), 8,44 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,52 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,50 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,48 (1 H, d, $J = 6,6$ Hz), 4,90 (1 H, m), 4,44 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 4,42 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,82 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 29

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,69 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,62 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,44 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,35-7,16 (4 H, m), 5,33 (1 H, dd, $J = 6,1, 2,4$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,94 (1 H, d, $J = 5,5$ Hz), 2,83-2,66 (2 H, m).

{Bảng 19}

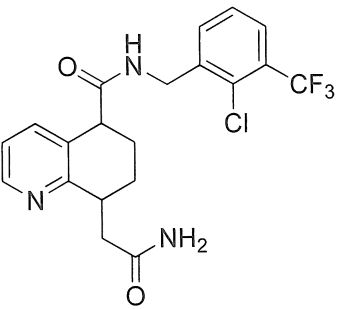
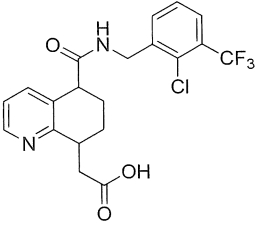
Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
I-w-1		Axit 2-(5-((2,4-diclo-6-methylbenzyl)carbamoyl)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic	 IM I-v-3	E

IM I-w-1

MS (ESI) m/z: 425,0 (M+H)⁺.

Ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung A (Bảng 20).

{Bảng 20}

Ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
32		(2-amino-2-oxoethyl)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 30	NH ₄ Cl

Ví dụ 32

LCMS (ESI) m/z: 426,2 (M+H)⁺, tR 1,39 phút (Phương pháp A).

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung F (Bảng 21).

Quy trình chung F

Hỗn hợp gồm chất nền (1,0 đương lượng), 4% nước OsO₄ (1,0 đương lượng), và NMO (15,0 đương lượng) trong 50% nước THF được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Nước Na₂S₂O₃ được thêm vào hỗn hợp này và

hỗn hợp này được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần. Các dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và/hoặc cột SCX, HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

{Bảng 21}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
33		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-1
34		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-16
35		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-3
36		<i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-18
37		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-19
38		<i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-5H-xylopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit	 IM I-e-24

{Bảng 22}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
33	A	1,41	395,3	36	A	1,39	399,1
34	A	1,52	413,1	37	A	1,42	399,1
35	A	1,44	433,1	38	D	1,41	385,1

Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung G hoặc H (Bảng 23).

Quy trình chung G

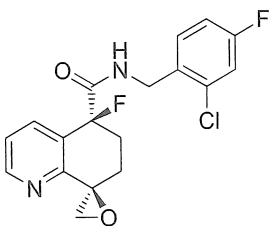
Chất nền (1,0 đương lượng) và trimethylsulfoxonium iodua (1,2 đương lượng) được hòa tan trong DMSO. Dung dịch DMSO chứa KOBu^t (1,2 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được rót vào trong đá-nước. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần và được rửa bằng nước muối. Các dịch chiết được kết hợp, được làm khô qua Na₂SO₄, và cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây. Mỗi chất đồng phân diastereo có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel.

Quy trình chung H

Dung dịch chứa chất nền (1,0 đương lượng) trong nước-tert-BuOH-THF (2:1:1) được thêm NBS (2,0 đương lượng) trong các phần ở nhiệt độ môi trường và sau đó hỗn hợp được gia nhiệt ở 50°C cho đến khi vật liệu ban đầu tiêu thụ hết. Sau khi làm mát đến 0°C, hỗn hợp phản ứng được bazơ hóa với nước NaOH 5M và được khuấy ở 0°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và chiết với EtOAc hai lần. Các dịch chiết được rửa bằng nước muối, và được làm khô qua Na₂SO₄. Các dịch chiết kết hợp được làm bay hơi và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica để thu được các chất trung gian dưới đây. Mỗi chất đồng phân diastereo có thể được tách bằng sắc ký cột silica gel.

{Bảng 23}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
I-g-1		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 Ví dụ 1	G
I-g-2		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 Ví dụ 12	G
I-g-3		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 Ví dụ 13	G
I-g-4		(2 <i>S</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-e-19	H
I-g-5		(2 <i>R</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		
I-g-6		(2 <i>S</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-e-20	H

I-g-7		(2 <i>R</i> *,5' <i>S</i> '*)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5'-fluoro-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamid		
-------	---	---	--	--

IM I-g-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,53 (1 H, dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,45 (0,5 H, d, J = 7,9 Hz), 7,42 (0,5 H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,24 (0,5 H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (0,5 H, d, J = 2,0 Hz), 7,18 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,11 (0,5 H, d, J = 2,0 Hz), 7,10 (0,5 H, d, J = 2,0 Hz), 5,94 (0,5 H, br t, J = 5,9 Hz), 5,79 (0,5 H, br t, J = 5,9 Hz), 4,63-4,41 (2 H, m), 3,75 (1 H, m), 3,73 (0,5 H, d, J = 5,9 Hz), 3,62 (0,5 H, d, J = 5,9 Hz), 2,98 (0,5 H, d, J = 5,9 Hz), 2,97 (0,5 H, d, J = 5,9 Hz), 2,47 (1,5 H, s), 2,46 (1,5 H, s), 2,50-1,80 (4 H, m).

MS (ESI) m/z: 377,0 (M+H)⁺.

IM I-g-2

MS (ESI) m/z: 395,0 (M+H)⁺.

IM I-g-3

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,63 (1 H, dd, J = 4,6, 2,0 Hz), 7,67 (2 H, m), 7,44 (2 H, m), 7,30-7,04 (2 H, m), 4,75 (2 H, d, J = 5,9 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 3,03 (1 H, d, J = 5,9 Hz), 2,99-2,00 (4 H, m).

MS (ESI) m/z: 414,9 (M+H)⁺.

IM I-g-4

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,63 (1 H, br dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,50 (1 H, br dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,27 (1 H, br dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,19 (1 H, br), 4,67 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,62 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,86 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 3,03 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 380,9 (M+H)⁺.

IM I-g-5

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,63 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,51 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,37 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,27 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,24 (1 H, br), 7,22 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 4,65 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,60 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,51 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 3,06 (1 H, d, J = 6,1 Hz), 2,65 (1 H, m), 2,50-2,39 (2 H, m), 2,19 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 380,9 (M+H)⁺.

IM I-g-6

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,49 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,44 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,17 (1 H, br), 7,01 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 4,67 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,77 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,13 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 365,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-7

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,51 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz), 7,23-7,18 (3 H, m), 7,00 (1 H, m), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,51 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,06 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,66 (1 H, m), 2,51-2,39 (2 H, m), 2,19 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 364,7 ($\text{M}+\text{H}$).

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung I, J, hoặc K (Bảng 24).

Quy trình chung I

Dung dịch MeOH (1,3 đương lượng) chứa NaOMe 1,0M được thêm vào chất nền (1,0 đương lượng) trong một phản nhỏ ở nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được thủy tinh. Thủy tinh còn lại được phân bố giữa EtOAc và nước. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cột ống SCX và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

Quy trình chung J

Dung dịch MeOH chứa chất nền (1,0 đương lượng) được xử lý với amin (45 đương lượng) ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần cặn tạo thành được phân bố giữa EtOAc và nước. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và/hoặc cột SCX và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

Quy trình chung K

Dung dịch EtOH đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm NaBH_4 (6,0 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, nước được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước NaHCO_3 . Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cột ống SCX

và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

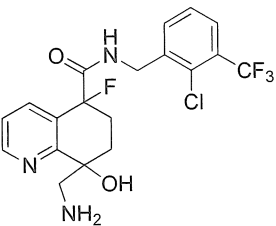
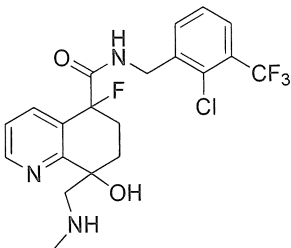
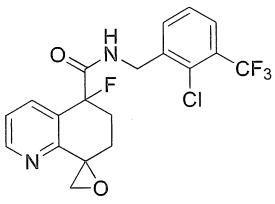
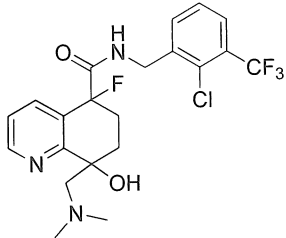
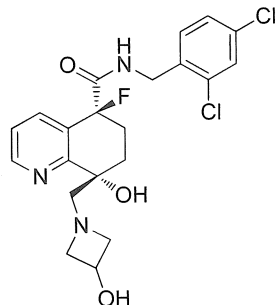
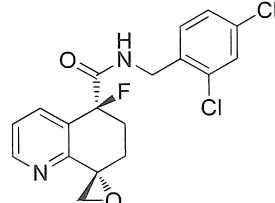
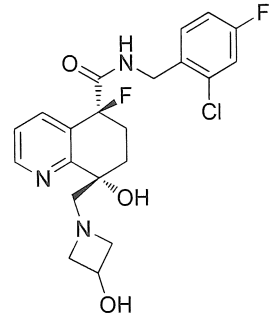
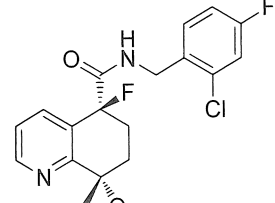
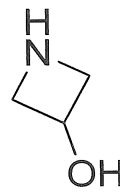
{Bảng 24-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung (/Amin)
39		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-g-2	I
40		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-g-3	I
41		(5 <i>S</i> *,8 <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-g-4	I
42		(5 <i>S</i> *,8 <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-g-6	I

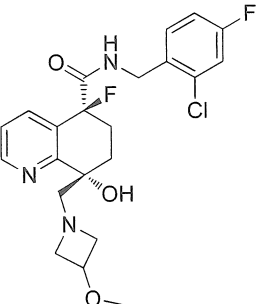
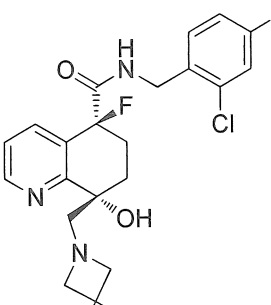
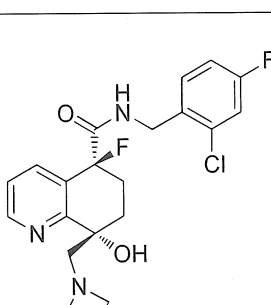
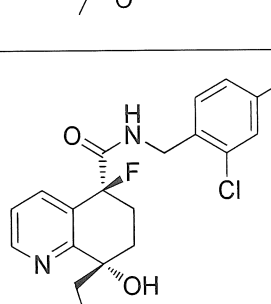
{Bảng 24-2}

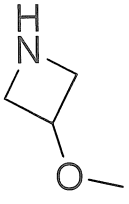
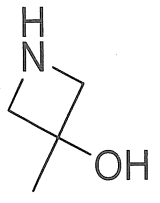
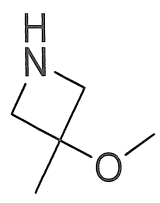
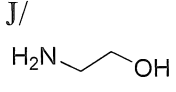
43		8-(aminometyl)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /NH ₄ OH
44		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /MeNH ₂ trong MeOH
45		8-(aminometyl)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /NH ₄ OH
46		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /MeNH ₂ trong MeOH
47		<i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /Me ₂ NH trong THF

{Bảng 24-3}

48		8-(aminometyl)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /NH ₄ OH
49		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /MeNH ₂ trong MeOH
50		<i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J /Me ₂ NH trong THF
51		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J/ 
52		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		J/ 

{Bảng 24-4}

53		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2-chloro-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxiazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit
54		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2-chloro-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit
55		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2-chloro-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxi-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit
56		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2-chloro-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

J/ 
J/ 
J/ 
J/ 

{Bảng 24-5}

57		(5S*,8R*)-N-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		J/
58		N-(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		K

{Bảng 25}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
39	A	1,67	427,1	47	A	1,50	440,2
40	A	1,57	447,1	48	A	1,36	432,1
43	A	1,35	394,2	49	A	1,38	446,1
44	A	1,36	408,1	50	A	1,43	460,1
45	A	1,42	412,2	58	A	1,58	417,1
46	A	1,45	426,2				

Ví dụ 41

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,27 (1 H, br s), 8,74 (1 H, d, J = 4,5 Hz), 7,75-7,80 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,53 (1 H, dd, J = 8,0, 4,7 Hz), 7,45 (1 H, dd, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 8,3 Hz), 4,40 (2 H, t, J = 5,3 Hz), 3,88 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 3,53 (1 H, d, J = 8,4 Hz) 2,29-2,48 (5 H, m).

MS (ESI) m/z: 413,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 42

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, dt, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,51 (1 H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 7,14-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,51-4,68 (2 H, m), 3,76 (2 H, dd, J = 9,5, 8,4 Hz), 3,34 - 3,37 (4 H, m), 2,57 - 2,72 (1 H, m), 2,38-2,49

(1 H, m) 2,18-2,32 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 397,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 51

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, br d, J = 4,7 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,27-7,30 (1 H, m), 7,19-7,25 (1 H, m), 4,48-4,65 (3 H, m), 3,99-4,13 (4 H, m), 3,89 (2 H, br s), 3,56 (1 H, br d, J = 13,0 Hz), 3,18 (1 H, br d, J = 13,1 Hz), 2,67-2,82 (1 H, m), 2,16-2,28 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 454,2 (M+H)⁺.

Ví dụ 52

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, dt, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,49 (1 H, dt, J = 7,8, 1,5 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,5, 6,1 Hz), 7,09-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,53-4,67 (2 H, m), 4,41 (1 H, quin, J = 5,78 Hz), 3,74-3,82 (1 H, m), 3,57 (1 H, br s), 3,07-3,16 (2 H, m), 3,00 (1 H, br t, J = 6,4 Hz), 2,85 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 2,56-2,77 (1 H, m), 2,13-2,37 (4 H, m).

MS (ESI) m/z : 438,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 53

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61-8,64 (1 H, m), 7,49 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,6, 6,0 Hz), 7,09-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,54-4,66 (2 H, m), 4,03 (1 H, br t, J = 5,8 Hz), 3,66-3,84 (1 H, m), 3,58 (1 H, br s), 3,15-3,24 (4 H, m), 2,95-3,10 (1 H, m), 2,85 (1 H, br d, J = 12,8 Hz), 2,58-2,72 (1 H, m), 2,08-2,35 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 452,0 (M+H)⁺.

Ví dụ 54

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, d, J = 5,0 Hz), 7,50 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,6, 6,0 Hz), 7,10-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,54-4,67 (2 H, m), 3,46 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 3,22-3,39 (4 H, m), 2,90 (1 H, d, J = 12,8 Hz), 2,59-2,74 (1 H, m), 2,14-2,27 (3 H, m), 1,45 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 452,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 55

¹H -NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, dt, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,41 (1 H, t, J = 7,0 Hz), 7,08-7,24 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, J = 8,3, 2,6 Hz), 4,53-4,67 (2 H, m), 3,14-3,41 (6 H, m), 3,10 (2 H, br s), 2,83 (1 H, br d, J = 12,6 Hz), 2,49-2,76 (1 H, m), 2,13-2,37 (3 H, m), 1,43 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 466,3 (M+H)⁺.

Ví dụ 56

^1H -NMR (CDCl_3) delta 8,59 (1 H, dt, $J = 4,7, 1,7$ Hz), 7,50 (1 H, dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,4, 6,0$ Hz), 7,13-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 4,55-4,67 (2 H, m), 3,64 (2 H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,12 (1 H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,92 (1 H, d, $J = 12,0$ Hz), 2,68-2,83 (2 H, m), 2,28-2,36 (1 H, m), 2,13 - 2,25 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 426,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 57

^1H -NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, dt, $J = 4,7, 1,7$ Hz), 7,51 (1 H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz), 7,10-7,25 (3 H, m), 6,99 (1 H, td, $J = 8,3, 2,6$ Hz), 4,54-4,67 (2 H, m), 3,43-3,66 (3 H, m), 3,03 (1 H, d, $J = 14,1$ Hz), 2,87 (1 H, br d, $J = 14,2$ Hz), 2,57-2,73 (3 H, m), 2,14-2,41 (6 H, m).

MS (ESI) m/z : 440,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung L (Bảng 26).

Quy trình chung L

NaN_3 (3,0 đương lượng) và NH_4Cl (3,0 đương lượng) được thêm dung dịch MeOH chứa chất nền (1,0 đương lượng), và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Phản ứng được làm nguội bằng nước NaHCO_3 , và hỗn hợp tạo thành được chiết với CHCl_3 . Dịch chiết được cô dưới áp suất giảm để thu được các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 26}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
I-h-3-1		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)-8-(azidomethyl)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	
I-h-3-2		(5 <i>S</i> *,8 <i>S</i> *)-8-(azidomethyl)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	

IM I-h-3-1

^1H -NMR (CDCl_3) delta 8,65 (1 H, dt, $J = 4,7, 1,71$ Hz), 7,53 (1 H, dt, $J = 7,9, 1,5$ Hz),

7,45 (1 H, d, $J = 2,1$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,27-7,31 (2 H, m), 7,16 (1 H, br d, $J = 5,3$ Hz), 4,54-4,67 (2 H, m), 3,70 (2 H, d, $J = 1,1$ Hz), 3,20 (s, 1 H), 2,59-2,74 (1 H, m), 2,36-2,46 (1 H, m), 2,13-2,33 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 424,2 ($M+H$)⁺.

IM I-h-3-2

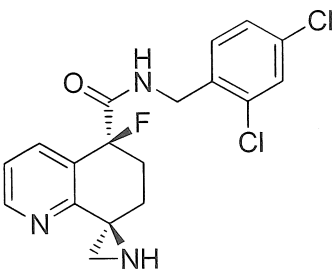
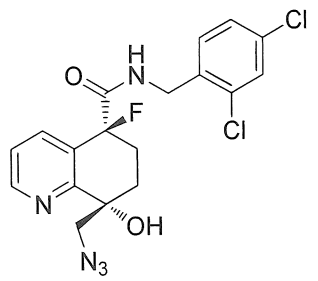
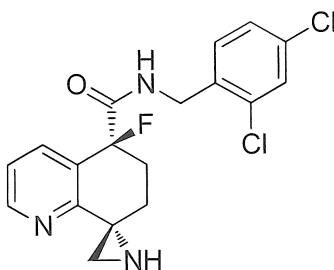
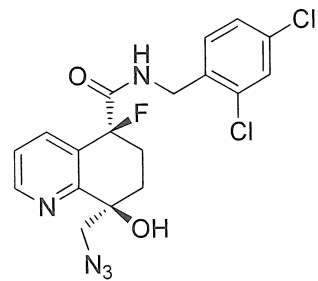
¹H -NMR (CDCl₃) delta 8,60-8,66 (1 H, m), 7,52 (1 H, d, $J = 8,2$ Hz), 7,46 (1 H, s), 7,17-7,39 (6 H, m), 4,54-4,68 (2 H, m), 3,53-3,60 (1 H, m), 3,41 (1 H, d, $J = 13,0$ Hz), 2,41-2,55 (2 H, m), 2,26-2,39 (1 H, m), 2,01-2,21 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 424.2 ($M+H$)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 11, Bước 1

Dung dịch MeCN và nước (100 đương lượng) đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng) ở 60°C được thêm theo phần triphenyl phosphin (2,0 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 27).

{Bảng 27}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
I-m-1		(2 <i>S</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[aziridin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-h-3-1
I-m-2		(2 <i>R</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[aziridin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-h-3-2

IM I-m-1

¹H -NMR (CDCl₃) delta 8,46 (1 H, dt, $J = 4,7, 1,9$ Hz), 7,21-7,48 (6 H, m), 7,13 (1 H, ddd, $J = 7,8, 4,8, 0,9$ Hz), 4,57-4,72 (2 H, m), 2,57-2,78 (1 H, m), 2,45-2,55 (1 H, m), 2,34 (1

H, tdd, $J = 14,1, 14,1, 4,3, 2,9$ Hz), 2,16 (1 H, s) 1,91 (1 H, s), 1,71 (1 H, dt, $J = 13,6, 3,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 380,1 (M+H)⁺.

IM I-m-2

¹H -NMR (CDCl₃) delta 8,47 (1 H, dt, $J = 4,7, 1,7$ Hz), 7,63-7,70 (1 H, m), 7,32-7,49 (4 H, m), 7,19-7,29 (2 H, m), 7,13 (1 H, ddd, $J = 7,9, 4,7, 0,7$ Hz), 4,54-4,68 (2 H, m), 2,49-2,70 (3 H, m), 2,23-2,36 (2 H, m), 2,09 - 2,20 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 380,1 (M+H)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 11, Bước 2

Triethylamin (1,5 đương lượng) và 2-nitrophenylsulfonyl clorua (1,2 đương lượng) được thêm liên tục vào dung dịch diclometan chứa chất nền (1,0 đương lượng) ở 0°C. Sau khi khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi hoàn thiện phản ứng, phản ứng được làm nguội bằng nước NH₄Cl. Hỗn hợp này được chiết với CHCl₃, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô dưới áp suất giảm để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 28).

{Bảng 28}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
XIV-1		(2 <i>S</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-dichlobenzyl)-5'-flo-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[aziridin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	
XIV-2		(2 <i>R</i> *,5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-dichlobenzyl)-5'-flo-1-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[aziridin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	

IM XIV-1

MS (ESI) m/z : 565,0 (M+H)⁺

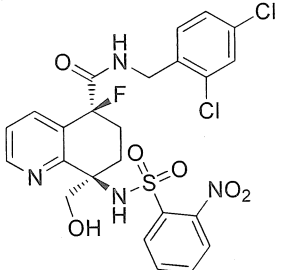
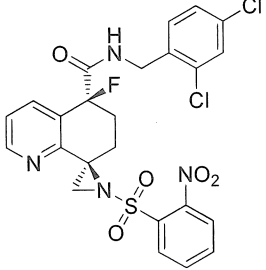
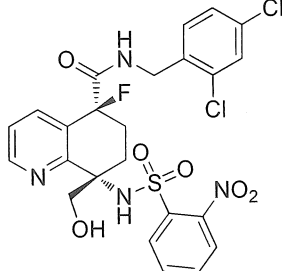
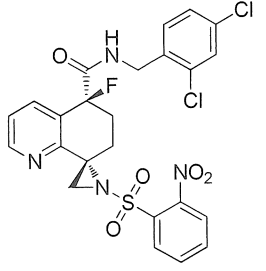
IM XIV-2

MS (ESI) m/z : 565,0 ($M+H$)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 11, Bước 3

Dung dịch DMF chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm NaOAc (10 đương lượng) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 100°C cho đến khi vật liệu ban đầu được tiêu thụ hết. Nước NaOH (5N, 5 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này và được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Phản ứng được làm nguội bằng nước NH₄Cl, được chiết với CHCl₃. Dịch chiết được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 29).

{Bảng 29}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
XV-1		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-(2-nitrophenylsulfonamido)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	
XV-2		(5 <i>S</i> *,8 <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-(2-nitrophenylsulfonamido)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	

IM XVI-1

MS (ESI) m/z : 583,1 ($M+H$)⁺.

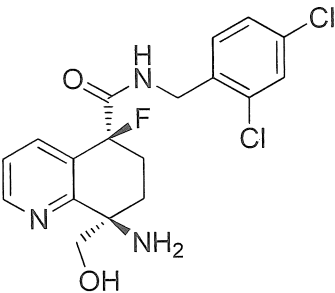
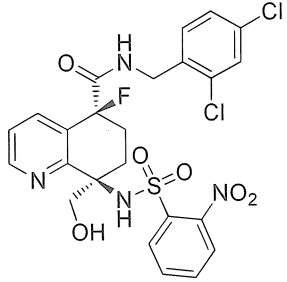
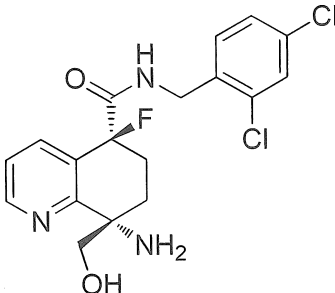
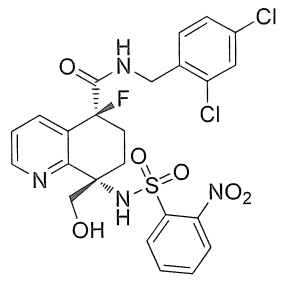
IM XV-2

MS (ESI) m/z : 583,1 ($M+H$)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 11, Bước 4

Hỗn hợp DMF gồm chất nền (1,0 đương lượng), axit 4-mercaptobenzoic (2,0 đương lượng), và K₂CO₃ (4,0 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ 80°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Dung môi chứa hỗn hợp này được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cột ống SCX để thu được các ví dụ dưới đây (Bảng 30).

{Bảng 30}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
59		(5 <i>S</i> *,8 <i>R</i> *)-8-amino- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	 IM XV-1
60		(5 <i>S</i> *,8 <i>S</i> *)-8-amino- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	 IM XV-2

Ví dụ 59

¹H -NMR (CDCl₃) delta 8,56-8,65 (1 H, m), 7,50 (1 H, br d, J = 8,1 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 2,2 Hz), 7,30-7,39 (1 H, m), 7,13-7,29 (3 H, m), 4,60 (2 H, dd, J=10,0, 5,9 Hz), 2,90-3,09 (2 H, m), 2,29-2,45 (2 H, m), 2,05-2,17 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 398,2 (M+H)⁺.

VÍ DỤ 60

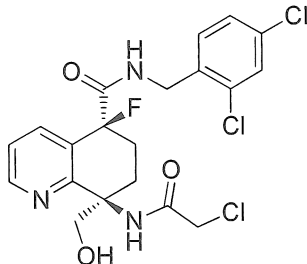
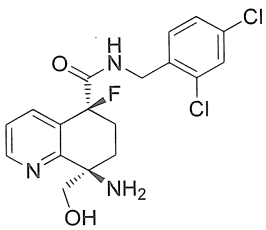
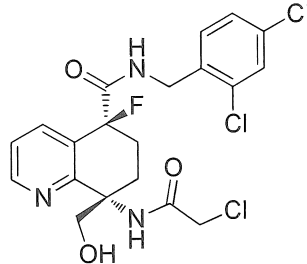
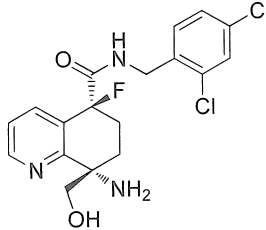
¹H -NMR (CDCl₃) delta 8,54 (1 H, dd, J = 2,7, 1,3 Hz), 7,52 (1 H, d, J = 7,3 Hz) 7,40-7,44 (1 H, m), 7,27-7,36 (2 H, m), 7,12-7,25 (3 H, m), 4,51-4,65 (2 H, m), 3,14-3,31 (2 H, m), 2,67-3,00 (2 H, m), 2,17-2,31 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 398,2 (M+H)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 12, Bước 1

Cloaxetyl clorua (1,1 đương lượng) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch hai pha diclometan (0,3M) chứa chất nền (1,0 đương lượng) và 0,5N nước NaOH (2,0 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy ở nhiệt độ đó cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được chiết với diclometan 3 lần, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô dưới áp suất giảm để thu được các chất trung gian dưới đây (Bảng 31).

{Bảng 31}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
XVI-1		(5 <i>S</i> *, 8 <i>R</i> *)-8-(2-cloaxetamido)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 59
XVI-2		(5 <i>S</i> *, 8 <i>S</i> *)-8-(2-cloaxetamido)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 60

IM XVI-1

MS (ESI) m/z : 474,1 ($M+H$)⁺.

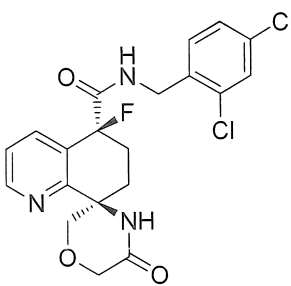
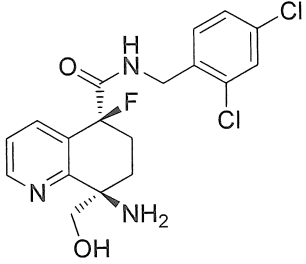
IM XVI-2

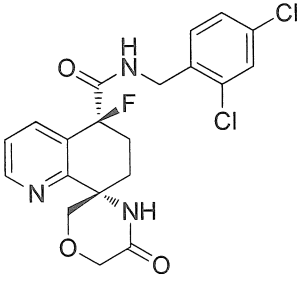
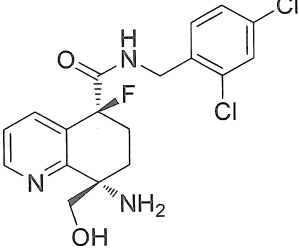
MS (ESI) m/z : 474,1 ($M+H$)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 12, Bước 2

Dung dịch diclometan/2-propanol 50% chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm theo phần tert-BuOK (4,0 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch này được cho làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn thô tạo thành được tinh chế bằng HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây (Bảng 32).

{Bảng 32}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
61		(3 <i>R</i> *, 5' <i>S</i> *)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM XVI-1

62		(3<i>S</i>*,5'<i>S</i>*)-<i>N</i>-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'<i>H</i>-spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM XVI-2
----	---	---	---

Ví dụ 61

¹H-NMR (CDCl₃) delta 8,61-8,69 (1 H, m), 7,54 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,16-7,40 (6 H, m), 6,18 (1 H, br s), 4,56-4,69 (2 H, m), 4,34 (1 H, dd, J = 12,2, 2,2 Hz), 4,17 (2 H, dd, J = 17,5, 16,6 Hz), 3,37 (1 H, dd, J = 12,2, 2,9 Hz), 2,77-2,95 (1 H, m), 2,40-2,50 (1 H, m), 2,12-2,32 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 438,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 62

¹H-NMR (CDCl₃) delta 8,70 (1 H, d, J = 4,7 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,27-7,35 (3 H, m), 7,14-7,22 (1 H, m), 5,95 (1 H, br s), 4,53-4,65 (2 H, m), 4,25-4,42 (2 H, m), 4,20 (1 H, d, J = 11,4 Hz), 3,43 (1 H, dd, J = 12,4, 4,0 Hz), 2,54 - 2,64 (1 H, m) 2,29-2,53(3 H, m), 1,25 (1 H, s).

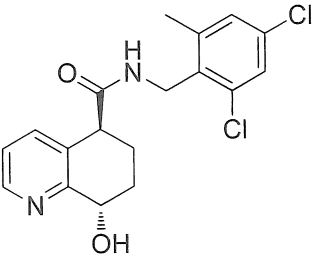
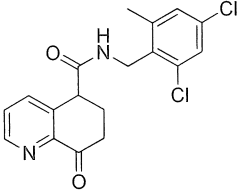
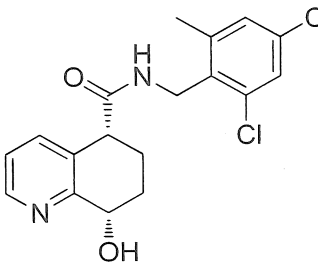
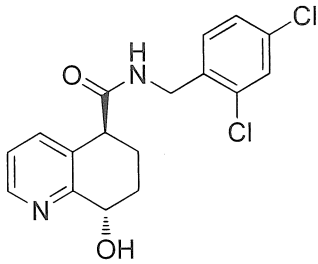
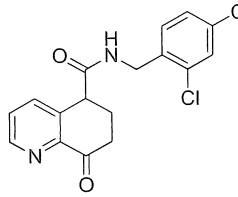
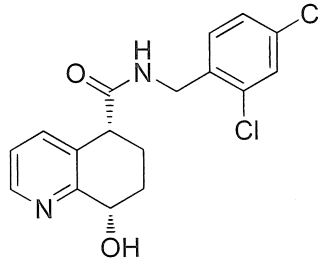
MS (ESI) m/z: 438,1 (M+H)⁺.

Các ví dụ và các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung M (Bảngs 33 và 35).

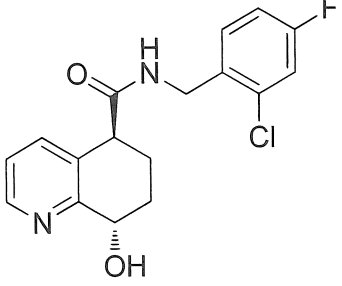
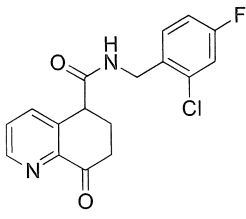
Quy trình chung M

Hỗn hợp DMF gồm chất nền (1,0 đương lượng), chất xúc tác Ru bất đối (5% mol) và triethylamin (2,0 đương lượng) được thêm axit focmic (5,0 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 10 phút, và sau đó làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, nước NaHCO₃ được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần và được rửa bằng nước và nước muối. Các dịch chiết được kết hợp, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và mỗi chất đồng phân phi đối hình được tách bằng sắc ký cột silica gel và/hoặc TLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

{Bảng 33-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Chất xúc tác Ru bất đối
63		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]
64		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	Ví dụ 1	
65		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]
66		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM I-c-1	

{Bảng 33-2}

67		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]
----	---	--	--	--

IM I-c-2

68		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
69		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
70		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	IM I-c-3	
71		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]

{Bảng 33-3}

72		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
----	--	--	--	--

73		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
74		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
75		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
76		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

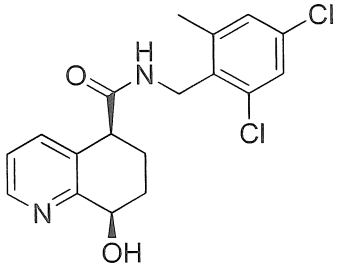
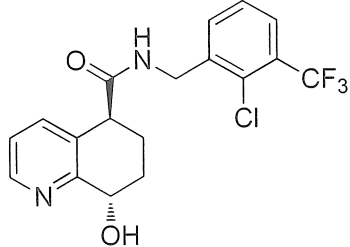
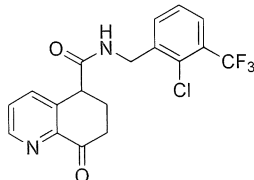
{Bảng 33-4}

77		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
78		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

79		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-bromo-2-florobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
80		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-bromo-2-florobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	IM I-c-9	
81		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3,4-diflorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]

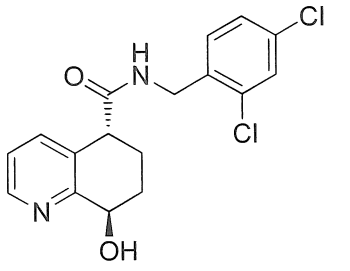
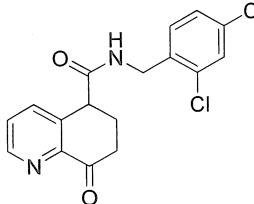
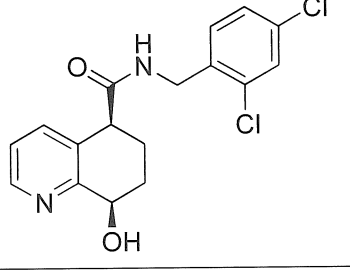
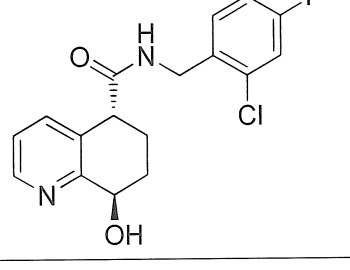
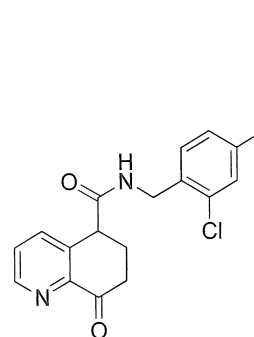
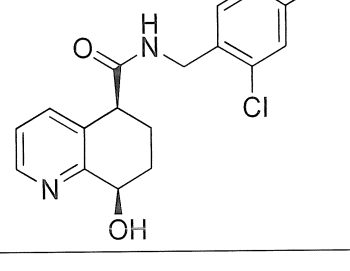
{Bảng 33-5}

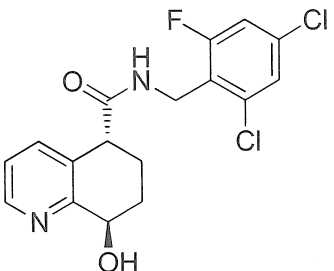
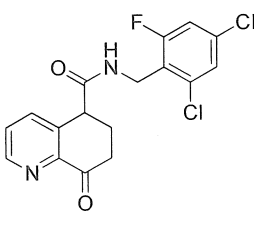
82		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3,4-diflorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
83		(5 <i>S</i> ,7 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamid		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S</i> , <i>S</i>)-Ts-DPEN]
84		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ts-DPEN]

85		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
86		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]

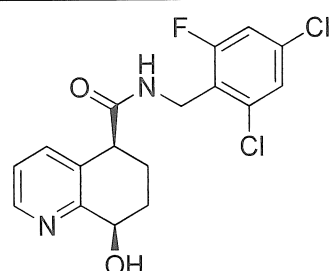
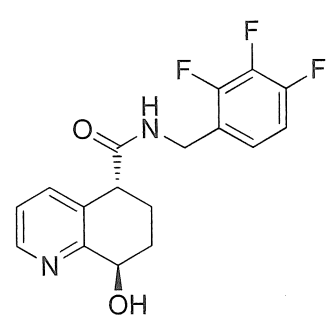
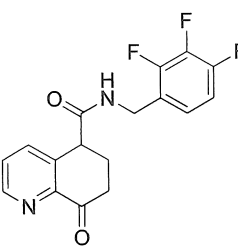
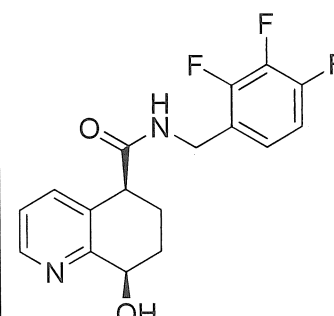
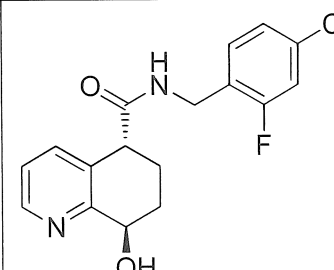
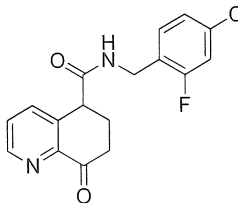
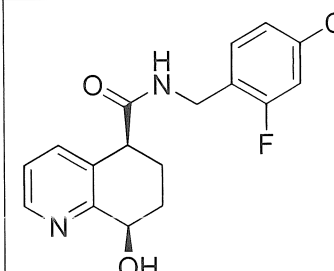
Ví dụ 2

{Bảng 33-6}

87		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R,R</i>)-Ts-DPEN]
88		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM I-c-1	
89		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R,R</i>)-Ts-DPEN]
90		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM I-c-2	

91		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-c-3	RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ts-DPEN]
----	---	---	--	---

{Bảng 33-7}

92		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
93		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-c-4	RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ts-DPEN]
94		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
95		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-c-8	RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ts-DPEN]
96		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 33-8}

97		(5 <i>R</i> ,7 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -xyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R,R</i>)-Ts-DPEN]
98		(5 <i>S</i> ,7 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5 <i>H</i> -xyclopenta[<i>b</i>]pyridin-5-carboxamit		

{Bảng 34}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
63	A	1,48	365,3	81	C	1,31	352,9
64	A	1,47	365,3	82	C	1,31	352,9
65	C	1,40	351,0	83	D	1,46	351,0
66	C	1,39	351,0	84	A	1,48	365,3
67	C	1,28	335,0	85	A	1,47	365,2
68	C	1,28	335,0	86	A	1,42	385,3
69	C	1,39	369,0	87	C	1,40	351,0
70	C	1,39	369,0	88	C	1,40	351,0
71	C	1,25	337,0	89	C	1,28	335,0
72	C	1,25	337,0	90	C	1,28	335,0
73	C	1,20	337,0	91	C	1,39	369,0
74	C	1,19	319,0	92	C	1,38	369,0
75	C	1,36	369,0	93	C	1,25	337,0
76	C	1,36	369,0	94	C	1,25	337,0
77	C	1,30	335,0	95	C	1,30	335,0
78	C	1,30	335,0	96	C	1,30	335,0
79	C	1,33	378,9	97	D	1,46	351,0
80	C	1,33	378,9				

Ví dụ 63

^1H NMR (DMSO d_6) delta 8,42 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,37 (1 H, br), 7,49 (1 H, br s), 7,37 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (1 H, br s), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,18 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,52 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,43 (2 H, d, $J = 4,0$ Hz), 3,66 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,9$ Hz), 2,40 (3 H, s), 2,18-1,99 (2 H, m), 1,84-1,79 (2 H, m).

HPLC tR bất đối: 28,1 phút (Phương pháp E), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 64

^1H NMR (DMSO d_6) delta 8,42 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 8,34 (1 H, br), 7,48 (1 H, br s), 7,39 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1 H, br s), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,11 (1 H, d, $J = 3,3$ Hz), 4,55 (1 H, br), 4,37 (2 H, d, $J = 4,6$ Hz), 3,73 (1 H, dd, $J = 5,9, 5,9$ Hz), 2,36 (3 H, s), 2,22 (1 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,84 (1 H, m), 1,65 (1 H, m).

HPLC tR bất đối: 15,0 phút (Phương pháp E), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 65

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,39 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,31 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,03 (1 H, br), 4,74 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,51 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,46 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 3,72 (1 H, dd, $J = 9,2, 6,1$ Hz), 2,38-2,26 (2 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,78 (1 H, m). Không quan sát thấy tín hiệu do OH.

Ví dụ 66

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,47 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,26 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,21 (1 H, m), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 5,84 (1 H, br), 4,70 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 4,49 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,39 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,72 (1 H, dd, $J = 6,1, 4,3$ Hz), 2,37 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,90 (1 H, m). Không quan sát thấy tín hiệu do OH.

Ví dụ 67

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,42 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,37 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,13 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 6,96 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 6,00 (1 H, br), 4,74 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 4,51 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 15,3, 5,5$ Hz), 4,12 (1 H, br), 3,73 (1 H, dd, $J = 9,2, 6,1$ Hz), 2,38-2,23 (2 H, m), 2,07 (1 H, m), 1,80 (1 H, m).

Ví dụ 68

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,47 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,32 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 6,94 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 5,87 (1 H, br), 4,70 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,49 (1

H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,39 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,10 (1 H, br), 3,71 (1 H, dd, $J = 6,1, 4,9$ Hz), 2,36 (1 H, m), 2,20 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,90 (1 H, m).

Ví dụ 69

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,24 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz), 7,06 (1 H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 5,90 (1 H, br), 4,73 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 4,63-4,54 (2 H, m), 4,12 (1 H, br), 3,70 (1 H, dd, $J = 7,9, 7,3$ Hz), 2,37-2,21 (2 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,77 (1 H, m).

Ví dụ 70

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,47 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,22-7,19 (2 H, m), 7,03 (1 H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 5,74 (1 H, br), 4,68 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 4,60 (1 H, ddd, $J = 14,7, 6,1, 1,2$ Hz), 4,46 (1 H, ddd, $J = 14,7, 5,5, 1,2$ Hz), 4,03 (1 H, br), 3,69 (1 H, dd, $J = 6,1, 4,3$ Hz), 2,35 (1 H, m), 2,19 (1 H, m), 2,08 (1 H, m), 1,89 (1 H, m).

Ví dụ 71

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,50 (1 H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,41 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,07 (1 H, m), 6,94 (1 H, ddd, $J = 9,2, 6,7, 1,8$ Hz), 5,94 (1 H, br), 4,74 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 4,50 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,46 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,09 (1 H, br), 3,73 (1 H, dd, $J = 9,2, 6,1$ Hz), 2,39-2,23 (2 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,79 (1 H, m).

Ví dụ 72

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz), 7,01 (1 H, m), 6,93 (1 H, m), 5,97 (1 H, br), 4,71 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,46 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,40 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,12 (1 H, br), 3,73 (1 H, dd, $J = 6,1, 4,9$ Hz), 2,34 (1 H, m), 2,22-2,04 (2 H, m), 1,93 (1 H, m).

Ví dụ 73

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,66 (2 H, dd, $J = 8,6, 7,9$ Hz), 5,75 (1 H, br), 4,69 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,52 (1 H, ddd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,42 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,10 (1 H, br s), 3,70 (1 H, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz), 2,34 (1 H, m), 2,22 (1 H, m), 2,09 (1 H, m), 1,91 (1 H, m).

Ví dụ 74

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,46 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,25 (1 H, m), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,84-6,74 (2 H, m), 6,02 (1 H, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz), 4,69 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 4,43 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,37 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz),

4,16 (1 H, br), 3,70 (1 H, dd, $J = 5,5, 5,5$ Hz), 2,33 (1 H, m), 2,17-2,04 (2 H, m), 1,94 (1 H, m).

Ví dụ 75

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,50 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,57 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,40 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,37 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,23 (1 H, ddd, $J = 8,6, 8,6, 2,4$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,03 (1 H, br), 4,74 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,7$ Hz), 4,58 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,03 (1 H, br), 3,72 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 2,35 (1 H, m), 2,26 (1 H, m), 2,07 (1 H, m), 1,79 (1 H, m).

Ví dụ 76

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,51 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,23-7,19 (2 H, m), 5,74 (1 H, br), 4,70 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,52 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 3,71 (1 H, dd, $J = 6,1, 4,3$ Hz), 2,37 (1 H, m), 2,21 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,89 (1 H, m).
Không quan sát thấy tín hiệu do OH.

Ví dụ 77

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,47 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,41 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 6,7$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,10 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,08 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 6,14 (1 H, dd, $J = 6,1, 5,3$ Hz), 4,73 (1 H, dd, $J = 9,2, 5,5$ Hz), 4,46 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,43 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,26 (1 H, br), 3,71 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 2,37-2,21 (2 H, m), 2,05 (1 H, m), 1,76 (1 H, m).

Ví dụ 78

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,9, 5,5$ Hz), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,10-7,04 (2 H, m), 5,80 (1 H, br), 4,70 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,45 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,38 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,11 (1 H, br), 3,71 (1 H, dd, $J = 5,5, 4,9$ Hz), 2,35 (1 H, m), 2,19 (1 H, m), 2,09 (1 H, m), 1,91 (1 H, m).

Ví dụ 79

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,42 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,27-7,18 (3 H, m), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,3, 4,9$ Hz), 6,01 (1 H, br), 4,74 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,43 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,15 (1 H, s), 3,72 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 2,38-2,22 (2 H, m), 2,06 (1 H, m), 1,77 (1 H, m).

Ví dụ 80

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,50 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 7,3$ Hz), 7,26-7,13 (4 H, m), 5,83 (1 H, br), 4,69 (1 H, dd, $J = 8,6, 7,9$ Hz), 4,43 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz),

4,36 (1 H, dd, J = 15,3, 6,1 Hz), 4,14 (1 H, s), 3,71 (1 H, dd, J = 5,5, 4,9 Hz), 2,35 (1 H, m), 2,24-2,04 (2 H, m), 1,90 (1 H, m).

Ví dụ 81

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,16 (1 H, m), 7,09 (1 H, m), 5,95 (1 H, br), 4,76 (1 H, dd, J = 8,6, 4,9 Hz), 4,54 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,50 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,75 (1 H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 3,49 (1 H, s), 2,39-2,25 (2 H, m), 2,07 (1 H, m), 1,81 (1 H, m).

Ví dụ 82

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,48 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,12-7,02 (2 H, m), 5,86 (1 H, br), 4,72 (1 H, dd, J = 9,2, 5,5 Hz), 4,45 (1 H, dd, J = 15,3, 6,7 Hz), 4,40 (1 H, dd, J = 15,3, 6,1 Hz), 3,73 (1 H, dd, J = 6,1, 4,2 Hz), 2,90 (1 H, br), 2,36 (1 H, m), 2,28-2,09 (2 H, m), 1,92 (1 H, m).

Ví dụ 83

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 8,44 (1 H, br), 8,43 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 7,56 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,35 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 7,3, 4,6 Hz), 5,41 (1 H, d, J = 5,3 Hz), 5,09 (1 H, dd, J = 11,9, 5,3 Hz), 4,38 (2 H, d, J = 4,6 Hz), 4,08 (1 H, dd, J = 7,9, 5,3 Hz), 2,47 (1 H, m), 2,36 (3 H, s), 1,97 (1 H, m).

Ví dụ 84

^1H NMR được xác định với ví dụ 63.

HPLC tR bất đối: 25,1 phút (Phương pháp E), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 85

^1H NMR được xác định với ví dụ 64.

HPLC tR bất đối: 17,9 phút (Phương pháp E), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 86

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 8,73 (1 H, br), 8,45 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 7,79 (1 H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz), 7,66 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,57 (1 H, dd, J = 7,9, 7,3 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 5,14 (1 H, d, J = 4,0 Hz), 4,56 (1 H, br), 4,52-4,43 (2 H, m), 3,85 (1 H, dd, J = 5,9, 5,3 Hz), 2,25-2,18 (2 H, m), 1,92 (1 H, m), 1,69 (1 H, m).

Ví dụ 87

^1H NMR được xác định với ví dụ 65.

Ví dụ 88

^1H NMR được xác định với ví dụ 66.

Ví dụ 89

^1H NMR được xác định với ví dụ 67.

Ví dụ 90

^1H NMR được xác định với ví dụ 68.

Ví dụ 91

^1H NMR được xác định với ví dụ 69.

Ví dụ 92

^1H NMR được xác định với ví dụ 70.

Ví dụ 93

^1H NMR được xác định với ví dụ 71.

Ví dụ 94

^1H NMR được xác định với ví dụ 72.

Ví dụ 95

^1H NMR được xác định với ví dụ 77.

Ví dụ 96

^1H NMR được xác định với ví dụ 78.

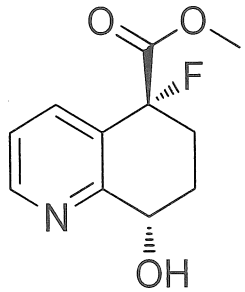
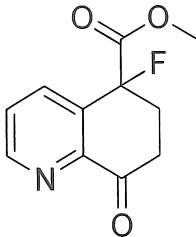
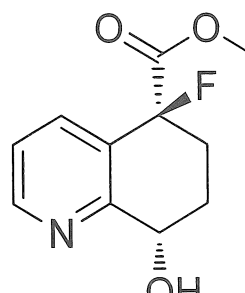
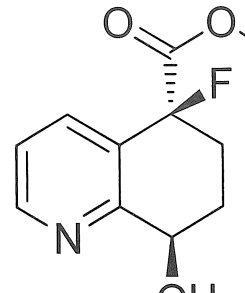
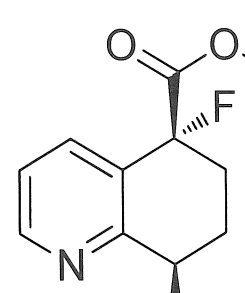
Ví dụ 97

^1H NMR được xác định với ví dụ 83.

Ví dụ 98

^1H NMR (DMSO d_6) delta 8,53 (1 H, br), 8,44 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,52 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,50 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,24 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,48 (1 H, d, $J = 7,33$ Hz), 4,90 (1 H, dd, $J = 13,8, 6,6$ Hz), 4,47 (1 H, dd, $J = 14,5, 4,6$ Hz), 4,40 (1 H, dd, $J = 14,5, 4,6$ Hz), 3,82 (1 H, dd, $J = 7,3, 7,3$ Hz), 2,57 (1 H, m), 2,39 (3 H, s), 2,02 (1 H, m).

{Bảng 35-1}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Chất xúc tác Ru bất đối
II-d-3		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-metyl 5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]
II-d-4		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-metyl 5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat		
II-d-5		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-metyl 5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>R,R</i>)-Ts-DPEN]
II-d-6		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-metyl 5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat		

{Bảng 35-2}

II-d-7		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-methyl 3,5-difluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]
II-d-8		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-methyl 3,5-difluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	IM II-c-3	
II-d-9		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-methyl 5-flo-8-hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat		RuCl(<i>p</i> -xymen)[(<i>S,S</i>)-Ts-DPEN]
II-d-10		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-methyl 5-flo-8-hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	IM II-c-4	

IM II-d-3

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,64 (1 H, br dd, *J* = 4,9, 1,2 Hz), 7,69 (1 H, br dd, *J* = 7,9, 1,2 Hz), 7,31 (1 H, dd, *J* = 7,9, 4,9 Hz), 4,74 (1 H, m), 4,32 (1 H, br), 3,83, (3 H, s), 2,53-2,34 (3 H, m), 2,08-1,98 (1 H, m).

MS (ESI) *m/z*: 226,1 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 16,7 phút (Phương pháp F), >99% e.e., d.e.

IM II-d-4

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, br d, *J* = 4,3 Hz), 7,79 (1 H, d, *J* = 7,9 Hz), 7,31 (1 H, dd, *J* = 7,9, 4,3 Hz), 4,80 (1 H, m), 4,06 (1 H, br), 3,81, (3 H, s), 2,74-2,65 (1 H, m), 2,45-2,39 (1 H, m), 2,27-2,13 (2 H, m).

MS (ESI) *m/z*: 226,1 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 34,6 phút (Phương pháp F), >99% e.e., d.e.

IM II-d-5

¹H NMR và LCMS được xác định với IM II-d-3.

HPLC tR bất đối: 12,2 phút (Phương pháp F), >99% e.e., d.e.

IM II-d-6

¹H NMR và LCMS được xác định với IM II-d-4.

HPLC tR bất đối: 13,9 phút (Phương pháp F), >99% e.e., d.e.

IM II-d-7

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,50 (1 H, m), 7,43 (1 H, dd, J = 7,3, 2,4 Hz), 4,72 (1 H, m), 3,97 (1 H, br), 3,85 (3 H, s), 2,52-2,33 (3 H, m), 2,03 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 244,0 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 7,3 phút (Phương pháp H), 98,8% e.e., >99% d.e.

IM II-d-8

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,49 (1 H, m), 7,52 (1 H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 4,78 (1 H, m), 3,83 (3 H, s), 3,69 (1 H, s), 2,54 (1 H, m), 2,41 (1 H, m), 2,26-2,11 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 244,0 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 9,6 phút (Phương pháp H), 97,5% e.e., 97,1% d.e.

IM II-d-9

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,44 (1 H, s), 7,49 (1 H, s), 4,73 (1 H, m), 4,34 (1 H, br), 3,83 (3 H, s), 2,48-2,32 (3 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,02 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 238,2 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 15,4 phút (Phương pháp G), 98,6% e.e., 97,0% d.e.

IM II-d-10

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,43 (1 H, s), 7,56 (1 H, s), 4,79 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 2,68 (1 H, m), 2,37 (1 H, m), 2,35 (3 H, s), 2,24-2,11 (2 H, m), 1,86 (1 H, br).

MS (ESI) m/z: 238,2 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 10,4 phút (Phương pháp G), >99% e.e., 96,4% d.e.

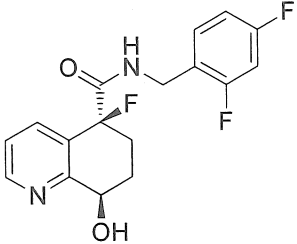
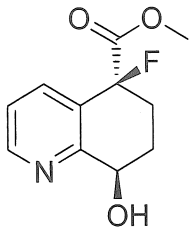
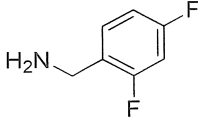
Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung A (Bảng 36).

{Bảng 36-1}

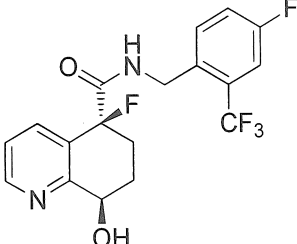
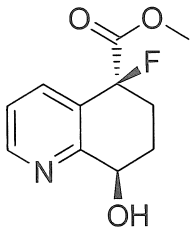
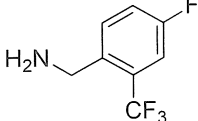
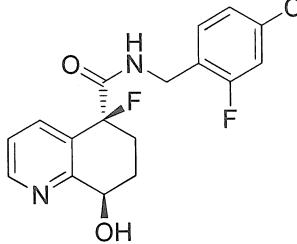
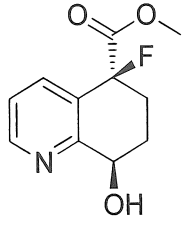
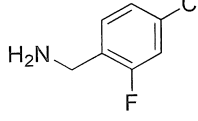
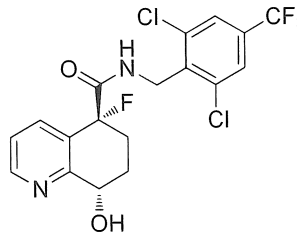
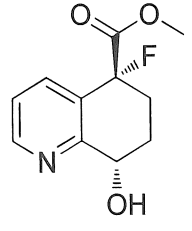
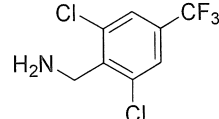
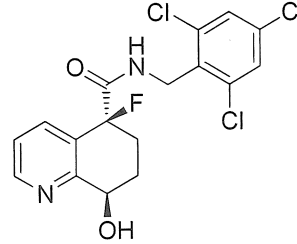
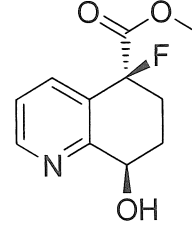
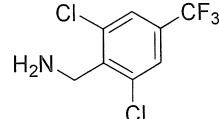
Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
99		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-3	
100		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-5	
101		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-3	
102		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-5	
103		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM II-d-3	

{Bảng 36-2}

104		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
105		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
106		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
107		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
108		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-5-flo-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

109		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
-----	---	--	--	---

{Bảng 36-3}

110		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-5-flo- <i>N</i> -(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
111		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
112		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
113		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

114		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(difluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
-----	--	---	--	--

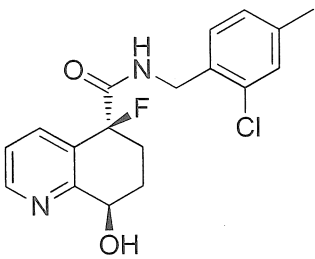
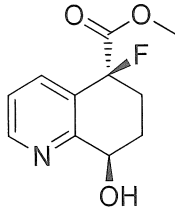
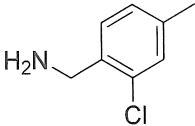
{Bảng 36-4}

115		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(difluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
116		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-flobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
117		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-flobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
118		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-bromo-2-clobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

119		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
120		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 36-5}

121		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,3-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
122		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-6-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
123		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4,5-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
124		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,6-trichlorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

125		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
-----	---	---	--	---

{Bảng 37}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
99	A	1,61	383,0	114	A	1,61	419,1
101	A	1,52	403,1	115	A	1,61	419,1
102	A	1,52	403,1	116	C	1,50	386,9
105	A	1,51	369,1	117	C	1,49	386,9
106	A	1,51	369,1	118	A	1,54	413,0
107	A	1,39	353,1	119	A	1,58	383,2
108	C	1,35	354,9	120	A	1,47	369,1
109	C	1,30	337,0	121	A	1,47	369,1
110	C	1,47	386,9	122	A	1,45	349,2
111	C	1,41	352,9	123	A	1,42	371,2
112	A	1,62	437,0	124	A	1,54	403,1
113	A	1,62	437,1	125	A	1,47	349,2

Ví dụ 99

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, ddd, J = 4,6, 2,0, 1,3 Hz), 7,49 (1 H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,3 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,25 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 7,16 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,08 (1 H, br), 4,76 (1 H, dd, J = 5,3, 5,3 Hz), 4,73 (1 H, dd, J = 13,8, 5,3 Hz), 4,63 (1 H, dd, J = 13,8, 5,3 Hz), 4,35 (1 H, s), 2,66-2,23 (3 H, m), 2,48 (3 H, s), 2,00 (1 H, m).

HPLC tR bất đối: 11,5 phút (Phương pháp I), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 100

¹H NMR và LCMS được xác định với ví dụ 99.

HPLC tR bất đối: 15,2 phút (Phương pháp I), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 101

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, br d, J = 4,6 Hz), 7,71 (1 H, d, J = 7,3 Hz), 7,65 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (1 H, ddd, J = 7,9, 2,0, 1,3 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 7,9, 7,3 Hz), 7,32 (1 H, br), 7,24 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 4,79-4,71 (3 H, m), 4,35 (1 H, s), 2,57 (1 H, m), 2,44-2,27 (2 H, m), 2,03 (1 H, m).

HPLC tR bất đối: 20,7 phút (Phương pháp K), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 102

¹H NMR được xác định với ví dụ 101.

HPLC tR bất đối: 29,8 phút (Phương pháp K), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 103

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, br d, J = 4,6 Hz), 7,65 (1 H, br), 7,45 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,42 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 4,83-4,65 (5 H, m), 4,32 (1 H, s), 3,82 (1 H, br), 2,52 (1 H, m), 2,42-2,21 (2 H, m), 2,00 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 399,0 (M+H)⁺.

HPLC tR bất đối: 12,2 phút (Phương pháp J), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 104

¹H NMR và LCMS được xác định với ví dụ 103.

HPLC tR bất đối: 16,4 phút (Phương pháp J), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 107

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,49 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,6, 6,1 Hz), 7,25-7,22 (1 H, br), 7,24 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,19 (1 H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,00 (1 H, ddd, J = 8,6, 7,9, 2,4 Hz), 4,74 (1 H, m), 4,65 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,59 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,46 (1 H, br s), 2,61-2,28 (3 H, m), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 108

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, br d, J = 4,9 Hz), 7,48 (1 H, br d, J = 7,9 Hz), 7,26 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,23 (1 H, br), 7,12 (1 H, m), 6,98 (1 H, m), 4,75 (1 H, m), 4,65 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,57 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,40 (1 H, br s), 2,61-2,28 (3 H, m), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 109

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,48 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (1 H, m), 7,26-7,23 (1 H, br), 7,24 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 6,91-6,84 (2 H, m), 4,75 (1 H, m), 4,62 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,53 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,49 (1 H, br s), 2,61-2,27 (3 H, m), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 111

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,48 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,32 (1 H, dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,21 (1 H, br), 7,16-7,14 (2 H, m), 4,74 (1 H, m), 4,62 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,54 (1 H, dd, $J = 15,3, 5,5$ Hz), 4,43 (1 H, br s), 2,61-2,27 (3 H, m), 2,01 (1 H, m).

Ví dụ 116

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,52 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 1,8, 1,8$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,14-7,08 (1 H, br), 7,11 (1 H, ddd, $J = 9,2, 1,8, 1,8$ Hz), 4,79-4,63 (3 H, m), 4,46 (1 H, br), 2,61-2,26 (3 H, m), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 117

^1H NMR được xác định với ví dụ 116.

Ví dụ 119

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,44 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,43 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,17 (1 H, br), 5,45 (1 H, m), 4,73 (1 H, m), 4,38 (1 H, br), 2,62-2,30 (3 H, m), 2,02 (1 H, m), 1,59 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

Các ví dụ và các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung N (Bảng 38 và 40).

Quy trình chung N

Hỗn hợp MeOH gồm chất nền (1,0 đương lượng) và 2N nước NaOH (2,0 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, 2N axit clohydric (2,2 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Toluene và MeCN được thêm vào hỗn hợp tạo thành và được cô trong chân không. Quy trình này được lặp lại 3 lần để loại bỏ nước còn lại. Bột còn lại được hòa tan với THF và amin (1,1 đương lượng), triethylamin (1,3 đương lượng), và DMT-MM (1,8 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp này ở nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng, vật liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc, và dịch lọc được cô trong chân

không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica, và/hoặc cột ống SCX, và sau đó là HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 38-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
126		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
127		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
128		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
129		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
130		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 38-2}

131		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
132		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
133		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
134		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
135		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
136		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-5-fluoro-8-(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

{Bảng 38-3}

137		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
138		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,6-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
139		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,6-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
140		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
141		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 38-4}

142		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-6-flo-3-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
-----	--	--	--	--

143		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-5-flo- <i>N</i> -(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
144		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo- <i>N</i> -(4-fluoro-2-(trifluoromethyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
145		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
146		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		

{Bảng 38-5}

147		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,6-diclo-4-(trifluoromethyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
148		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,6-diclo-4-(trifluoromethyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		

149		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(difluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM III-a-1
150		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluoro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM III-b-1
151		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

{Bảng 38-6}

152		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
153		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-bromo-2-chlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
154		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-bromo-2-chlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

155		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
156		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 38-7}

157		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
158		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
159		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
160		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

161		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-6-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM II-d-4
-----	--	--	--	-----------

{Bảng 38-8}

162		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4,5-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
163		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4,5-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
164		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,6-trichlorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
165		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,3,6-trichlorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
166		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

{Bảng 38-9}

167		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-methylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM II-d-4
168		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-hydroxy- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2,3,4-triclophenyl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM II-d-4
169		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM II-d-4
170		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM II-d-4
171		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM II-d-4

{Bảng 38-10}

172		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-methoxybenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
173		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,5-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
174		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
175		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro- <i>N</i> -(2-fluoro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
176		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4,6-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
177		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((3,5-dichloropyridin-2-yl)methyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		

{Bảng 38-11}

178		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo- <i>N</i> -(3-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
179		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-6-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM II-d-4	
180		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-hydroxy- <i>N</i> -(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM II-d-4	
181		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(5-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM II-d-4	
182		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-bromo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM II-d-4	

{Bảng 38-12}

183		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM II-d-4	
-----	--	--	-----------	--

184		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
185		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
186		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo- <i>N</i> -(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
187		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 38-13}

188		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
189		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-hydroxy- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

190		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
191		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclophenetyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
192		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-hydroxy- <i>N</i> -((1-morpholinocyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 38-14}

193		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
194		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((3-clo-5-(triflo-metyl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
195		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

196		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
197		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 38-15}

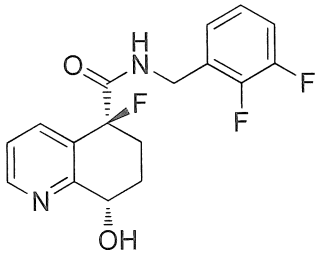
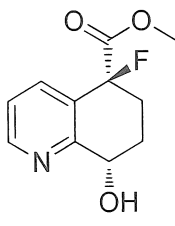
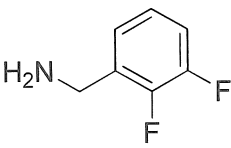
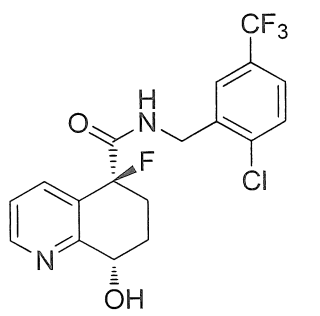
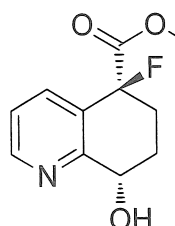
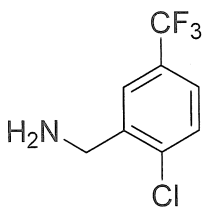
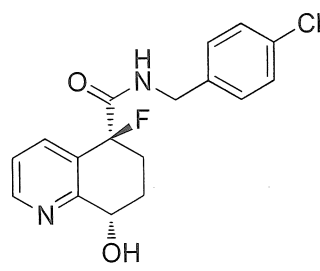
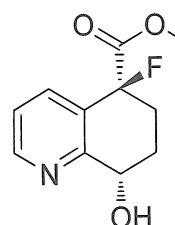
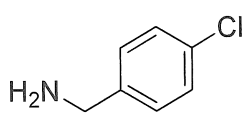
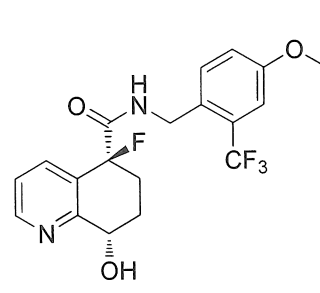
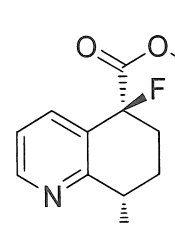
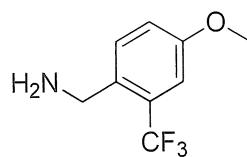
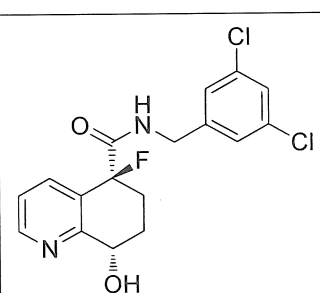
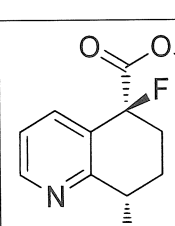
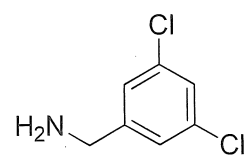
198		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-6-metoxibenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
199		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
200		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
201		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-xyano-2-flobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

202		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
-----	--	--	--	--

{Bảng 38-16}

203		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
204		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
205		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
206		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
207		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo- <i>N</i> -(2-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 38-17}

208		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
209		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-5-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
210		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
211		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-hydroxy- <i>N</i> -(4-metoxy-2-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
212		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 38-18}

213		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((4-(4-chlorophenyl)thiazol-2-yl)methyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
214		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2-(morpholinomethyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
215		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>R</i>)-2-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
216		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(6-chloro-2-fluoro-3-methylbenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		
217		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,6-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		

{Bảng 38-19}

218		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
219		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2-(3-(trifluoromethyl)phenoxy)ethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
220		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro- <i>N</i> -((1-(4-fluorophenyl)cyclopropyl)methyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
221		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3,5-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
222		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -((1 <i>R</i> ,2 <i>S</i>)-2-phenylcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
223		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro- <i>N</i> -(2-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

{Bảng 38-20}

224		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3-methoxybenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
225		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2-(benzyloxy)cyclopentyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
226		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-2,3-dihydro-1 <i>H</i> -inden-1-yl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
227		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3,3-dimethylbutyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
228		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -(2-phenoxyethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
229		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4,6-dichloro-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 38-21}

230		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(5,7-dichlorochroman-4-yl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
231		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(1-(adamantan-1-yl)etyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
232		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4-clophenyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)etyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
233		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(chroman-3-yl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
234		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4-clophenyl)propyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

{Bảng 38-22}

235		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy- <i>N</i> -((<i>rac</i>)-2-morpholino-2-phenylethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
236		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,4-difluoropiperidin-1-yl)-2-(4-methylthiazol-5-yl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
237		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
238		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>trans</i>)-2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopropyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
239		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

{Bảng 38-23}

240		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((4-(2,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)methyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM II-d-4	
241		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-3,5-difluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM II-d-8	
242		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-3,5-difluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM II-d-8	
243		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM II-d-10	
244		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-3-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM II-d-10	

{Bảng 39-1}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
127	A	1,59	383,0	187	A	1,45	387,0
128	A	1,50	403,1	188	B	1,31	353,1
129	A	1,50	403,1	189	C	1,46	341,1
132	A	1,49	369,1	190	A	1,37	353,1

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
133	A	1,49	369,1	191	B	1,46	383,0
134	A	1,38	353,1	192	C	1,44	392,2
135	A	1,38	353,1	193	B	1,30	371,0
136	C	1,34	355,0	194	C	1,43	404,0
137	B	1,27	355,1	195	A	1,34	335,0
138	A	1,41	369,1	196	C	1,38	327,1
139	A	1,41	369,1	197	A	1,47	369,0
140	C	1,29	337,1	198	A	1,40	365,2
141	B	1,22	337,1	199	B	1,35	369,1
142	A	1,45	367,2	200	C	1,35	355,1
143	C	1,45	387,0	201	B	1,12	344,1
144	A	1,45	387,0	202	A	1,30	337,1
145	C	1,40	353,0	203	B	1,33	353,1
146	A	1,40	353,0	204	A	1,36	353,2
147	A	1,60	437,1	205	A	1,35	335,1
148	A	1,60	437,0	206	B	1,32	353,1
149	A	1,58	419,1	207	B	1,43	403,0
150	D	1,26	383,1	208	A	1,28	337,1
151	C	1,48	386,9	209	A	1,50	403,1
152	B	1,41	387,0	210	B	1,29	335,1
153	A	1,52	413,0	211	B	1,39	399,1
154	A	1,52	413,0	212	B	1,43	369,0
155	A	1,56	383,2	213	C	1,52	418,0
156	C	1,55	403,0	214	C	1,36	400,1
157	B	1,49	403,0	215	C	1,35	327,1
158	A	1,45	369,1	216	A	1,45	367,2
159	A	1,46	369,1	217	B	1,18	337,1

{Bảng 39-2}

160	A	1,44	349,2	218	C	1,46	341,1
161	A	1,44	349,2	219	C	1,48	399,1
162	A	1,41	371,2	220	C	1,44	359,1
163	A	1,41	371,2	221	B	1,23	337,1
164	A	1,51	403,1	222	C	1,35	327,1
165	A	1,52	403,0	223	B	1,18	319,1

166	A	1,46	349,2	224	B	1,24	365,0
167	A	1,46	349,2	225	C	1,48	385,2
168	A	1,64	417,1	226	C	1,38	327,1
169	A	1,36	353,2	227	C	1,40	295,2
170	A	1,35	371,2	228	C	1,29	331,1
171	A	1,34	353,1	229	C	1,49	397,1
172	A	1,38	365,2	230	C	1,55	411,0
173	A	1,45	369,1	231	C	1,78	373,2
174	B	1,34	370,9	232	D	1,69	468,1
175	A	1,44	387,0	233	C	1,34	343,1
176	C	1,37	370,9	234	C	1,48	363,1
177	B	1,29	370,0	235	C	1,23	400,2
178	C	1,42	387,1	236	D	1,30	455,2
179	A	1,46	403,0	237	D	1,50	367,1
180	B	1,22	355,1	238	D	1,68	395,1
181	A	1,48	413,0	239	D	1,51	367,1
182	B	1,35	397,0	240	D	1,57	453,1
183	C	1,42	370,9	241	C	1,56	387,0
184	C	1,40	370,9	242	C	1,45	371,1
185	C	1,41	370,9	243	D	1,67	383,1
186	B	1,33	387,0	244	D	1,54	367,1

Ví dụ 126

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,59 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,31 (1 H, br s), 7,25 (1 H, m), 7,14 (1 H, br s), 6,98 (1 H, br d, $J = 5,3$ Hz), 4,80 (1 H, dd, $J = 5,3, 5,3$ Hz), 4,70 (1 H, dd, $J = 13,8, 5,9$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 13,8, 5,9$ Hz), 3,79 (1 H, br s), 2,65 (1 H, m), 2,46 (3 H, s), 2,40-2,28 (2 H, m), 2,16 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 382,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

HPLC tR bất đối: 13,6 phút (Phương pháp I), 99,0% e.e., >99% d.e.

Ví dụ 127

^1H NMR được xác định với ví dụ 126.

HPLC tR bất đối: 17,0 phút (Phương pháp I), 98,2% e.e., >99% d.e.

Ví dụ 128

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (1 H, ddd, $J = 4,6, 2,0, 1,3$ Hz), 7,70 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,54 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 7,2$ Hz), 7,24 (1 H,

br), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 4,81 (1 H, dd, $J = 5,3, 4,6$ Hz), 4,71 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,87 (1 H, br), 2,68 (1 H, m), 2,42-2,08 (3 H, m).

HPLC tR bất đối: 35,1 phút (Phương pháp K), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 129

^1H NMR được xác định với ví dụ 128.

HPLC tR bất đối: 23,9 phút (Phương pháp K), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 130

^1H NMR (DMSO d_6) delta 8,69 (1 H, br), 8,61 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,48 (1 H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 5,54 (1 H, t, $J = 5,3$ Hz), 5,43 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,70 (2 H, d, $J = 5,3$ Hz), 4,63 (1 H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,50 (2 H, m), 2,76-2,55 (1 H, m), 2,14-1,90 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 398,9 ($M+H$) $^+$.

HPLC tR bất đối: 14,1 phút (Phương pháp J), 98,2% e.e., >99% d.e.

Ví dụ 131

^1H NMR và MS được xác định với ví dụ 130.

HPLC tR bất đối: 39,1 phút (Phương pháp J), >99% e.e., d.e.

Ví dụ 132

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,59 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,54 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,31-7,23 (2 H, m), 7,18 (1 H, br), 4,80 (1 H, ddd, $J = 6,7, 6,0, 1,2$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,79 (1 H, br s), 2,67 (1 H, m), 2,41-2,25 (2 H, m), 2,15 (1 H, m).

Ví dụ 133

^1H NMR được xác định với ví dụ 132.

Ví dụ 134

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,54 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,13 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 7,00 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 4,81 (1 H, dd, $J = 5,5, 4,9$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,74 (1 H, br s), 2,67 (1 H, m), 2,41-2,25 (2 H, m), 2,15 (1 H, m).

Ví dụ 135

^1H NMR được xác định với ví dụ 134.

Ví dụ 150

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,52 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,48 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,79-4,73 (4 H, m), 4,65 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,82 (1 H, br), 3,67 (1 H, br), 2,61 (1 H, m), 2,37-2,21 (2 H, m), 2,11 (1 H, m).

Ví dụ 158

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,6$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,6$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 7,6, 1,3$ Hz), 7,28-7,15 (3 H, m), 4,81 (1 H, dd, $J = 6,3, 4,9$ Hz), 4,70 (1 H, dd, $J = 14,5, 5,9$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,5, 6,3$ Hz), 3,62 (1 H, s), 2,66 (1 H, m), 2,44-2,08 (3 H, m).

Ví dụ 159

^1H NMR được xác định với ví dụ 158.

Ví dụ 191

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (1 H, m), 7,42 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,39 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,25-7,20 (2 H, m), 7,19 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,79 (1 H, br), 4,80 (1 H, ddd, $J = 6,4, 5,2, 1,2$ Hz), 3,80 (1 H, br), 3,75-3,59 (2 H, m), 3,03 (2 H, dt, $J = 6,7, 1,8$ Hz), 2,62 (1 H, m), 2,38-2,22 (2 H, m), 2,10 (1 H, m).

Ví dụ 192

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,60 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,28 (2 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 4,83 (1 H, dd, $J = 6,1, 5,5$ Hz), 3,76 (1 H, br), 3,69 (4 H, dd, $J = 4,9, 4,3$ Hz), 3,48 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 3,41 (1 H, dd, $J = 14,1, 5,5$ Hz), 2,70 (1 H, m), 2,63 (4 H, dd, $J = 4,9, 4,3$ Hz), 2,38 (1 H, m), 2,28 (1 H, m), 2,16 (1 H, m), 1,70-1,52 (5 H, m), 1,47-1,37 (4 H, m), 1,24 (1 H, m).

Ví dụ 237

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,56 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,50 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,08 (1 H, m), 7,02 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 3,1$ Hz), 5,43 (1 H, m), 4,81 (1 H, br t, $J = 5,8$ Hz), 2,90 (1 H, br), 2,69 (1 H, m), 2,41-2,26 (2 H, m), 2,17 (1 H, m), 1,60 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 238

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, m), 7,62 (1 H, br d, $J = 7,3$ Hz), 7,40 (0,5 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,39 (0,5 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,30 (0,5 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,29 (0,5 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,180 (0,5 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,179 (0,5 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,12 (0,5 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,11 (0,5 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,98 (1 H, br), 4,82 (1 H, br), 3,68 (1 H, br), 3,05 (1 H, m), 2,69 (1 H, m), 2,42-2,25 (3 H, m), 2,17 (1 H, m), 1,41-1,24 (2 H, m).

Ví dụ 239

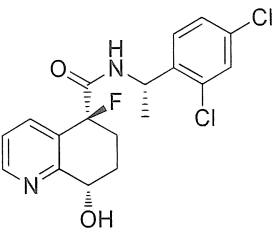
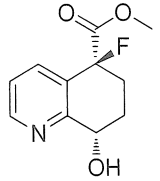
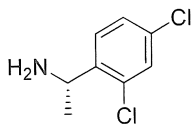
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,65 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,35 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,08 (1H, br), 7,02 (1 H, ddd, $J = 8,6, 6,1, 2,4$ Hz), 5,41 (1 H, m), 4,80 (1 H, br), 3,75 (1 H, br), 2,60 (1 H, m), 2,37-2,07 (3 H, m), 1,60 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 240

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,33 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,29 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,15 (1H, br d, $J = 7,9$ Hz), 6,32 (1 H, br), 4,75 (1 H, br dd, $J = 5,5, 4,9$ Hz), 4,18 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 3,95 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 3,92-3,83 (2H, m), 3,74-3,55 (3 H, m), 2,49 (1 H, m), 2,40-2,55 (3 H, m), 2,24-2,08 (3 H, m), 2,01 (1 H, m).

{Bảng 40}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
I-d-1		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
I-d-2		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-dichloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
I-d-3		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-3-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		
I-d-4		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		

I-d-5		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(((<i>S</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
			IM II-d-4	

IM I-d-1

MS (ESI) m/z : 383,2 ($M+H$)⁺.

IM I-d-2

MS (ESI) m/z : 386,9 ($M+H$)⁺.

IM I-d-3

MS (ESI) m/z : 386,9 ($M+H$)⁺.

IM I-d-4

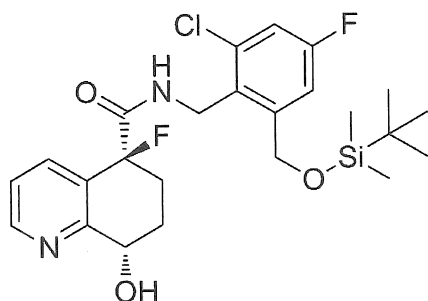
MS (ESI) m/z : 403,0 ($M+H$)⁺.

IM I-d-5

MS (ESI) m/z : 383,2 ($M+H$)⁺.

Chất trung gian (IM) I-d-6:

(5*S*,8*S*)-*N*-(2-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)-6-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit
 {Công thức 27}



Dung dịch CH₂Cl₂ (1,0mL) chứa (5*S*,8*S*)-*N*-(2-chloro-4-fluoro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit (174mg, 0,455mmol, ví dụ 150) được thêm imidazol (93mg, 1,364mmol) ở 0°C. Sau 10 phút khuấy, TBSCl (82mg, 0,545mmol) được thêm vào hỗn hợp này ở nhiệt độ 0°C. Sau đó hỗn hợp

này được cho làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng với nước lạnh và được chiết với CH_2Cl_2 . Các dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na_2SO_4 , và sau đó được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (30 đến 100% EtOAc/n-hexan, gradien) để thu được 165mg (73%) hợp chất nêu ở đề mục.

IM I-d-6

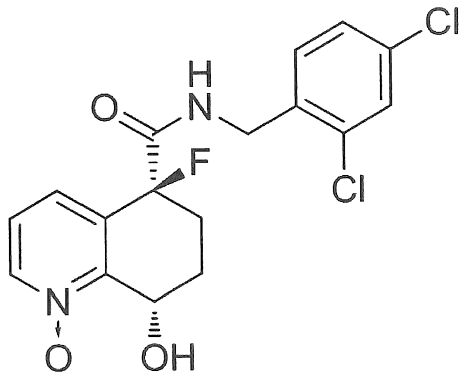
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,55 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,24 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,15 (1 H, dd, $J = 9,8, 3,1$ Hz), 7,12 (1 H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 7,05 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 4,89 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,82 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 4,80 (1 H, m), 4,70 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,1, 5,5$ Hz), 3,80 (1 H, br), 2,66 (1 H, m), 2,39-2,25 (2 H, m), 2,12 (1 H, m), 0,94 (9 H, s), 0,12 (3 H, s), 0,11 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 496,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 245:

(5S,8S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin 1-oxit

{Công thức 28}



Dung dịch CH_2Cl_2 (2mL) đã khuấy chứa (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit (30mg, 0,081mmol, ví dụ 133) được thêm mCPBA (17mg, 0,099mmol) ở nhiệt độ 0°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 2 giờ, và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ, nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo thành được khuấy mạnh trong 30 phút, và sau đó được chiết với EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng nước NaHCO_3 , nước, và nước muối. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Chất rắn tạo thành được rửa bằng EtOAc để thu được 22mg (70%) hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 245

^1H NMR (CDCl_3) δ 8,27 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,46 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,28-7,25 (2 H, m), 7,16-7,14 (2 H, m), 5,23 (1 H, br), 5,15 (1 H, br), 4,65 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 2,61 (1 H, m), 2,33-2,28 (2 H, m), 2,11 (1 H, m).

LCMS (ESI) m/z : 385,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, tR 1,40 phút (Phương pháp D).

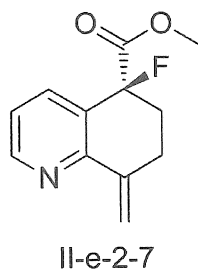
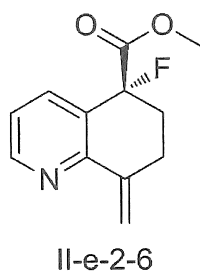
Chất trung gian (IM) II-e-2-6:

(5R)-Metyl 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat

Chất trung gian (IM) II-e-2-7:

(5S)-Metyl 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat

{Công thức 29}



Các hợp chất nêu ở đề mục được điều chế bằng việc tách HPLC bất đối của methyl 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat (IM II-e-2-1).

IM II-e-2-6

HPLC tR bất đối: 15,1 phút (Phương pháp L), >98% e.e.

IM II-e-2-7

HPLC tR bất đối: 17,8 phút (Phương pháp L), >98% e.e.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng quy trình chung A (Bảng 41), ngoại trừ chất trung gian I-e-35.

Chất trung gian I-e-35 được điều chế bằng quy trình chung N (Bảng 41).

{Bảng 41-1}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin

I-e-25		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-methylene-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-26		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-methylene-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-27		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-methylene-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-28		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-methylene-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-29		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-methylene-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

{Bảng 41-2}

I-e-30		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-3,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-methylene-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
--------	--	---	--	--

I-e-31		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-32		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-33		(<i>S</i>)-5-fluoro-8-methyl-N-(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-34		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		
I-e-35		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		

IM I-e-25

¹H NMR và MS được xác định với IM I-e-3.

IM I-e-26

¹H NMR và MS được xác định với IM I-e-19.

IM I-e-27

¹H NMR và MS được xác định với IM I-e-3.

IM I-e-28

^1H NMR và MS được xác định với IM I-e-19.

IM I-e-29

MS (ESI) m/z : 384,6 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-30

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,48 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,24 (1 H, br), 7,24-7,17 (2 H, m), 7,10 (1 H, m), 6,35 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 4,66 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 2,88-2,82 (2 H, m), 2,47 (1 H, m), 2,27 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 367,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-31

^1H NMR và MS được xác định với IM I-e-20.

IM I-e-32

MS (ESI) m/z : 348,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-33

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,46 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,21-7,10 (3 H, m), 6,98 (1 H, m), 6,36 (1 H, s), 5,31 (1 H, s), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,58 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 2,90-2,79 (2 H, m), 2,47 (1 H, m), 2,26 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 350,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-e-34

^1H NMR và MS được xác định với IM I-e-18.

IM I-e-35

^1H NMR và MS được xác định với IM I-e-17.

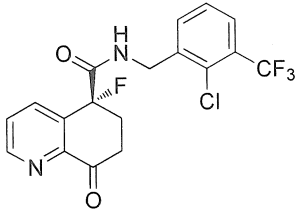
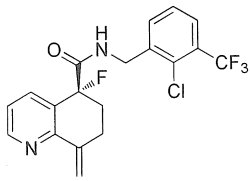
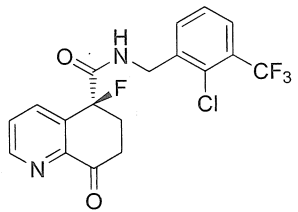
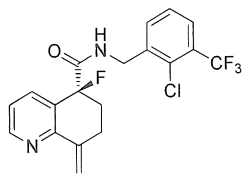
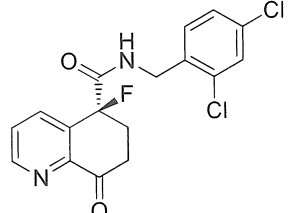
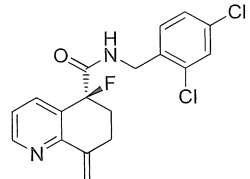
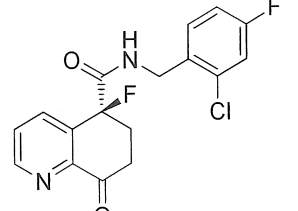
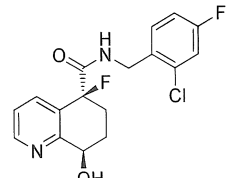
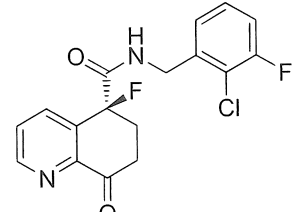
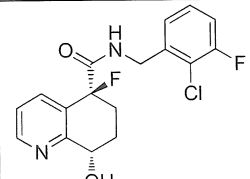
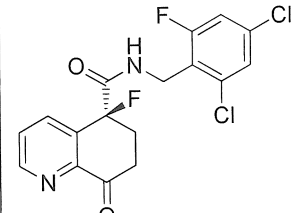
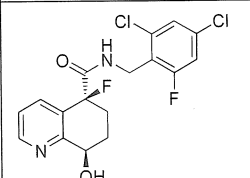
Các ví dụ và các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung B hoặc O (Bảng 42 và 44).

Quy trình chung O

Dung dịch CH_2Cl_2 chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm Dess-Martin Periodinane (1,5 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng, nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ và nước NaHCO_3 được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với CH_2Cl_2 và được rửa bằng nước. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được chất rắn. Chất rắn còn lại được tinh chế bằng sắc

ký cột silica gel và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây và các chất trung gian.

{Bảng 42-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
246		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-25	B
247		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-27	B
248		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-28	B
249		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 107	O
250		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 169	O
251		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 117	O

{Bảng 42-2}

252		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		B
253		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-(trifluoromethyl)benzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O
254		(<i>S</i>)-5-fluoro-8-oxo- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O
255		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((3,5-diclopypiridin-2-yl)methyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O

{Bảng 43}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
246	A	1,51	401,1	251	B	1,44	384,9
247	A	1,51	401,1	252	B	1,40	366,9
248	B	1,44	367,0	253	B	1,49	400,9
249	B	1,33	351,0	254	C	1,35	353,0
250	B	1,31	351,0	255	D	1,43	368,0

Ví dụ 246

¹H NMR được xác định với ví dụ 13.

Ví dụ 247

^1H NMR được xác định với ví dụ 13.

Ví dụ 248

^1H NMR (DMSO d_6) delta 9,35 (1 H, br), 8,85 (1 H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,95 (1 H, dd, $J = 7,9$, 1,8 Hz), 7,73 (1 H, dd, $J = 7,9$, 4,9 Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,44 (1 H, dd, $J = 7,9$, 1,8 Hz), 7,34 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 4,44 (1 H, dd, $J = 15,9$, 6,1 Hz), 4,39 (1 H, dd, $J = 15,9$, 5,5 Hz), 2,89-2,85 (2 H, m), 2,77-2,58 (2 H, m).

Ví dụ 249

^1H NMR (DMSO d_6) delta 9,31 (1 H, br), 8,85 (1 H, dd, $J = 4,9$, 1,8 Hz), 7,95 (1 H, dd, $J = 7,9$, 1,8 Hz), 7,73 (1 H, dd, $J = 7,9$, 4,9 Hz), 7,45 (1 H, dd, $J = 8,6$, 3,1 Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 8,6$, 6,1 Hz), 7,23 (1 H, ddd, $J = 8,6$, 8,6, 3,1 Hz), 4,44 (1 H, dd, $J = 15,9$, 6,1 Hz), 4,39 (1 H, dd, $J = 15,9$, 5,5 Hz), 2,94-2,81 (2 H, m), 2,77-2,54 (2 H, m).

Ví dụ 252

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,90 (1 H, dd, $J = 4,6$, 1,3 Hz), 7,75 (1 H, dd, $J = 7,9$, 1,3 Hz), 7,52 (1 H, dd, $J = 7,9$, 4,6 Hz), 7,48 (1 H, dd, $J = 7,9$, 2,0 Hz), 7,33 (1 H, dd, $J = 7,9$, 2,0 Hz), 7,23-7,20 (1 H, br), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,9$, 7,9 Hz), 4,68 (2 H, d, $J = 5,9$ Hz), 3,17 (1 H, m), 3,02 (1 H, m), 2,81 (1 H, m), 2,58 (1 H, m).

Ví dụ 253

^1H NMR (DMSO d_6) delta 9,35 (1 H, br), 8,84 (1 H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,90 (1 H, dd, $J = 7,9$, 1,2 Hz), 7,71 (1 H, dd, $J = 7,9$, 4,3 Hz), 7,29 (1 H, m), 7,19 (1 H, m), 4,43 (1 H, dd, $J = 15,3$, 5,5 Hz), 4,39 (1 H, dd, $J = 15,3$, 5,5 Hz), 2,88-2,84 (2 H, m), 2,73-2,56 (2 H, m).

{Bảng 44-1}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
I-c-13		(S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		O

I-c-14		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-dichloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-d-2	O
I-c-15		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2,3-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		Ví dụ 183	O
I-c-16		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-3-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-d-3	O
I-c-17		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		Ví dụ 109	O

{Bảng 44-2}

I-c-18		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(3-chloro-2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		Ví dụ 185	O
I-c-19		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2,6-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		Ví dụ 184	O

I-c-20		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(4,6-difluorophenyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O
I-c-21		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)phenyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		B
I-c-22		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(((<i>tert</i> -butyl)dimethylsilyloxy)methyl)-6-chloro-4-fluorophenyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O

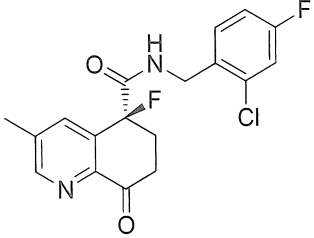
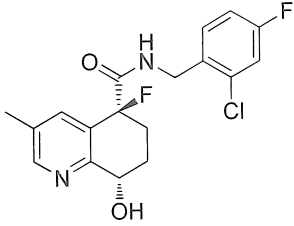
{Bảng 44-3}

I-c-23		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O
I-c-24		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O
I-c-25		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-(4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O

I-c-26		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		O
I-c-27		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorophenyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		O

{Bảng 44-4}

I-c-28		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>trans</i>)-2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopropyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		O
I-c-29		(<i>S</i>)-5-fluoro- <i>N</i> -((1-morpholinocyclohexyl)methyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		O
I-c-30		(<i>S</i>)- <i>N</i> -((4-(2,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)methyl)-5-fluoro-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		O
I-c-31		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-3-methyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		O

I-c-32		(S)-N-(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-3-methyl-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		O
--------	---	--	--	---

IM I-c-13

MS (ESI) m/z: 350,8 (M+H)⁺.

IM I-c-14

MS (ESI) m/z: 384,8 (M+H)⁺.

IM I-c-15

MS (ESI) m/z: 368,8 (M+H)⁺.

IM I-c-16

MS (ESI) m/z: 384,8 (M+H)⁺.

IM I-c-17

MS (ESI) m/z: 334,8 (M+H)⁺.

IM I-c-18

MS (ESI) m/z: 368,8 (M+H)⁺.

IM I-c-19

MS (ESI) m/z: 368,8 (M+H)⁺.

IM I-c-20

MS (ESI) m/z: 368,8 (M+H)⁺.

IM I-c-21

¹H NMR và MS được xác định với ví dụ 14.

IM I-c-22

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,88 (1 H, ddd, J = 4,3, 1,8, 1,2 Hz), 7,74 (1 H, br d, J = 7,9 Hz), 7,50 (1 H, dd, J = 7,9, 4,3 Hz), 7,14 (3 H, br d, J = 7,9 Hz), 4,88 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 4,82 (1 H, d, J = 13,4 Hz), 4,71 (1 H, dd, J = 14,1, 5,5 Hz), 4,62 (1 H, dd, J = 14,1, 5,5 Hz), 3,16

(1 H, m), 2,99 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 0,94 (9 H, s), 0,12 (3 H, s), 0,11 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 494,8 (M+H)⁺.

IM I-c-23

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,87 (1 H, ddd, $J = 4,3, 1,8, 1,2$ Hz), 7,67 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,48 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,33 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,12 (1 H, br), 5,42 (1 H, m), 3,18 (1 H, m), 3,02 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,59 (1 H, m), 1,62 (3 H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 381,4 (M+H)⁺.

IM I-c-24

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,34 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 8,85 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 7,97 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,74 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,59 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,57 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,48 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 5,23 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,74-2,50 (3 H, m), 1,44 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 381,0 (M+H)⁺.

IM I-c-25

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,28 (1 H, br d, $J = 7,3$ Hz), 8,81 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 7,84 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,69 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,59 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,37 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,24 (1 H, dt, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 5,26 (1 H, m), 2,98-2,80 (2 H, m), 2,77-2,54 (2 H, m), 1,43 (3 H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 365,0 (M+H)⁺.

IM I-c-26

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,32 (1 H, br d, $J = 7,3$ Hz), 8,85 (1 H, d, $J = 4,3$ Hz), 7,98 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,74 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,60 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,40 (1 H, br d, $J = 9,2$ Hz), 7,28 (1 H, dt, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 5,26 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,76-2,51 (3 H, m), 1,44 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 365,0 (M+H)⁺.

IM I-c-27

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,88 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 7,57 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,49 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,23 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,18 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 6,85 (1 H, br), 3,77-3,62 (2 H, m), 3,17-2,94 (4 H, m), 2,74 (1 H, m), 2,52 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 381,0 (M+H)⁺.

IM I-c-28

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,91 (1 H, m), 7,81 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,57-7,53 (1 H, m), 7,403 (0,5 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,397 (0,5 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,189 (0,5 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,185 (0,5 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,09 (0,5 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,08 (0,5 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,06 (1 H, br), 3,23-3,14 (1 H, m), 3,10-2,96 (2 H, m), 2,89-2,76 (1 H, m), 2,64-2,54 (1 H, m), 2,36-2,29 (1 H, m), 1,44-1,30 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 393,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-29

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,90 (1 H, ddd, $J = 4,3, 1,8, 1,2$ Hz), 7,77 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,53 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,46 (1 H, br), 3,73 (4 H, dd, $J = 4,9, 4,3$ Hz), 3,48 (1 H, dd, $J = 13,8, 4,9$ Hz), 3,45 (1 H, dd, $J = 13,8, 4,9$ Hz), 3,17 (1 H, m), 3,02 (1 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,66 (4 H, dd, $J = 4,9, 4,3$ Hz), 2,57 (1 H, m), 1,76-1,22 (10 H, m).

MS (ESI) m/z : 390,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-30

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,87 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,48 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,46 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,35-7,32 (2 H, m), 7,29 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 6,40 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 4,16 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 3,98 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 3,92-3,83 (2 H, m), 3,73-3,61 (2 H, m), 3,06 (1 H, m), 2,93 (1 H, m), 2,61 (1 H, m), 2,47-2,36 (3 H, m), 2,13-2,08 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 450,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-31

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,68 (1 H, br s), 7,462 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,456 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,27 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,23 (1 H, br), 4,64 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,61 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 3,11 (1 H, m), 2,97 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 2,40 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 381,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-c-32

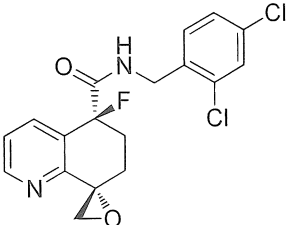
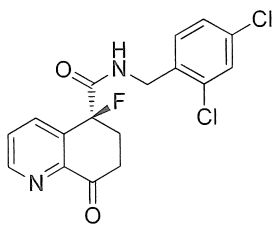
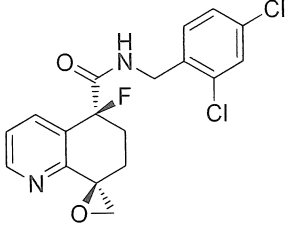
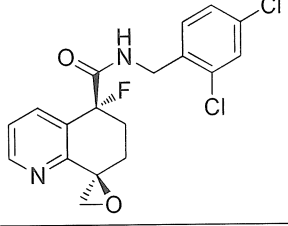
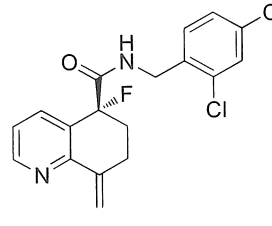
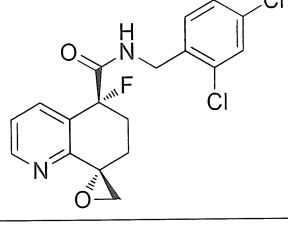
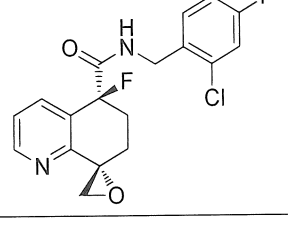
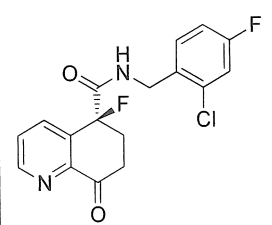
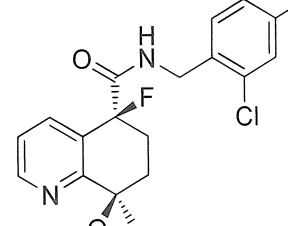
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,69 (1 H, br s), 7,46 (1 H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,42 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,20 (1 H, br), 7,01 (1 H, dt, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,61 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,10 (1 H, m), 2,97 (1 H, m), 2,79 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 2,40 (3 H, s).

MS (ESI) m/z : 365,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung G hoặc H (Bảng 45).

Trong việc điều chế chất trung gian (IM) I-g-16, nhóm TBS được loại bỏ dưới điều kiện phản ứng này.

{Bảng 45-1}

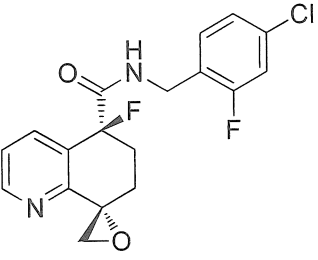
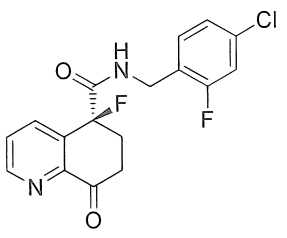
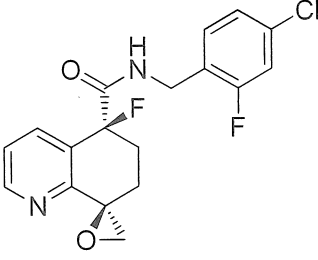
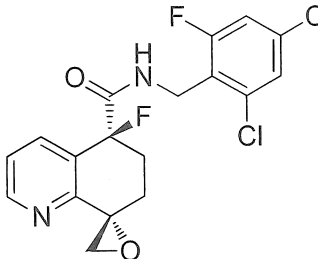
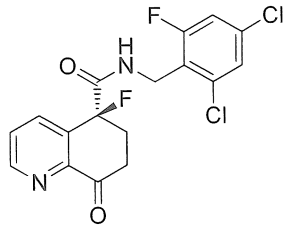
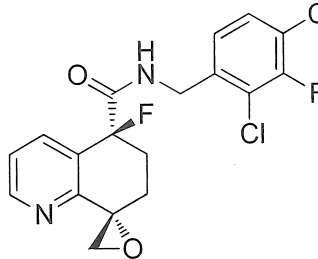
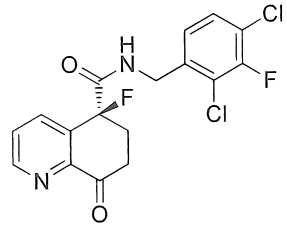
Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
I-g-8		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-9		(2 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	Ví dụ 284	
I-g-10		(2 <i>R</i> ,5' <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		
I-g-11		(2 <i>S</i> ,5' <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	IM I-e-26	H
I-g-12		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-13		(2 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	Ví dụ 249	

{Bảng 45-2}

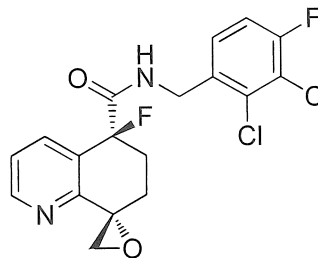
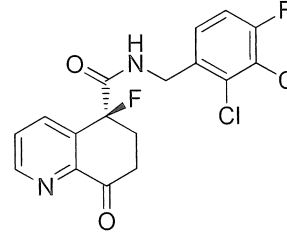
I-g-14		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-15		(2 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	IM I-c-21	
I-g-16		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-17		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)-5'-flo- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-18		(2 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)-5'-flo- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	Ví dụ 254	

{Bảng 45-3}

I-g-19		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diflobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
--------	--	---	--	---

I-g-20		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-21		(2 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	IM I-c-13	G
I-g-22		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-23		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-3-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G

{Bảng 45-4}

I-g-24		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-diclo-4-flobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
--------	---	---	---	---

I-g-25		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		IM I-c-20	G
I-g-26		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		IM I-c-15	G
I-g-27		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		IM I-c-18	G
I-g-28		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		IM I-c-19	G

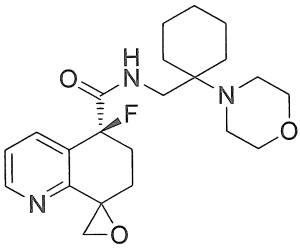
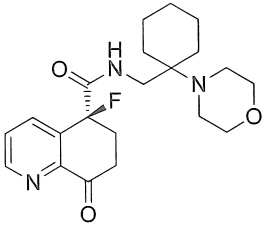
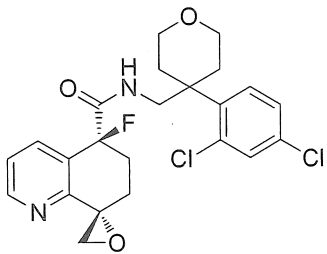
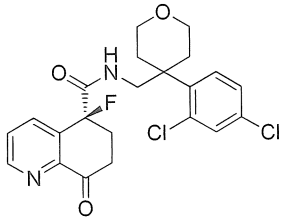
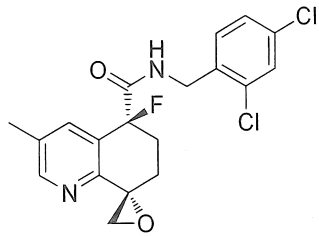
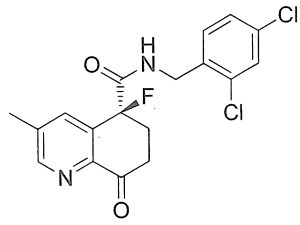
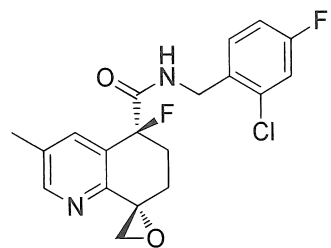
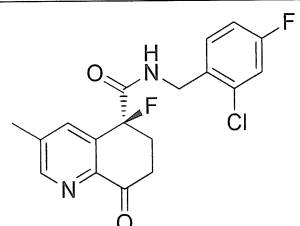
{Bảng 45-5}

I-g-29		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)etyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		IM I-c-23	G
I-g-30		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)etyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		IM I-c-24	G

I-g-31		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-32		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	IM I-c-25	
I-g-33		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	IM I-c-26	G
I-g-34		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	Ví dụ 255	G

{Bảng 45-6}

I-g-35		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclophenetyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit		G
I-g-36		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-(2,4-diclophenyl)xypropyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	IM I-c-28	G

I-g-37		(5'S)-5'-flo- <i>N</i> -((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-c-29	G
I-g-38		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -((4-(2,4-diclophenyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)metyl)-5'-flo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-c-30	G
I-g-39		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-3'-metyl-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-c-31	G
I-g-40		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5'-flo-3'-metyl-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxiran-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-c-32	G

IM I-g-8

¹H NMR và LCMS được xác định với IM I-g-4.

IM I-g-9

¹H NMR và LCMS được xác định với IM I-g-5.

IM I-g-10

¹H NMR và LCMS được xác định với IM I-g-4.

IM I-g-11

¹H NMR và LCMS được xác định với IM I-g-5.

IM I-g-12

¹H NMR và LCMS được xác định với IM I-g-6.

IM I-g-13

^1H NMR và LCMS được xác định với IM I-g-7.

IM I-g-14

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,59 (1 H, br), 7,45 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,43 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,36 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 4,80 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,78 (2 H, d, $J = 6,1$ Hz), 4,71 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,85 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,73 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,71 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 2,29 (1 H, m), 2,10 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 411,1 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-15

^1H NMR (DMSO-d_6) delta 8,77 (1 H, br), 8,60 (1 H, d, $J = 4,9$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,48 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 5,52 (1 H, t, $J = 5,5$ Hz), 4,68 (2 H, d, $J = 5,5$ Hz), 4,51 (1 H, d, $J = 14,7$ Hz), 4,46 (1 H, d, $J = 14,7$ Hz), 3,43 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,05 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,50 (1 H, m), 2,33-2,23 (2 H, m), 2,13 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 410,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-16

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,57 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 7,43 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,20 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,10 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,82-4,77 (3 H, m), 4,71 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,85 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,74 (1 H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,72 (1 H, m), 2,54 (1 H, m), 2,29 (1 H, m), 2,10 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 394,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-17

^1H NMR (DMSO d_6) delta 9,32 (1 H, br), 8,61 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,80 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,61 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,35-7,16 (2 H, m), 4,45 (2 H, m), 3,72 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,60-2,41 (2 H, m), 2,27 (1 H, m), 1,90 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 367,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-18

^1H NMR (DMSO-d_6) delta 9,31 (1 H, br), 8,61 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,64 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,32 (1 H, m), 7,22 (1 H, m), 4,45 (1 H, dd, $J = 15,3, 5,5$ Hz), 4,41 (1 H, dd, $J = 15,3, 5,5$ Hz), 3,43 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,05 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,50 (1 H, m), 2,38-2,23 (2 H, m), 2,12 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 367,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-19

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,65 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,52 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,41 (1 H, m), 7,25 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,17 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 6,96-6,87 (2 H, m), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,58 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,89 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,05 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,79 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,34 (1 H, m), 2,15 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 349,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-20

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,49 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,35 (1 H, m), 7,23 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,19-7,11 (3 H, m), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,56 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,87 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,77 (1 H, m), 2,58 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,13 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 364,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-21

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,65 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 7,9, 6,7$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,26-7,13 (3 H, m), 4,65 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,52 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,08 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,67 (1 H, m), 2,53-2,40 (2 H, m), 2,19 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 364,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-22

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,31 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,24 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,12 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,02 (1 H, br), 4,78 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,69 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,85 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,31 (1 H, m), 2,14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 398,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-23

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,50 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,34 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,26-7,18 (3 H, m), 4,69 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,65 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 398,8 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-24

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,49 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,24 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,25-7,22 (1 H, br), 7,12

(1 H, dd, $J = 8,6, 7,9$ Hz), 4,69 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,65 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 398,8 (M+H)⁺.

IM I-g-25

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,54 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,24 (1 H, m), 7,06 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,01 (1 H, br), 6,86 (1 H, m), 4,78 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,68 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 382,8 (M+H)⁺.

IM I-g-26

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,63 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,50 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,28-7,08 (4 H, m), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,7$ Hz), 4,61 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,7$ Hz), 3,87 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,15 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 382,8 (M+H)⁺.

IM I-g-27

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,63 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,49 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,31 (1 H, m), 7,24 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,19 (1 H, br), 7,00 (1 H, ddd, $J = 8,6, 4,3, 1,8$ Hz), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,87 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,13 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 382,8 (M+H)⁺.

IM I-g-28

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,51 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,24 (1 H, br dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,06-6,99 (3 H, m), 4,71 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,61 (1 H, dd, $J = 14,7, 4,9$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,74 (1 H, m), 2,56 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,13 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 382,8 (M+H)⁺.

IM I-g-29

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,44 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,13 (1 H, br), 5,47 (1 H, m), 3,85 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,78 (1 H, m), 2,58 (1 H, m), 2,35 (1 H, m), 2,16 (1 H, m), 1,60 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 395,3 (M+H)⁺.

IM I-g-30

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,64 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,61 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,42 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,31-7,26 (3 H, m), 7,17 (1 H, dd, $J = 6,7, 6,1$ Hz), 5,45 (1 H, m), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,01 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,77-2,51 (2 H, m), 2,27 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,62 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

MS (ESI) m/z : 395,2 (M+H)⁺.

IM I-g-31

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,59 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,45 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 6,1, 3,1$ Hz), 7,14 (1 H, br), 7,03 (1 H, ddd, $J = 8,5, 7,9, 3,1$ Hz), 5,46 (1 H, m), 3,85 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,77 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,34 (1 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,60 (3 H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 379,2 (M+H)⁺.

IM I-g-32

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,59 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,45 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,40 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,14 (1 H, br), 7,04 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 5,45 (1 H, m), 3,50 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,05 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,67 (1 H, m), 2,50-2,42 (2 H, m), 2,22 (1 H, m), 1,60 (3 H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 379,2 (M+H)⁺.

IM I-g-33

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,64 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,61 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,36 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,28 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 7,13 (1 H, br), 7,02 (1 H, dt, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 5,46 (1 H, m), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,78-2,52 (2 H, m), 2,28 (1 H, m), 2,10 (1 H, m), 1,63 (3 H, d, $J = 6,7$ Hz).

MS (ESI) m/z : 378,9 (M+H)⁺.

IM I-g-34

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,64 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 8,47 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,10 (1 H, br), 7,78 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,74 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 4,83 (1 H, dd, $J = 18,3, 4,9$ Hz), 4,71 (1 H, dd, $J = 18,3, 4,9$ Hz), 3,89 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,05 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,83 (1 H, m), 2,62 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 2,16 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 382,5 (M+H)⁺.

IM I-g-35

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 7,43 (1 H, s), 7,33 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,25-7,19 (2 H, m), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 6,86 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,79-3,63 (2 H, m), 3,08-3,04 (2 H, m), 3,02 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,72 (1 H, m), 2,55 (1 H, m), 2,26 (1 H, m), 2,12 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 395,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-36

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,65 (1 H, m), 7,59 (1 H, m), 7,40 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,27 (1 H, m), 7,19 (1 H, m), 7,12 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,03 (1 H, br), 3,88 (0,5 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,87 (0,5 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,10 (1 H, m), 3,03 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,79 (1 H, m), 2,60 (1 H, m), 2,39-2,29 (2 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,43-1,31 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 407,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-37

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, ddd, $J = 4,3, 1,8, 1,8$ Hz), 7,55 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,39 (1 H, br), 7,25 (1 H, m), 3,87 (0,7 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,7,-3,69 (4 H, m), 3,54-3,42 (2,3 H, m), 3,06 (0,3 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,03 (0,7 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,85-2,38 (6 H, m), 2,31 (1 H, m), 2,15 (1 H, m), 1,76-1,46 (10 H, m).

MS (ESI) m/z : 404,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-38

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,47 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,34-7,29 (2 H, m), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,10 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 6,40 (1 H, br d, $J = 6,7$ Hz), 4,21 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,7$ Hz), 3,99 (1 H, dd, $J = 14,1, 6,1$ Hz), 3,93-3,84 (2 H, m), 3,81 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,74-3,62 (2 H, m), 2,99 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,60 (1 H, m), 2,50-2,34 (3 H, m), 2,19-2,04 (4 H, m).

MS (ESI) m/z : 465,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-39

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,44 (1 H, br), 7,46 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,39 (1 H, m), 7,29-7,22 (3 H, m), 4,71-4,59 (2 H, m), 3,85 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,00 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,57 (1 H, m), 2,29 (1 H, m), 2,27 (3 H, s), 2,09 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 395,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

IM I-g-40

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,44 (1 H, br), 7,46 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,20-7,14 (3 H, m), 7,02 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 3,1$ Hz), 4,69 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,86 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 3,01 (1 H, d, $J = 6,1$ Hz), 2,76 (1 H, m), 2,58 (1 H, m), 2,29 (1 H, m), 2,27 (3 H, s), 2,07 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 379,4 ($M+H$)⁺.

Các ví dụ và các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng Quy trình chung J, K, P, Q, R, hoặc S (Bảng 46 và 48).

Quy trình chung P

Hỗn hợp MeCN gồm chất nền (1,0 đương lượng), LiClO₄ (1,5 đương lượng), và KCN (1,5 đương lượng) được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau khi được khuấy ở hồi lưu cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp này, và hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần. Các dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

Quy trình chung Q

Chất nền (1,0 đương lượng) được hòa tan với 1,0M TBAF trong THF (12,0 đương lượng) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 70°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và nước được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Hỗn hợp tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

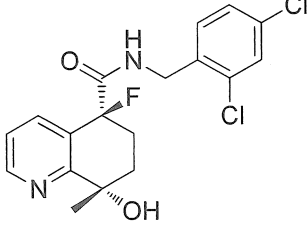
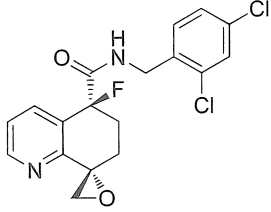
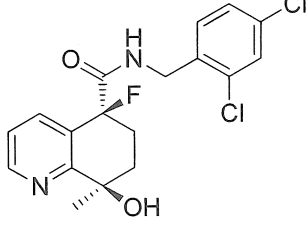
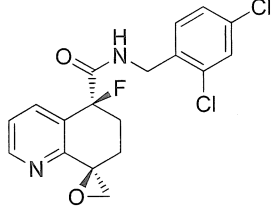
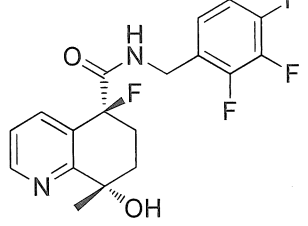
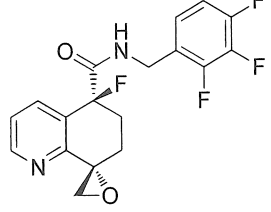
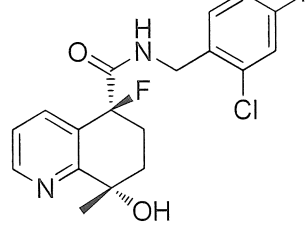
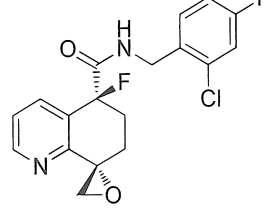
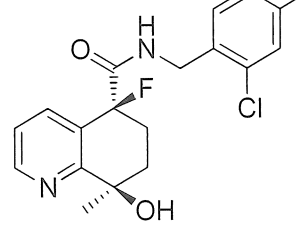
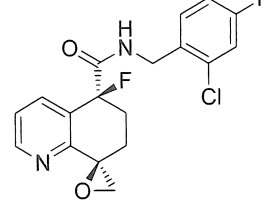
Quy trình chung R

Natri thiomethoxit mười lăm phần trăm trong nước (3,0 đương lượng) được thêm vào dung dịch THF chứa chất nền (1,0 đương lượng). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng và sau đó được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Nước được thêm vào hỗn hợp này và được chiết với EtOAc hai lần. Các dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

Quy trình chung S

Hỗn hợp axeton gồm chất nền (1,0 đương lượng) và K₂CO₃ (2,0 đương lượng) được thêm mercaptoetanol (4,4 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 70°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng và được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và nước được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và HPLC điều chế để thu được các ví dụ và các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 46-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung (/Amin)
256		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-g-8	K
257		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-g-9	K
258		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-methyl- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-g-17	K
259		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-g-12	K
260		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-g-13	K

{Bảng 46-2}

261		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-14	K
262		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluoro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-16	K
263		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-19	K
264		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-20	K
265		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM-I-g-22	K

{Bảng 46-3}

266		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4,6-diflobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		K
267		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2,3-diflobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		K
268		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-chloro-2,4-diflobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		K
269		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2,6-diflobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		K
270		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		K

{Bảng 46-4}

271		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>S</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-g-33	K
272		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((3,5-dichloropyridin-2-yl)methyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-g-34	K
273		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>trans</i>)-2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopropyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-g-36	K
274		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl- <i>N</i> -((1-morpholinocyclohexyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		IM I-g-37	K
275		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-5-fluoro-8-hydroxy-8-methyl- <i>N</i> -((1-morpholinocyclohexyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid			K

276		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-3,8-dimethyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		K
-----	--	--	--	---

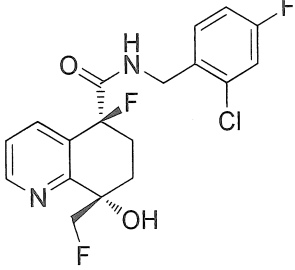
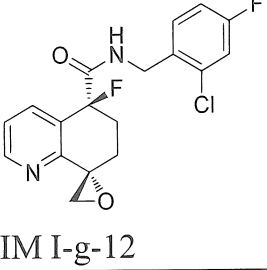
{Bảng 46-5}

277		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		J/
278		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyethyl)(methyl)amino)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		J/
279		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		J/
280		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-(xyanometyl)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid		P

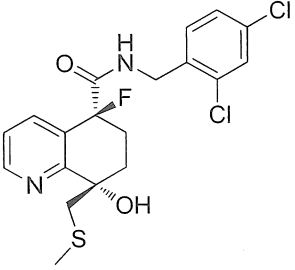
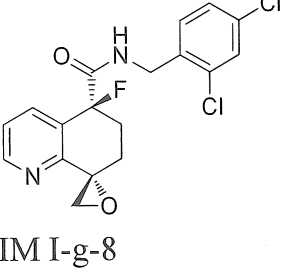
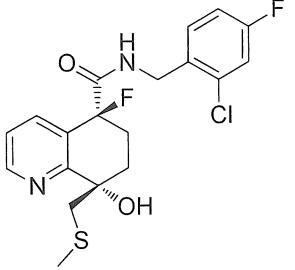
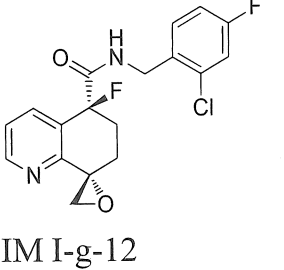
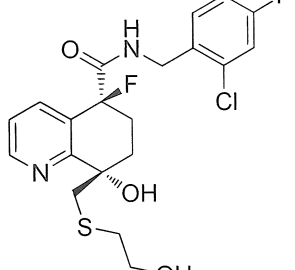
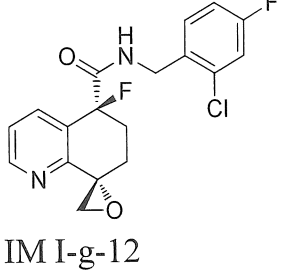
281		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-g-12	P
-----	--	---	--	-----------	---

{Bảng 46-6}

282		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-g-13	P
283		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-(xyanometyl)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-g-14	P
284		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-g-16	P
285		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		IM I-g-8	Q

286		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Q
-----	---	--	--	---

{Bảng 46-7}

287		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		R
288		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		R
289		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)thio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		S

{Bảng 47}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
256	C	1,57	382,9	272	D	1,54	384,0
257	C	1,57	383,0	273	D	1,79	409,1
258	C	1,43	369,0	274	D	1,61	406,2

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
259	C	1,47	367,0	275	D	1,58	406,2
260	C	1,45	366,9	276	D	1,63	381,1
261	C	1,43	412,9	280	D	1,66	408,0
262	D	1,37	397,1	281	D	1,55	392,1
263	C	1,37	351,1	282	D	1,54	392,1
264	C	1,48	367,1	283	D	1,49	438,1
265	C	1,57	401,0	284	D	1,37	422,0
266	D	1,54	385,0	285	D	1,70	401,0
267	D	1,59	385,0	286	D	1,58	385,1
268	D	1,58	385,0	287	D	1,78	429,0
269	D	1,57	385,0	288	D	1,67	413,1
270	D	1,61	381,1	289	D	1,44	443,1
271	D	1,62	381,1				

Ví dụ 256

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,49 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 2,4 Hz), 7,21 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,13 (1 H, br d, J = 5,5 Hz), 4,62 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,57 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,26 (1 H, br s), 2,65 (1 H, m), 2,38 (1 H, m), 2,22-2,11 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 257

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,60 (1 H, br dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,45 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,39-7,20 (4 H, m), 4,66 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,59 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,00 (1 H, br s), 2,60 (1 H, m), 2,36-2,23 (2 H, m), 2,16 (1 H, m), 1,56 (3 H, s).

Ví dụ 258

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,49 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,14-7,08 (2 H, m), 6,97 (1 H, m), 4,61 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,55 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,30 (1 H, br s), 2,65 (1 H, m), 2,37 (1 H, m), 2,22-2,11 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 259

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,50 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,41 (1 H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 7,22 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,18 (1 H, dd, J =

8,6, 2,4 Hz), 7,11 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 6,99 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,18 (1 H, br s), 2,65 (1 H, m), 2,39 (1 H, m), 2,23-2,10 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 260

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,45-7,41 (2 H, m), 7,26-7,18 (3 H, m), 7,00 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,03 (1 H, s), 2,59 (1 H, m), 2,36-2,23 (2 H, m), 2,14 (1 H, m), 1,56 (3 H, s).

Ví dụ 261

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,52 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 7,43-7,41 (2 H, m), 7,33 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 4,76-4,69 (3 H, m), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,99 (1 H, br), 3,43 (1 H, br), 2,60 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,17-2,04 (2 H, m), 1,61 (3 H, s).

Ví dụ 262

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,51 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 7,43 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,09 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,79-4,62 (3 H, m), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,79 (1 H, br), 3,21 (1 H, br), 2,60 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,19-2,08 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 263

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,49 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,36 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,07 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 6,90-6,84 (2 H, m), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,52 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,28 (1 H, br), 2,66 (1 H, m), 2,38 (1 H, m), 2,22-2,11 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 264

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,49 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,31 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,16-7,08 (3 H, m), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,52 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,31 (1 H, br s), 2,66 (1 H, m), 2,38 (1 H, m), 2,22-2,11 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 265

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,51 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 1,8, 1,2$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,10 (1 H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 6,97 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 4,74 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,29 (1 H, br s), 2,66 (1 H, m), 2,38 (1 H, m), 2,21-2,10 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 266

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,59 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,52 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,21 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,04 (1 H, br dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 6,96 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 6,84 (1 H, br dt, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,74 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,32 (1 H, br s), 2,67 (1 H, m), 2,32 (1 H, m), 2,21-2,10 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 267

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, m), 7,49 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,25-7,08 (4 H, m), 4,62 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,56 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,7$ Hz), 3,30 (1 H, br), 2,64 (1 H, m), 2,38 (1 H, m), 2,22-2,11 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 268

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,49 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,28 (1 H, m), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,11 (1 H, br), 6,98 (1 H, dt, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,55 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,29 (1 H, br s), 2,65 (1 H, m), 2,38 (1 H, m), 2,25-2,11 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 269

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,50 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,22 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,04-6,95 (3 H, m), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,30 (1 H, br s), 2,65 (1 H, m), 2,37 (1 H, m), 2,20-2,09 (2 H, m), 1,63 (3 H, s).

Ví dụ 270

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,45 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,17-7,14 (2 H, m), 7,06 (1 H, dd, $J = 6,7, 5,5$ Hz), 7,02 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 5,42 (1 H, dq, $J = 6,7, 6,7$ Hz), 3,33 (1 H, br s), 2,68 (1 H, m), 2,39 (1 H, m), 2,24-2,13 (2 H, m), 1,63 (3 H, s), 1,59 (3 H, d, $J = 6,7$ Hz).

Ví dụ 271

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,60 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,15 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,07 (1 H, dd, $J = 6,7, 5,5$ Hz), 7,01 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 5,41 (1 H, dq, $J = 7,3, 6,7$ Hz), 3,28 (1 H, br s), 2,59 (1 H, m), 2,33 (1 H, m), 2,19-2,08 (2 H, m), 1,63 (3 H, s), 1,59 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

{0005}

Ví dụ 272

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 8,48 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,03 (1 H, br

d, J = 4,3 Hz), 7,77 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,72 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,24 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 4,78 (1 H, dd, J = 18,3, 4,9 Hz), 4,67 (1 H, dd, J = 18,3, 4,3 Hz), 3,27 (1 H, br s), 2,72 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 2,29-2,18 (2 H, m), 1,66 (3 H, s).

Ví dụ 277

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, dt, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,51 (1 H, dt, J = 8,0, 1,5 Hz), 7,44 (1 H, s), 7,35 (1 H, d, J = 8,19 Hz), 7,16-7,29 (3 H, m), 4,53-4,66 (2 H, m), 3,46-3,64 (2 H, m), 3,03 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 2,85 (1 H, d, J = 14,1 Hz), 2,49-2,75 (3 H, m), 2,13-2,40 (6 H, m) 1,99-2,10 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 456,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 278

^1H NMR và LCMS được xác định với ví dụ 277.

Ví dụ 279

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,61 (1 H, br d, J = 4,7 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 8,0 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,34 (1 H, d, J = 7,7 Hz), 7,27-7,30 (1 H, m), 7,19-7,25 (1 H, m), 4,48-4,65 (3 H, m), 3,96-4,16 (2 H, m), 3,89 (1 H, br s), 3,56 (1 H, br d, J = 13,0 Hz), 3,18 (1 H, br d, J = 13,1 Hz), 2,67-2,82 (1 H, m), 2,16-2,28 (3 H, m).

MS (ESI) m/z: 454,2 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Ví dụ 280

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 9,25 (1 H, br), 8,70 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,67 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,64 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,50-7,42 (2 H, m), 7,39 (1 H, d, J = 6,7 Hz), 5,98 (1 H, s), 4,53 (1 H, dd, J = 15,3, 6,1 Hz), 4,44 (1 H, dd, J = 15,3, 5,5 Hz), 3,35 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 3,24 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 2,82-2,64 (2 H, m), 2,30-2,17 (2 H, m).

Ví dụ 282

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,63 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,56 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,40 (1 H, dd, J = 8,6, 5,5 Hz), 7,32 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,23 (1 H, br), 7,20 (1 H, dd, J = 8,6, 2,4 Hz), 7,01 (1 H, ddd, J = 8,6, 7,9, 2,4 Hz), 4,63 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,57 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,29 (1 H, s), 2,98 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 2,89 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 2,82-2,27 (4 H, m).

Ví dụ 283

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,60 (1 H, br), 7,45 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,26 (1 H, m), 4,80-4,62 (4 H, m), 3,78 (1 H, dd, J = 6,1, 5,5 Hz), 3,71 (1 H, br s), 3,20 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 3,06 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 2,71 (1 H, m), 2,40-2,37 (2 H, m), 2,19 (1 H, m).

Ví dụ 284

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,59 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz), 7,45 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,26 (1 H, m), 7,18 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,08 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 4,87-4,71 (3 H, m), 4,65 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,77 (1 H, br), 3,62 (1 H, br), 3,20 (1 H, d, $J = 17,1$ Hz), 3,06 (1 H, d, $J = 17,1$ Hz), 2,73 (1 H, m), 2,43-2,37 (2 H, m), 2,18 (1 H, m).

Ví dụ 287

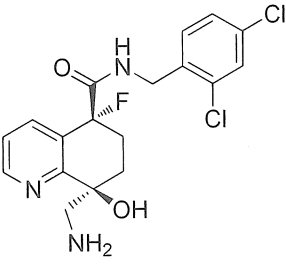
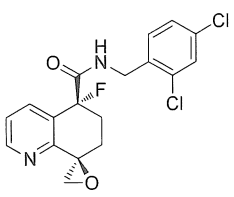
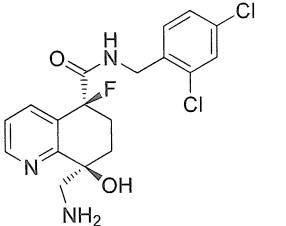
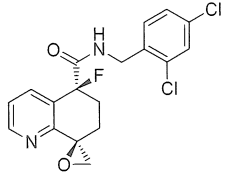
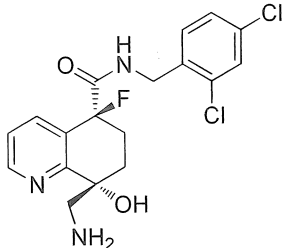
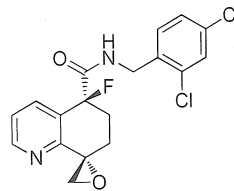
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 7,49 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,27 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,18 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 4,65 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,58 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,33 (1 H, br), 3,16 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 3,12 (1 H, d, $J = 13,5$ Hz), 2,68 (1 H, m), 2,52 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,10 (3 H, s).

Ví dụ 289

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,51 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,24 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 7,9, 3,1$ Hz), 7,19 (1 H, br), 7,00 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 3,1$ Hz), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,58 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,73 (2 H, t, $J = 6,1$ Hz), 3,71 (1 H, br), 3,23 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 3,18 (1 H, d, $J = 13,4$ Hz), 2,82-2,63 (3 H, m), 2,45 (1 H, m), 2,31 (1 H, m), 2,17 (1 H, m), 1,69 (1 H, br).

{Bảng 48}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung (/Amin)
I-h-2-1		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-((methylthio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	 IM I-g-9	R
I-h-2-2		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-(((2-hydroxyethyl)thio)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	 IM I-g-8	S

I-h-1-1		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8- (aminomethyl)- <i>N</i> - (2,4-diclobenzyl)-5- flo-8-hydroxy- 5,6,7,8- tetrahydroquinolin- 5-carboxamid	 IM I-g-10	J/ NH ₄ Cl
I-h-1-2		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8- (aminomethyl)- <i>N</i> - (2,4-diclobenzyl)-5- flo-8-hydroxy- 5,6,7,8- tetrahydroquinolin- 5-carboxamid	 IM I-g-9	J/ NH ₄ Cl
I-h-1-3		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8- (aminomethyl)- <i>N</i> - (2,4-diclobenzyl)-5- flo-8-hydroxy- 5,6,7,8- tetrahydroquinolin- 5-carboxamid	 IM I-g-8	J/ NH ₄ Cl

IM I-h-2-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, ddd, J = 4,3, 1,8, 1,2 Hz), 7,49 (1 H, ddd, J = 7,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 8,6 Hz), 7,28-7,21 (3 H, m), 4,63 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,58 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,12 (1 H, s), 2,97 (2 H, s), 2,65-2,43 (2 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,18 (3 H, s), 2,14 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 429,1 (M+H)⁺.

IM I-h-2-2

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, br dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,50 (1 H, br dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,27-7,22 (2 H, m), 7,20 (1 H, br), 4,64 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,58 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,82 (1 H, br), 3,72 (2 H, t, J = 5,5 Hz), 3,47 (1 H, s), 3,24 (1 H, d, J = 13,5 Hz), 3,17 (1 H, d, J = 13,5 Hz), 2,81-2,62 (3 H, m), 2,44 (1 H, m), 2,30 (1 H, m), 2,17 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 459,2 (M+H)⁺.

IM I-h-1-1

MS (ESI) m/z: 398,1 (M+H)⁺.

IM I-h-1-2

MS (ESI) m/z : 398,1 (M+H)⁺.

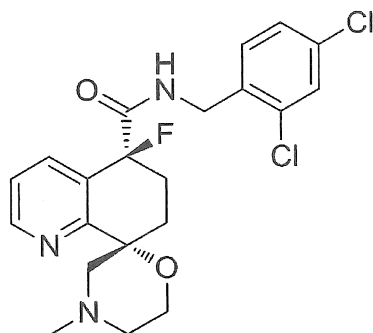
IM I-h-1-3

MS (ESI) m/z : 398,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 290:

(2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-4-metyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit

{Công thức 30}



Dung dịch THF đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng) và TMAD (1,5 đương lượng) được thêm n-Bu₃P (1.5 đương lượng) ở nhiệt độ môi trường. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục.

Ví dụ 290

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,22 (1 H, br s), 8,65 (1 H, dt, J = 4,6, 1,6 Hz), 7,60-7,70 (2 H, m), 7,36-7,49 (3 H, m), 4,35-4,53 (2 H, m), 3,79 (1 H, td, J = 11,7, 2,5 Hz), 3,61 (1 H, dd, J = 11,6, 3,1 Hz), 3,08 (1 H, d, J = 11,3 Hz), 2,84 (1 H, dt, J = 11,8, 2,5 Hz), 2,66 (1 H, br d, J = 11,1 Hz), 2,52-2,58 (1 H, m), 2,32-2,47 (1 H, m), 2,21 (3 H, s), 1,90-2,16 (3 H, m).
MS (ESI) m/z : 438,1 (M+H)⁺.

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung T (Bảng 49).

Quy trình chung T

Hỗn hợp THF gồm chất nền (1,0 đương lượng) và 1,1'-carbonylbis-1H-imidazol (1,1 đương lượng) được khuấy ở nhiệt độ môi trường cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (10% MeOH/EtOAc) để thu

được các ví dụ dưới đây.

{Bảng 49}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
291		(5 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit	
292		(5 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit	

Ví dụ 291

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,27 (1 H, br s), 8,74 (1 H, d, *J* = 4,5 Hz), 7,75-7,80 (2 H, m), 7,62 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,53 (1 H, dd, *J* = 8,0, 4,7 Hz), 7,45 (1 H, dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz), 7,36 (1 H, d, *J* = 8,3 Hz), 4,40 (2 H, t, *J* = 5,3 Hz), 3,88 (1 H, d, *J* = 8,6 Hz), 3,53 (1 H, d, *J* = 8,4 Hz), 2,29-2,48 (5 H, m).

MS (ESI) *m/z*: 424,1 (*M*+H)⁺.

Ví dụ 292

¹H NMR (DMSO d₆) delta 9,30 (1 H, br s), 8,76 (1 H, d, *J* = 4,8 Hz), 7,79 (1 H, s), 7,71 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 7,64 (1 H, d, *J* = 2,1 Hz), 7,54 (1 H, t, *J* = 6,2 Hz), 7,47 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 7,40 (1 H, d, *J* = 8,1 Hz), 4,40-4,53 (2 H, m), 4,16 (1 H, d, *J* = 8,2 Hz), 3,45 (1 H, d, *J* = 8,7 Hz), 2,57-2,68 (1 H, m), 2,39-2,45 (1 H, m), 2,24-2,38 (2 H, m).

MS (ESI) *m/z*: 424,1 (*M*+H)⁺.

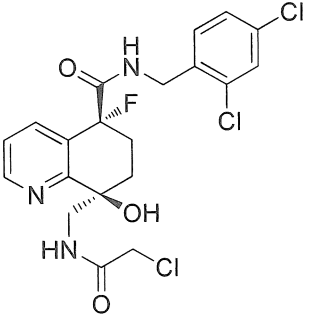
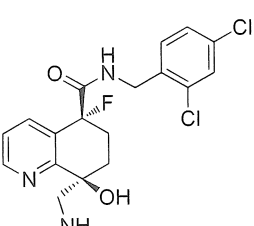
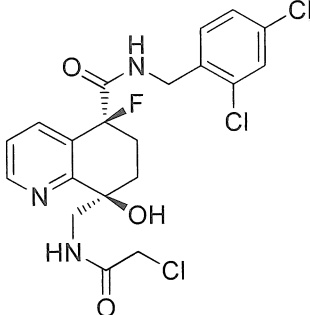
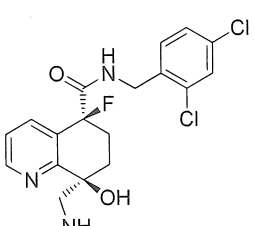
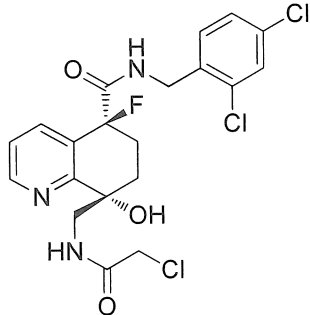
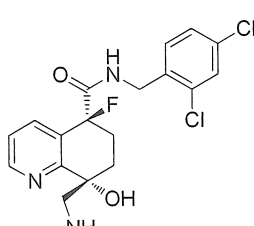
Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng quy trình chung U (Bảng 50).

Quy trình chung U

Cloaxetyl clorua (1,1 đương lượng) được thêm nhỏ giọt vào dung dịch diclometan hai pha chứa chất nền (1,0 đương lượng) và 0,5N nước NaOH (2,0 đương lượng) ở 0°C.

Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được chiết với diclometan 3 lần, và các dịch chiết kết hợp được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô dưới áp suất giảm để thu được các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 50}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
I-i-1		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-8-((2-cloaxetamido)metyl)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-h-1-1
I-i-2		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-((2-cloaxetamido)metyl)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-h-1-2
I-i-3		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-8-((2-cloaxetamido)metyl)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-h-1-3

IM I-i-1

MS (ESI) *m/z*: 474,1 (M+H)⁺.

IM I-i-2

MS (ESI) *m/z*: 474,1 (M+H)⁺.

IM I-i-3

MS (ESI) *m/z*: 474,1 (M+H)⁺.

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung V (Bảng 51).

Quy trình chung V

Dung dịch diclometan/2-propanol 50% chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm theo phần tert-BuOK (4,0 đương lượng) ở 0°C. Dung dịch được cho làm ấm đến nhiệt độ môi trường xung quanh và được khuấy cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Dung môi chứa hỗn hợp phản ứng được loại bỏ bằng cách làm bay hơi. Phần cặn thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được các ví dụ dưới đây.

{Bảng 51}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
293		(2 <i>S</i> ,5' <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-i-1
294		(2 <i>S</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-i-2
295		(2 <i>R</i> ,5' <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5' <i>H</i> -spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit	 IM I-i-3

Ví dụ 293

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,64-8,72 (1 H, m), 7,54 (1 H, d, J = 7,5 Hz), 7,27-7,47 (4 H, m), 7,09-7,25 (1 H, m), 4,56-4,70 (2 H, m), 4,34 (1 H, dd, J = 12,2, 2,3 Hz), 4,11-4,23 (2 H, m), 3,37 (1 H, dd, J = 12,2, 3,1 Hz), 2,77-2,99 (1 H, m), 2,40-2,51 (1 H, m), 2,09-2,28 (2

H, m).

MS (ESI) m/z : 438,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 294

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,70 (1 H, dt, J = 4,7, 1,6 Hz), 7,57 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,19-7,35 (6 H, m), 6,04 (1 H, br s), 4,53-4,64 (2 H, m), 4,39 (1 H, d, J = 16,8 Hz), 4,28 (1 H, d, J = 15,2 Hz), 4,19 (1 H, dd, J = 12,5, 1,5 Hz), 3,43 (1 H, dd, J = 12,5, 3,9 Hz), 2,56-2,64 (1 H, m), 2,29-2,53 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 438,1 (M+H)⁺.

Ví dụ 295

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,66 (1 H, dt, J = 4,7, 1,8 Hz), 7,54 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,46 (1 H, d, J = 2,1 Hz), 7,39 (1 H, d, J = 8,2 Hz), 7,27-7,33 (2 H, m), 7,13-7,25 (1 H, m), 6,10 (1 H, br s), 4,58-4,69 (2 H, m), 4,34 (1 H, dd, J = 12,2, 2,3 Hz), 4,17 (2 H, dd, J = 16,8, 15,5 Hz), 3,37 (1 H, dd, J = 12,2, 3,0 Hz), 2,77-2,95 (1 H, m), 2,41-2,49 (1 H, m), 2,08-2,30 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 438,1 (M+H)⁺.

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung W hoặc X (Bảng 52).

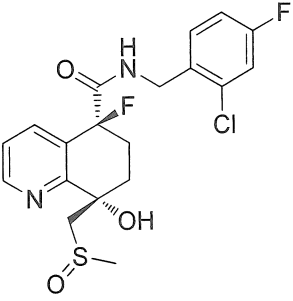
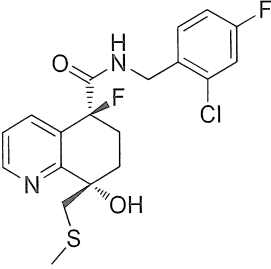
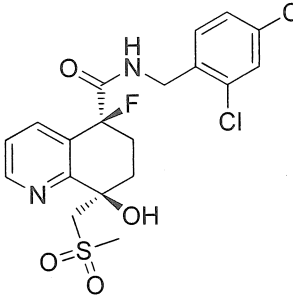
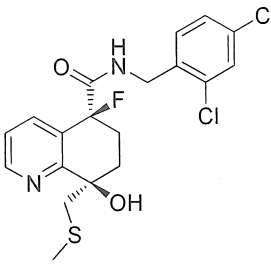
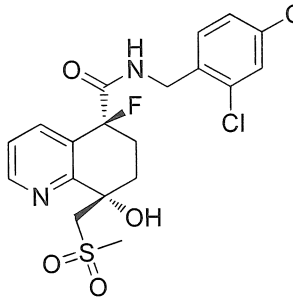
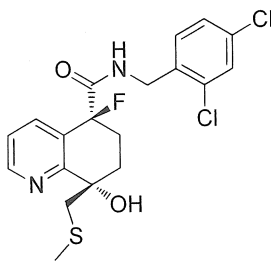
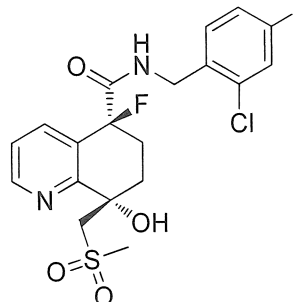
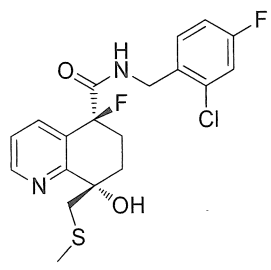
Quy trình chung W

Dung dịch diclometan chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm mCPBA (1,05 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp gồm nước Na₂S₂O₃ và nước NaHCO₃ 1:1 được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo thành được chiết với CH₂Cl₂ và dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄. Dịch chiết được cô trong chân không, và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

Quy trình chung X

Dung dịch diclometan chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm mCPBA (2,5 đương lượng) ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 0°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp gồm nước Na₂S₂O₃ và nước NaHCO₃ 1:1 được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo thành được chiết với CH₂Cl₂ và dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄. Dịch chiết được cô trong chân không, và phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

{Bảng 52-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
296		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((methylsulfinyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 288	W
297		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((methylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-h-2-1	X
298		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((methylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 287	X
299		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((methylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 Ví dụ 288	X

{Bảng 52-2}

300		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyethyl)sulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-h-2-2	X
301		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyethyl)sulfonyl)methyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		Ví dụ 289	X

{Bảng 53}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
296	D	1,29	429,0	299	D	1,44	445,0
297	D	1,58	461,0	300	D	1,47	491,0
298	D	1,56	461,0	301	D	1,36	475,0

Ví dụ 296

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,65-8,60 (1 H, m), 7,56-7,51 (1 H, m), 7,43-7,37 (1 H, m), 7,31-7,26 (1 H, m), 7,24-7,17 (2 H, m), 7,02-6,97 (1 H, m), 4,68-4,54 (2 H, m), 4,08 (1 H, br), 3,77 (0,5 H, d, J = 12,8 Hz), 3,58 (0,5 H, d, J = 13,5 Hz), 3,35 (0,5 H, d, J = 12,8 Hz), 3,11 (0,5 H, d, J = 13,5 Hz), 2,86 (0,5 H, m), 2,74 (1,5 H, s), 2,69 (1,5 H, s), 2,69 (0,5 H, m), 2,61-2,46 (2 H, m), 2,32-2,19 (1 H, m).

Ví dụ 297

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,62 (1 H, ddd, J = 4,9, 1,8, 1,2 Hz), 7,57 (1 H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,35-7,31 (2 H, m), 7,27 (1 H, dd, J = 7,9, 4,9 Hz), 7,19 (1 H, br d, J = 4,9 Hz), 4,62 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 4,573 (1 H, s), 4,566 (1 H, dd, J = 14,7, 6,1 Hz), 3,55 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 3,51 (1 H, d, J = 16,5 Hz), 3,14 (3 H, s), 3,07 (1 H, m),

2,63 (1 H, m), 2,40 (1 H, m), 2,18 (1 H, m).

Ví dụ 298

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,55 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,35 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,21 (1 H, br), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,12 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,03 (1 H, br), 3,37 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 3,11 (3 H, s), 2,79-2,64 (3 H, m), 2,24 (1 H, m).

Ví dụ 299

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,62 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,40 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,21 (1 H, br), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,00 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 1,8$ Hz), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,12 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,02 (1 H, br), 3,37 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 3,11 (3 H, s), 2,79-2,64 (3 H, m), 2,24 (1 H, m).

Ví dụ 300

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,58 (1 H, br s), 7,53 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,44 (1 H, br s), 7,34-7,22 (4 H, m), 4,72 (1 H, br), 4,62 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,34 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,34 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,09 (2 H, br), 3,62 (1 H, m), 3,43 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 3,42 (1 H, br s), 3,25 (1 H, m), 2,77-2,66 (3 H, m), 2,21 (1 H, m).

Ví dụ 301

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,60 (1 H, br s), 7,54 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 6,1$ Hz), 7,29 (1 H, m), 7,26 (1 H, br), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,00 (1 H, dd, $J = 8,6, 7,9$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,55 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,54 (1 H, br), 4,34 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 4,12 (2 H, br), 3,62 (1 H, m), 3,46 (1 H, d, $J = 15,3$ Hz), 3,44 (1 H, br s), 3,29 (1 H, m), 3,03-2,71 (3 H, m), 2,22 (1 H, m).

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung Y hoặc Z (Bảng 54).

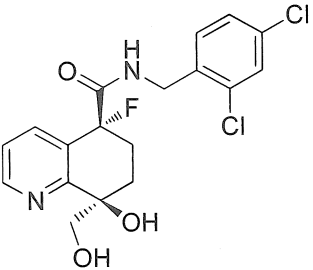
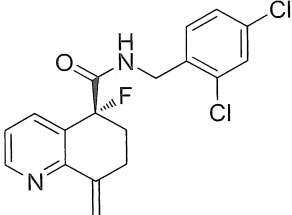
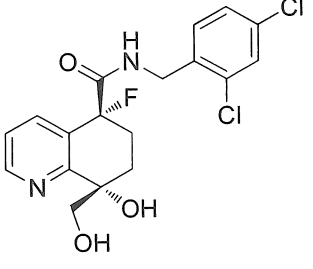
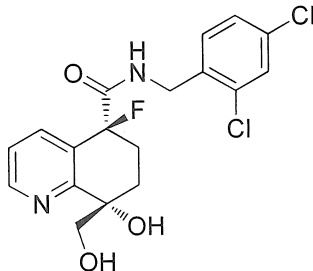
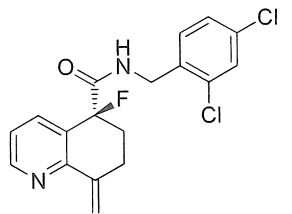
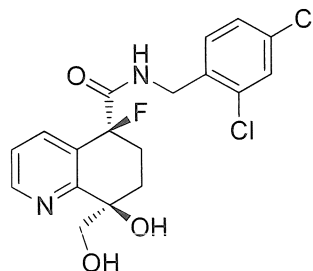
Quy trình chung Y

Dung dịch MeOH-tert-BuOH-nước (1:1:1) đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng) được thêm AD-Mix alpha và/hoặc beta (4 lần trọng lượng của chất nền) ở nhiệt độ môi trường. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hoàn thiện phản ứng, nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ được thêm vào hỗn hợp này và sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp này được chiết với CH_2Cl_2 hai lần và các dịch chiết được kết hợp. Các dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế và mỗi chất đồng phân phi đối hình được tách bằng sắc ký cột silica gel để thu được các ví dụ dưới đây.

Quy trình chung Z

Hỗn hợp 50% 1,4-dioxan-nước (0,02M) gồm chất nền (1,0 đương lượng) và nước NaOH 2N (15,0 đương lượng) được gia nhiệt ở 65°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng. Hỗn hợp này được chiết với CH₂Cl₂ hai lần và các dịch chiết được kết hợp. Các dịch chiết được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không để thu được thủy tinh. Thủy tinh còn lại được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel và HPLC điều chế để thu được các ví dụ dưới đây.

{Bảng 54-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
302		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Y
303		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM I-e-26	
304		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Y
305		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	IM I-e-28	

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Quy trình chung
306		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-31	Y

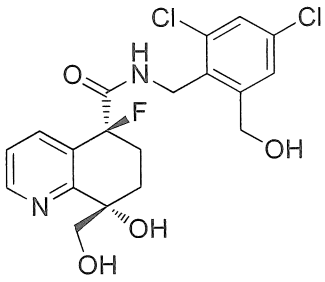
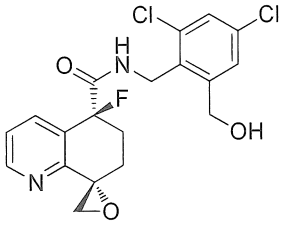
{Bảng 54-2}

307		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
308		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-33	Y
309		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
310		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	 IM I-e-29	Y

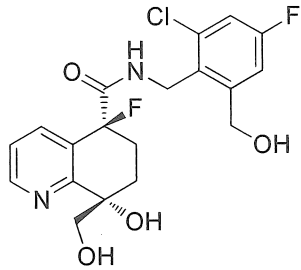
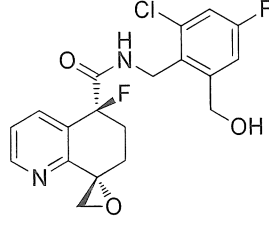
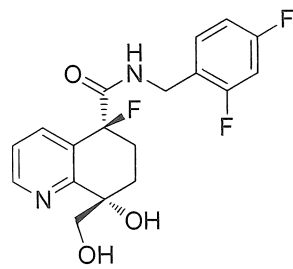
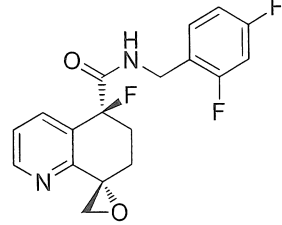
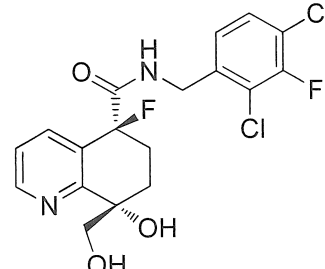
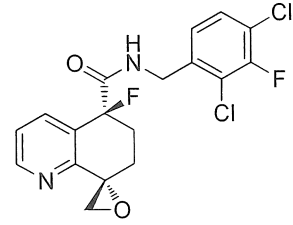
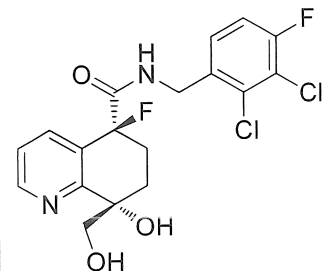
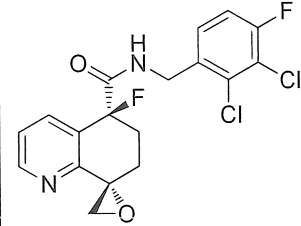
311		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit	
-----	--	---	--

{Bảng 54-3}

312		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
313		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Y
314		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Y
315		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

316		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM I-g-14	Z
-----	---	---	---	-----------	---

{Bảng 54-4}

317		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluoro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM I-g-16	Z
318		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM I-g-19	Z
319		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-3-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM I-g-23	Z
320		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-dichloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamide		IM I-g-24	Z

		tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
321		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4,6-diflobenzyl)-5-flu-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z

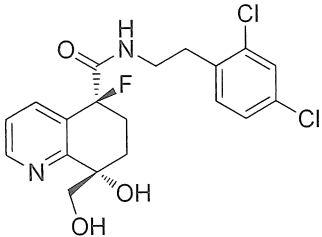
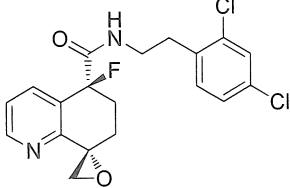
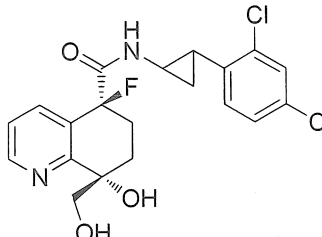
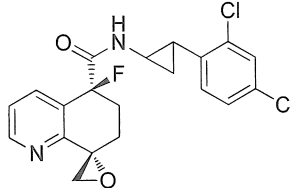
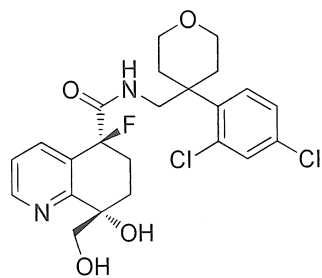
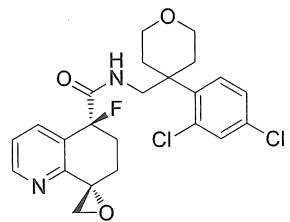
{Bảng 54-5}

322		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2,3-diflobenzyl)-5-flu-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z
323		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(3-chloro-2,4-diflobenzyl)-5-flu-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z
324		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2,6-diflobenzyl)-5-flu-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z
325		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5-flu-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z

		tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
326		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2,4-dichlorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z
327		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z

{Bảng 54-6}

328		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -((<i>R</i>)-1-(2-chloro-4-fluorophenyl)ethyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z
329		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((3,5-dichloropyridin-2-yl)methyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		Z

330		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorophenyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-35	Z
331		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((<i>trans</i>)-2-(2,4-dichlorophenyl)cyclopropyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-36	Z
332		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -((4-(2,4-dichlorophenyl)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran-4-yl)methyl)-5-fluoro-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-g-38	Z

{Bảng 55}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
302	C	1,42	398,8	318	C	1,22	366,9
303	C	1,41	398,8	319	D	1,47	417,0
304	C	1,41	398,9	320	D	1,46	417,0
305	C	1,42	398,9	321	D	1,33	401,0
306	C	1,31	382,9	322	D	1,40	401,0
307	C	1,30	382,9	323	D	1,38	401,0
308	C	1,27	384,9	324	D	1,36	401,0
309	C	1,27	385,0	325	D	1,54	413,1
310	C	1,40	416,8	326	D	1,54	413,1

311	C	1,40	416,8	327	D	1,41	397,1
312	C	1,34	401,0	328	D	1,42	397,1
313	C	1,34	401,0	329	D	1,31	400,0
314	C	1,32	382,8	330	D	1,51	413,0
315	C	1,32	382,8	331	D	1,59	425,0
316	C	1,28	428,9	332	D	1,47	483,0
317	D	1,18	413,0				

Ví dụ 302

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,45 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,38 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,20-7,14 (2 H, m), 5,00 (1 H, br), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,99 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,76-3,64 (2 H, m), 2,88 (1 H, m), 2,24-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 303

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) delta 9,16 (1 H, br), 8,64 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,66 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,62 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,46 (1 H, dd, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,36 (1 H, $J = 7,9$ Hz), 4,93 (1 H, s), 4,75 (1 H, br), 4,44 (1 H, dd, $J = 15,9, 6,1$ Hz), 4,38 (1 H, dd, $J = 15,9, 6,1$ Hz), 3,68 (1 H, dd, $J = 11,0, 6,1$ Hz), 3,56 (1 H, dd, $J = 11,0, 4,3$ Hz), 2,54-2,22 (3 H, m), 1,87 (1 H, m).

Ví dụ 304

^1H NMR được xác định với ví dụ 302.

Ví dụ 305

^1H NMR được xác định với ví dụ 303.

Ví dụ 306

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,5, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,28 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,17 (1 H, br), 7,00 (1 H, dt, $J = 7,9, 2,4$ Hz), 5,01 (1 H, br d, $J = 9,8$ Hz), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,99 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,79-3,63 (2 H, m), 2,88 (1 H, m), 2,36-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 307

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,56 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1 H, dd, $J = 8,5, 6,1$ Hz), 7,28 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,19 (1 H, dd, $J = 8,5, 2,4$ Hz), 7,16 (1 H, br), 6,99 (1 H, ddd, $J = 8,5, 7,9, 2,4$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,55 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,01 (1 H, br), 3,85 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,79 (1 H, br), 3,71 (1 H,

d, $J = 11,6$ Hz), 2,54-2,36 (3 H, m), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 308

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,5, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,20 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,13 (1 H, m), 6,98 (1 H, m), 5,02 (1 H, br), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,97 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,85 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,87 (1 H, m), 2,23-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 309

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,56 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,16 (1 H, br), 7,09 (1 H, m), 6,97 (1 H, m), 4,60 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,53 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,01 (1 H, br), 3,84 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,82 (1 H, br), 3,71 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,44-2,04 (3 H, m), 2,04 (1 H, m).

Ví dụ 310

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, m), 7,56 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,33-7,28 (2 H, m), 7,11 (1 H, dd, $J = 9,2, 1,8$ Hz), 7,02 (1 H, br), 5,01 (1 H, br), 4,78 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,97 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,76 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,88 (1 H, m), 2,23-1,98 (3 H, m).

Ví dụ 311

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,56 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,2$ Hz), 7,57 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,2$ Hz), 7,29-7,27 (2 H, m), 7,11 (1 H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,04 (1 H, br), 4,73 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 4,00 (1 H, br s), 3,84 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,79 (1 H, br), 3,70 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,52-2,37 (3 H, m), 2,02 (1 H, m).

Ví dụ 312

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,52 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,25-7,08 (3 H, m), 4,99 (1 H, br d, $J = 10,4$ Hz), 4,67 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,62 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,99 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 3,71 (1 H, br s), 3,67 (1 H, d, $J = 10,4$ Hz), 2,88 (1 H, m), 2,24-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 313

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,56 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,19-7,08 (3 H, m), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,99 (1 H, s), 3,85 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,76 (1 H, br s), 3,72 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,50-2,40 (3 H, m), 2,03 (1 H, m).

Ví dụ 314

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,33 (1 H, t, $J = 7,9$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,27-7,10 (2 H, m), 7,15 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 5,02 (1 H, br), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,54 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,98 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,82 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,87 (1 H, m), 2,18 (1 H, m), 2,09-1,99 (2 H, m).

Ví dụ 315

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,56 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,55 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,35-7,27 (2 H, m), 7,18-7,09 (3 H, m), 4,57 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,50 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,06 (1 H, br), 3,83 (2 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,70 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,52-2,34 (3 H, m), 2,04 (1 H, m).

Ví dụ 316

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,58 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 7,46 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,43 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,34 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,26 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 5,03 (1 H, br), 4,82-4,64 (4 H, m), 3,97 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,87 (2 H, br), 3,66 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,81 (1 H, m), 2,19-1,95 (3 H, m).

Ví dụ 317

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,52 (1 H, br d, $J = 4,9$ Hz), 7,56 (1 H, br), 7,46 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,17 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,10 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 5,06 (1 H, br), 4,82-4,62 (4 H, m), 3,98 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,81 (1 H, br), 3,66 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,81 (1 H, m), 2,11 (1 H, m), 2,07-1,96 (2 H, m), 1,65 (1 H, br).

Ví dụ 318

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,34 (1 H, m), 7,28 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,16 (1 H, br), 6,90-6,85 (2 H, m), 5,30 (1 H, br), 4,62 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,53 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,97 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,87 (1 H, br), 3,67 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,88 (1 H, m), 2,23-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 319

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,54 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,33 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,7$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,23 (1 H, br), 7,20 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 4,99 (1 H, br d, $J = 9,2$ Hz), 4,68 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,00 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,77 (1 H, br s), 3,68 (1 H, br), 2,87 (1 H, m), 2,24-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 320

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,37 (1 H, dd, $J = 8,6, 5,5$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,21 (1 H, br d, $J = 6,1$ Hz),

7,11 (1 H, dd, $J = 8,6, 7,9$ Hz), 5,00 (1 H, br), 4,68 (1 H, dd, $J = 15,3, 6,1$ Hz), 4,63 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,99 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,74 (1 H, br s), 3,68 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 2,87 (1 H, m), 2,24-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 321

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,57 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,29 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,05 (1 H, ddd, $J = 7,9, 2,4, 1,8$ Hz), 6,99 (1 H, br), 6,85 (1 H, ddd, $J = 9,8, 8,6, 2,4$ Hz), 4,80 (1 H, br), 4,77 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,98 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,74 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,88 (1 H, m), 2,23-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 322

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,55 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,54 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,0, 5,5$ Hz), 7,21-7,10 (3 H, m), 5,00 (1 H, br), 4,66 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,9$ Hz), 4,59 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,9$ Hz), 3,99 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,78 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,87 (1 H, m), 2,24-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 323

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,55 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,53 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,34-7,28 (2 H, m), 7,16 (1 H, m), 6,99 (1 H, dt, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 5,01 (1 H, br), 4,64 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,50 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,99 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,77 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,87 (1 H, m), 2,24-1,99 (3 H, m).

Ví dụ 324

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, ddd, $J = 4,3, 1,8, 1,2$ Hz), 7,55 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,30 (1 H, dd $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,02 (1 H, br), 7,01 (2 H, d, $J = 7,3$ Hz), 5,00 (1 H, br), 4,70 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 14,7, 5,5$ Hz), 3,98 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,71 (1 H, br), 3,68 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,87 (1 H, m), 2,22-1,98 (3 H, m).

Ví dụ 325

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,35 (1 H, s), 7,46 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,40 (1 H, d $J = 7,9$ Hz), 7,28-7,25 (2 H, m), 7,19 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 5,10 (1 H, br), 4,67 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 4,60 (1 H, dd, $J = 14,7, 6,1$ Hz), 3,97 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,67 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,65 (1 H, br s), 2,87 (1 H, m), 2,27 (3 H, s), 2,22-1,96 (3 H, m).

Ví dụ 326

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,3, 1,8$ Hz), 7,47 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,44 (1 H, d $J = 1,8$ Hz), 7,37 (1 H, d, $J = 8,6$ Hz), 7,30 (1 H, dd, $J = 8,6, 1,8$ Hz), 7,25 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,12 (1 H, dd, $J = 6,7, 6,1$ Hz), 5,46 (1 H, dq, $J = 7,3, 6,7$ Hz), 3,98 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,75 (1 H, br), 3,69 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,48 (1 H, d, $J = 1,8$

Hz), 2,88 (1 H, m), 2,26-2,01 (3 H, m), 1,59 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 327

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,51 (1 H, ddd, $J = 4,3, 1,8, 1,2$ Hz), 7,48 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,41 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,24 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 7,18 (1 H, dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 7,14 (1 H, br), 7,04 (1 H, ddd, $J = 8,6, 7,9, 2,4$ Hz), 5,48 (1 H, dq, $J = 7,3, 6,7$ Hz), 3,98 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,69 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,90 (1 H, m), 2,48 (2 H, br), 2,26-1,99 (3 H, m), 1,60 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 328

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,53 (1 H, ddd, $J = 4,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,53 (1 H, ddd, $J = 7,9, 1,8, 1,2$ Hz), 7,38 (1 H, dd, $J = 8,6, 6,1$ Hz), 7,24 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,16 (1 H, dd, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 7,10 (1 H, br), 7,02 (1 H, dt, $J = 8,6, 3,1$ Hz), 5,39 (1 H, m), 4,00 (1 H, br), 3,83 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,69 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,56-2,38 (3 H, m), 2,03 (1 H, m), 1,66 (1 H, br), 1,59 (3 H, d, $J = 7,3$ Hz).

Ví dụ 329

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,55 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 8,48 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,08 (1 H, br d, $J = 4,3$ Hz), 7,79 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,78 (1 H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,3$ Hz), 4,83 (1 H, dd, $J = 18,3, 4,9$ Hz), 4,70 (1 H, dd, $J = 18,3, 4,3$ Hz), 4,02 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,72 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,94 (1 H, m), 2,32-2,02 (3 H, m). Không quan sát thấy tín hiệu do OH.

Ví dụ 330

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,54 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,42 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,36 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,28-7,20 (3 H, m), 6,86 (1 H, br d, $J = 5,5$ Hz), 5,00 (1 H, br), 3,98 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,77-3,62 (2 H, m), 3,68 (1 H, d, $J = 11,0$ Hz), 3,48 (1 H, s), 3,07-3,03 (2 H, m), 2,83 (1 H, m), 2,18-1,98 (3 H, m).

Ví dụ 331

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,57-8,54 (1 H, m), 7,63 (1 H, br d, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,39 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,33 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 7,20-7,11 (2 H, m), 7,03 (1 H, br), 4,90 (1 H, br), 3,99 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,74 (1 H, br), 3,70 (1 H, d, $J = 11,6$ Hz), 3,08 (1 H, m), 2,90 (1 H, m), 2,3-2,01 (4 H, m), 1,42-1,29 (2 H, m).

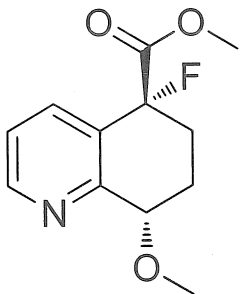
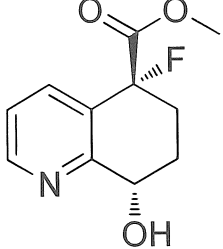
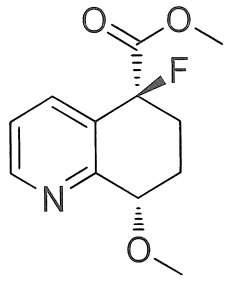
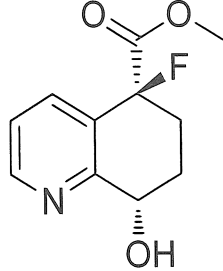
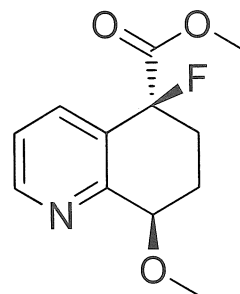
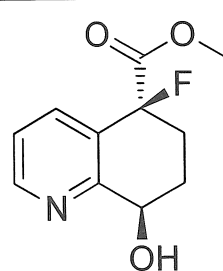
Các chất trung gian dưới đây được điều chế bằng quy trình chung AA (Bảng 56).

Quy trình chung AA

Dung dịch THF đã khuấy chứa chất nền (1,0 đương lượng), iometan (15 đương lượng), và bạc(I)oxit (10 đương lượng) được thêm một giọt dimetyl sulfua ở nhiệt độ môi

trường trong bóng tối. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, và sau đó được gia nhiệt đến 50°C. Sau khi được khuấy ở 50°C cho đến khi hoàn thiện phản ứng, hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ phòng. Vật liệu không tan được loại bỏ bằng cách lọc, dịch lọc tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được các chất trung gian dưới đây.

{Bảng 56}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
II-s-1		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-metyl 5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-d-3
II-s-2		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-metyl 5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-d-4
II-s-3		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-metyl 5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	 IM II-d-5

IM II-s-1

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,69 (1 H, d, J = 4,6 Hz), 7,79 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,31 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 4,42 (1 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,57, (3 H, s), 2,55 (1 H, m), 2,43-2,24 (3 H, m).

MS (ESI) m/z: 240,2 (M+H)⁺.

IM II-s-2

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,69 (1 H, br dd, J = 4,6, 1,3 Hz), 7,68 (1 H, dd, J = 7,9, 1,3 Hz),

7,32 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 4,41 (1 H, m), 3,82 (3 H, s), 3,54 (3 H, s), 2,78 (1 H, m), 2,36-2,04 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 240,1 (M+H)⁺.

IM II-s-3

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,69 (1 H, br dd, $J = 4,6, 1,3$ Hz), 7,79 (1 H, dd, $J = 7,9, 1,3$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,6$ Hz), 4,42 (1 H, m), 3,79 (3 H, s), 3,57, (3 H, s), 2,55 (1 H, m), 2,43-2,24 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 240,1 (M+H)⁺.

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung A (Bảng 57).

{Bảng 57-1}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
333		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
334		(5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
335		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
336		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hidroksi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

337		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
-----	--	---	--	--

{Bảng 57-2}

338		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
339		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-metoxo- <i>N</i> -(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
340		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
341		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-flo-8-metoxo- <i>N</i> -(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		
342		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-metoxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

{Bảng 58}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
333	A	1,45	413,1	338	B	1,63	417,0
334	A	1,44	413,1	339	C	1,46	368,9
335	B	1,58	400,9	340	C	1,52	366,9
337	B	1,54	383,0	341	C	1,42	368,9
337	B	1,47	367,1	342	C	1,41	351,0

Ví dụ 333

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,66 (1 H, br d, J = 4,6 Hz), 7,57 (1 H, br d, J = 5,9 Hz), 7,49 (1 H, d, J = 7,9 Hz), 7,44 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,33 (1 H, d, J = 2,0 Hz), 7,23 (1 H, dd, J = 7,9, 4,6 Hz), 4,73-4,67 (4 H, m), 4,43 (1 H, m), 3,90 (1 H, br), 3,57 (3 H, s), 2,80-2,11 (4 H, m).

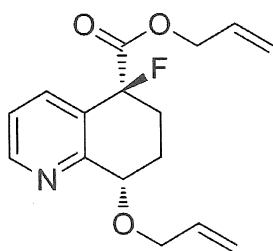
Ví dụ 334

¹H NMR được xác định với ví dụ 333.

Chất trung gian (IM) II-s-4:

(5S,8S)-allyl 8-(allyloxy)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat

{Công thức 31}



Hỗn hợp gồm (5S,8S)-methyl 5-fluoro-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat (100mg, 0,444mmol, IM II-d-4) và nước NaOH 2N trong MeOH (2,0mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ, dung dịch tạo thành được cô trong chân không. Phần cặn được thêm NMP (1,0mL) và hỗn hợp này được thêm natri hydrua (60% chất phân tán dạng dầu, 5mg, 0,222mmol) ở 0°C. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ phòng và được khuấy trong 20 phút. Allyl bromua (0,192mL, 2,22mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp được gia nhiệt ở 60°C trong 6 giờ. Hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ phòng và được khuấy thêm 9 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được chiết với EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, được

làm khô qua Na_2SO_4 , và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (0 đến 50% EtOAc/n-hexan, gradien) để thu được 25mg (19%) hợp chất nêu ở đề mục.

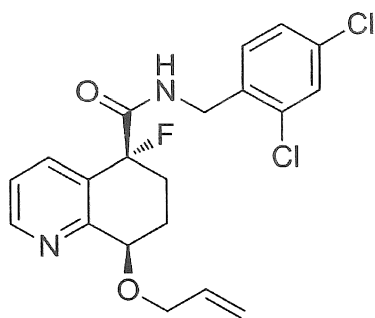
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,67 (1 H, br dd, $J = 4,6, 1,8$ Hz), 7,68 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,31 (1 H, dd, $J = 7,9, 4,9$ Hz), 5,95 (1 H, ddt, $J = 17,1, 10,4, 5,5$ Hz), 5,88 (1 H, ddt, $J = 17,1, 10,4, 5,5$ Hz), 5,32 (1 H, ddt, $J = 17,1, 4,9, 1,8$ Hz), 5,30 (1 H, ddt, $J = 17,1, 3,1, 1,2$ Hz), 5,25 (1 H, br d $J = 10,4$ Hz), 5,17 (1 H, ddt, $J = 10,4, 3,1, 1,2$ Hz), 4,76-4,66 (2 H, m), 4,56 (1 H, m), 4,30-4,21 (2 H, m), 2,89 (1 H, m), 2,33-2,15 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 291,9 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Chất trung gian (IM) I-s-1:

(5R,8R)-8-(allyloxy)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

{Công thức 32}



60% chất phân tán dạng dầu NaH (6mg, 0,244mmol) được thêm dung dịch THF (1,0mL) chứa (5R,8R)-metyl 5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat (25mg, 0,111mmol, IM II-d-6) dưới khí N_2 ở 0°C . Sau khi được khuấy ở 0°C , allyl iodua (0,025mL, 0,278mmol) được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ. 60% chất phân tán dạng dầu NaH (6mg, 0,244mmol) và allyl iodua (0,025mL, 0,278mmol) được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được khuấy thêm 1 giờ. Nước được thêm vào hỗn hợp này và được axit hóa với axit clohydric 2N. Hỗn hợp này được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được pha loãng với MeCN và toluen và hỗn hợp này được cô trong chân không. Quy trình này được lặp lại 3 lần để loại bỏ nước còn lại. Phần cặn được hòa tan trong 25% MeOH-THF (2,0mL) và 2,4-diclobenzylamin (20mg, 0,111mmol), trietylamin (0,025mL, 0,179mmol), và DMT-MM (40mg, 0,167mmol) được thêm vào hỗn hợp này. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không để thu được thủy tinh. Thủy tinh còn lại được tinh chế bằng TLC điều chế (70% EtOAc/n-hexan) để thu được 15mg (33%) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng chất rắn màu trắng.

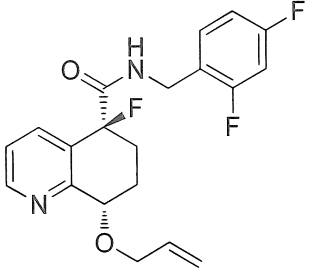
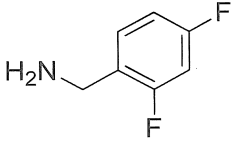
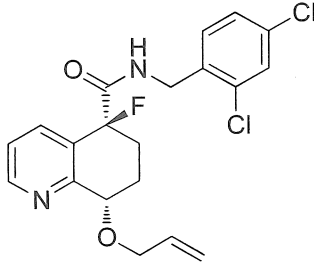
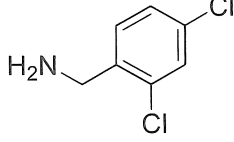
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,64 (1 H, br dd, $J = 4,9, 1,8$ Hz), 7,51 (1 H, br dd, $J = 7,9, 1,8$ Hz), 7,44 (1 H, d, $J = 1,8$ Hz), 7,37 (1 H, br d, $J = 7,9$ Hz), 7,27-7,22 (2 H, m), 7,16 (1 H, br), 5,92 (1 H, ddt, $J = 17,1, 10,4, 5,5$ Hz), 5,29 (1 H, ddt, $J = 17,1, 3,7, 1,8$ Hz), 5,14 (1 H, ddt, $J = 17,1, 3,7, 1,8$ Hz), 4,71-4,51 (3 H, m), 4,27-4,17 (2 H, m), 2,92 (1 H, m), 2,33-2,06 (3 H, m).

MS (ESI) m/z : 408,7 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Các chất trung gian dưới đây được điều chế từ IM II-s-4 bằng quy trình chung A (Bảng 59).

{Bảng 59}

Các chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Amin
I-s-2		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(allyloxy)- <i>N</i> -(2-(((<i>tert</i> -butyl)dimethylsilyl)oxy)methyl)-4,6-dichlorobenzyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	
I-s-3		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(allyloxy)- <i>N</i> -(2-(4-chloro-3-fluorobenzyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	
I-s-4		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(allyloxy)-5-fluoro- <i>N</i> -(2-(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	
I-s-5		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(allyloxy)- <i>N</i> -(2-(4-chloro-2-fluorobenzyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	

I-s-6		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(allyloxy)- <i>N</i> -(2,4-diflobenzyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	
I-s-7		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-8-(allyloxy)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	

IM I-s-2

MS (ESI) m/z : 552,4 ($M+H$)⁺.

IM I-s-3

MS (ESI) m/z : 392,7 ($M+H$)⁺.

IM I-s-4

MS (ESI) m/z : 394,8 ($M+H$)⁺.

IM I-s-5

MS (ESI) m/z : 392,8 ($M+H$)⁺.

IM I-s-6

MS (ESI) m/z : 376,8 ($M+H$)⁺.

IM I-s-7

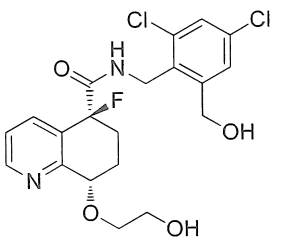
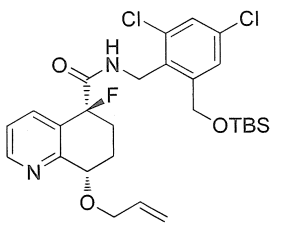
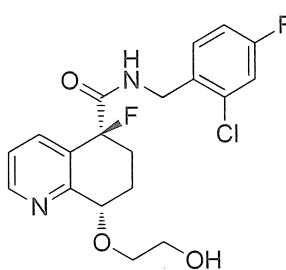
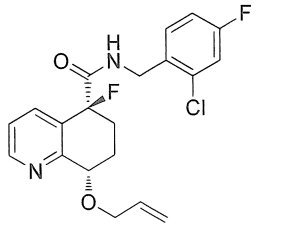
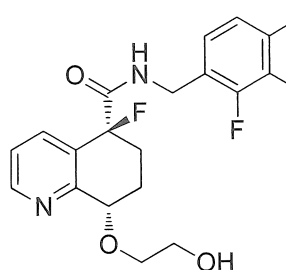
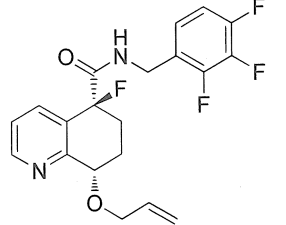
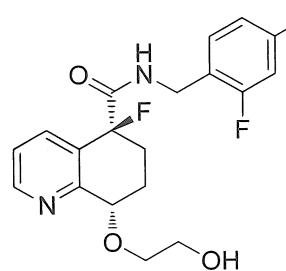
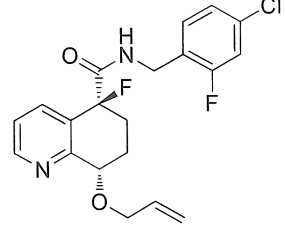
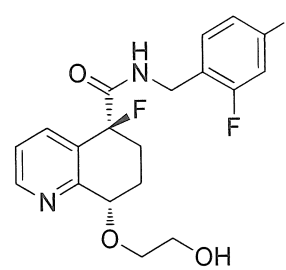
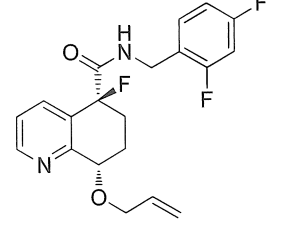
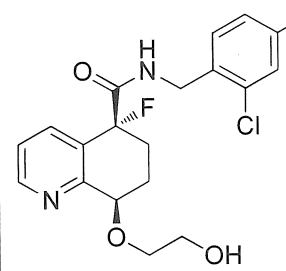
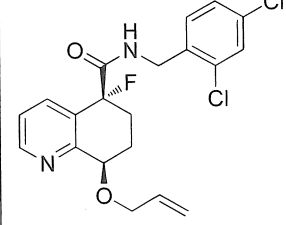
MS (ESI) m/z : 408,7 ($M+H$)⁺.

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung C (Bảng 60).

Trong việc điều chế ở ví dụ 343, nhóm TBS được khử bảo vệ trên cột ống SCX.

{Bảng 60}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
-----------	----------	-------------	----------

343		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichloro-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-fluoro-8-(2-hydroxyethoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-s-2
344		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-chloro-4-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-(2-hydroxyethoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-s-3
345		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-5-fluoro-8-(2-hydroxyethoxy)- <i>N</i> -(2,3,4-trifluorobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-s-4
346		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-chloro-2-fluorobenzyl)-5-fluoro-8-(2-hydroxyethoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-s-5
347		(5 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-difluorobenzyl)-5-fluoro-8-(2-hydroxyethoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-s-6
348		(5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-(2-hydroxyethoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit		IM I-s-1

{Bảng 61}

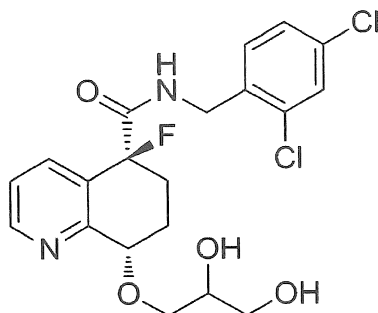
Các	ví	LC MS	Các	ví	LC MS
-----	----	-------	-----	----	-------

dự	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺	dự	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
343	C	1,37	442,9	346	C	1,41	397,1
344	C	1,39	397,0	347	C	1,31	381,0
345	C	1,36	399,0	348	C	1,49	413,0

Ví dụ 349:

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

{Công thức 33}



Hỗn hợp gồm AD-Mix beta (250mg) trong 50% tert-BuOH-nước (3,0mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng cho đến khi hai pha trong được tạo thành. Sau khi làm mát đến 0°C, dung dịch THF (1,0mL) chứa (5S,8S)-8-(allyloxy)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit (24mg, 0,059mmol, IM I-s-7) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp tạo thành được khuấy ở nhiệt độ 0°C qua đêm. Hỗn hợp này được lọc qua đệm celite, bánh lọc được rửa bằng THF. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để loại bỏ chất dễ bay hơi. Phần cặn được pha loãng bằng nước muối và được chiết với EtOAc hai lần. Các dịch chiết được kết hợp và được làm khô qua Na₂SO₄. Sau khi loại bỏ dung môi, phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (50%EtOAc/n-hexan sau đó là 5% MeOH/EtOAc) để thu được 24mg (92%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,61 (1 H, m), 7,55 (1 H, m), 7,50 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,36 (1 H, br d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,23 (2 H, m), 7,20 (1 H, br d, J = 5,5 Hz), 4,67-4,56 (3 H, m), 3,92-3,52 (5 H, m), 2,82 (1 H, m), 2,7 (1 H, br), 2,36-2,07 (3 H, m), 1,8 (1 H, br).

LCMS (ESI) m/z: 443,2 (M+H)⁺, tR 1,45 phút (Phương pháp D).

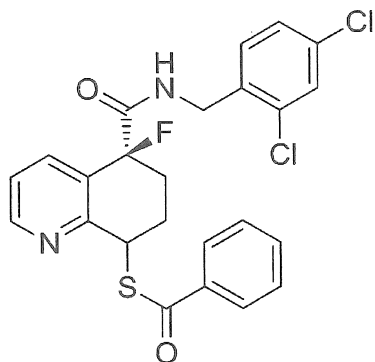
Chất trung gian (IM) I-p-1:

Quy trình: Sơ đồ 13, Bước 1

S-((5S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)

benzothioat

{Công thức 34}



Bis(2-metoxyletyl) azodicarboxylat (57mg, 0,244mmol) được thêm vào dung dịch THF (2,0mL) chứa triphenylphosphin (64mg, 0,244mmol) ở 0°C dưới khí N₂. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 30 phút, và sau đó dung dịch THF (1,0mL) chứa (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit (60mg, 0,163mmol, ví dụ 133) và axit thiobenzoic (34mg, 0,244mmol) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp này. Sau khi được khuấy ở 0°C trong 20 giờ, nước được thêm vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được chiết với EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (20 đến 35% EtOAc/n-hexan, gradien) để thu được 25mg (31%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,66-8,63 (1 H, m), 8,01-7,96 (2 H, m), 7,60-7,17 (9 H, m), 5,30 (0,4 H, br), 5,24 (0,6 H, m), 4,75-4,56 (2 H, m), 2,87-2,14 (4 H, m).

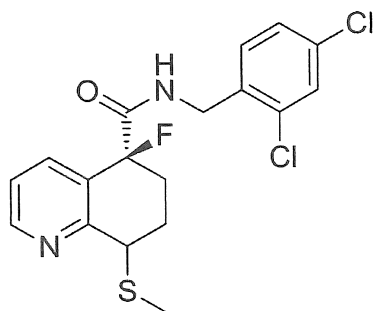
MS (ESI) m/z: 488,6 (M+H)⁺.

Chất trung gian (IM) I-q-1:

Quy trình: Sơ đồ 13, Bước 2

(5S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(metylthio)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

{Công thức 35}



Dung dịch metanol (1,0mL) chứa S-((5S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl) benzothioat (25mg, 0,051mmol, IM I-p-1) được thêm 1N nước NaOH (0,06mL, 0,06mmol) và dimetyl sulfat (8mg, 0,06mmol) ở nhiệt độ trong

phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được cô trong chân không. Nước được thêm vào phần cặn tạo thành và được chiết với EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cột SCX để thu được 18mg (88%) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng thủy tinh.

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,67-8,58 (1 H, m), 7,57-7,14 (6 H, m), 4,68-4,53 (2 H, m), 4,18-4,14 (1 H, m), 3,49 (3 H, s), 3,03-2,86 (0,4 H, m), 2,72-2,64 (0,6 H, m), 2,59-2,10 (3 H, m).

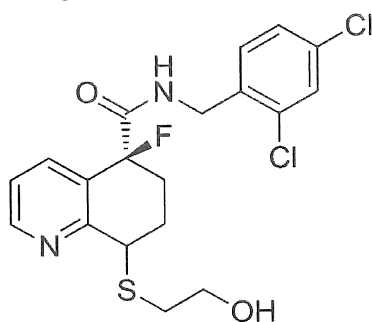
MS (ESI) m/z: 400,5 (M+H)⁺.

Chất trung gian (IM) I-q-2:

Quy trình: Sơ đồ 13, Bước 2

(5S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-fluoro-8-((2-hydroxyethyl)thio)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

{Công thức 36}



Dung dịch metanol (1,0mL) chứa S-((5S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-fluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl) benzothioat (24mg, 0,049 mmol, IM I-p-1) được thêm 1N nước NaOH (0,06mL, 0,06mmol) và (2-bromoethoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (18mg, 0,074mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ và được cô trong chân không. Nước được thêm vào phần cặn này và hỗn hợp này được chiết với EtOAc. Dịch chiết được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng cột SCX để thu được 16mg (76%) hợp chất nêu ở đề mục ở dạng thủy tinh.

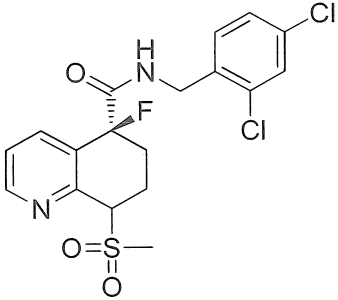
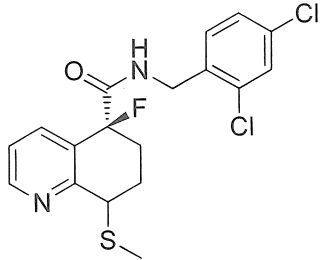
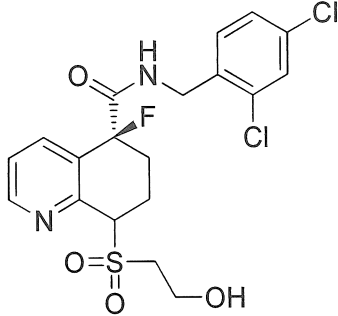
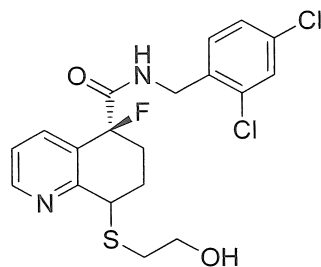
¹H NMR (CDCl₃) delta 8,57 (0,5 H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 8,56 (0,5 H, dd, J = 4,9, 1,8 Hz), 7,53 (0,5 H, d, J = 7,9 Hz), 7,49 (0,5 H, d, J = 7,9 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 1,8 Hz), 7,39 (0,5 H, d, J = 7,9 Hz), 7,34 (0,5 H, d, J = 7,9 Hz), 7,31-7,14 (3 H, m), 4,68-4,53 (2 H, m), 4,47 (0,5 H, br), 4,29 (0,5 H, br), 3,95-3,86 (2 H, m), 3,48 (1 H, br), 3,05-2,68 (3 H, m), 2,53-2,12 (3 H, m).

MS (ESI) m/z: 428,6 (M+H)⁺.

Quy trình chung: Sơ đồ 13, Bước 3

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung X (Bảng 62).

{Bảng 62}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
350		(5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-(methylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-q-1
351		(5 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-dichlorobenzyl)-5-fluoro-8-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamidit	 IM I-q-2

Ví dụ 350

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,66-8,60 (1 H, m), 7,68 (1 H, dd, J = 7,9, 1,8 Hz), 7,45 (0,5 H, d, J = 1,8 Hz), 7,39 (0,5 H, d, J = 1,8 Hz), 7,37-7,21 (3 H, m), 7,15 (0,5 H, br), 7,00 (0,5 H, br), 4,62-4,50 (2 H, m), 4,44 (1 H, m), 3,30 (1,5 H, s), 3,16 (1,5 H, s), 3,03-2,62 (3 H, m), 2,42-2,27 (1 H, m).

LCMS (ESI) m/z: 430,5 (M+H)⁺, tR 1,58 phút (Phương pháp C).

Ví dụ 351

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,59 (1 H, dd, J = 4,9, 1,2 Hz), 7,72 (1 H, dd, J = 7,9, 1,2 Hz), 7,45 (1 H, d, J = 2,4 Hz), 7,41-7,22 (3 H, m), 7,14 (1 H, br), 4,80 (1 H, m), 4,70 (1 H, br), 4,62-4,49 (2 H, m), 4,24-4,17 (2 H, m), 3,95-3,89 (1 H, m), 3,42-3,36 (1 H, m), 3,07-2,66 (3 H, m), 2,43-2,30 (1 H, m).

LCMS (ESI) m/z: 460,8 (M+H)⁺, tR 1,50 phút (Phương pháp C).

Chất trung gian dưới đây được điều chế bằng quy trình chung AB (Bảng 63).

Quy trình chung AB

Deoxo-Fluor (nhãn hiệu) (2,0 đương lượng) được thêm vào dung dịch CH_2Cl_2 (0,15M) chứa chất nền (1,0 đương lượng) và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong nước và được chiết với EtOAc. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica.

{Bảng 63}

Chất trung gian	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền
II-y-1		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-metyl 5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat	

IM II-y-1

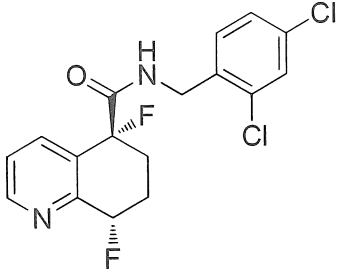
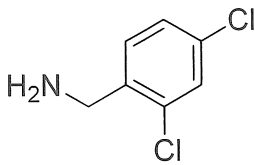
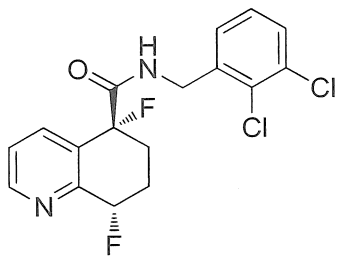
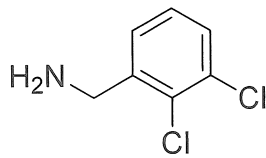
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,74 (1 H, d, $J = 4,6$ Hz), 7,87 (1 H, d, $J = 7,9$ Hz), 7,39 (1 H, m), 5,61 (1 H, br d, $J = 49,4$ Hz), 3,80 (3 H, s), 2,57-2,40 (4 H, m).

MS (ESI) m/z : 228,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Các ví dụ dưới đây được điều chế bằng quy trình chung A (Bảng 64).

{Bảng 64}

Các ví dụ	Cấu trúc	Tên hóa học	Chất nền	Amin
352		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit		

353		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,4-diclobenzyl)-5,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	
354		(5 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)- <i>N</i> -(2,3-diclobenzyl)-5,8-difluoro-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamid	

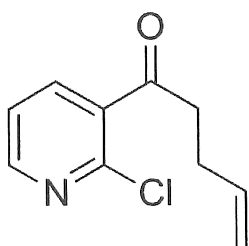
{Bảng 65}

Các ví dụ	LC MS			Các ví dụ	LC MS		
	Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺		Phương pháp	tR (phút)	[M+H] ⁺
352	A	1,64	405,1	354	A	1,61	371,1
353	A	1,64	371,1				

Quy trình: Sơ đồ 16, Bước 1

Chất trung gian (IM) XVIII-1, 1-(2-clopyridin-3-yl)pent-4-en-1-on

{Công thức 37}



Dung dịch THF (100mL) chứa 3-bromo-2-clo pyridin (4,0g, 20,8mmol) được thêm nhỏ giọt phức 2-propyl magie clorua lithi clorua 1,3M trong dung dịch THF (18,5ml, 25,0mmol) ở -10°C dưới khí Ar. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 15 phút. Sau đó dung dịch THF chứa pent-4-enoyl clorua (3,2g, 27,0mmol) được thêm vào hỗn hợp này ở -40°C. Sau khi thêm, hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được rót vào trong nước NH₄Cl ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần và được rửa bằng nước NaHCO₃ và nước muối. Các dịch chiết kết hợp được làm

khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Vật liệu không tan của phần cặn tạo thành được loại bỏ bằng cách lọc và rửa bằng EtOAc. Than hoạt tính được thêm vào dịch lọc. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 1,0 giờ và được lọc qua đệm celite. Dịch lọc được chưng cất ở áp suất giảm để thu được 2,9g (72%) hợp chất nêu ở đề mục.

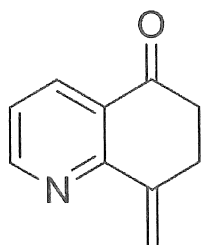
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,49 (1 H, dd, $J = 4,9, 2,0$ Hz), 7,81 (1 H, dd, $J = 7,6, 2,0$ Hz), 7,34 (1 H, dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz), 5,77-5,91 (1 H, m), 4,99-5,13 (3 H, m), 3,11 (2 H, t, $J = 7,3$ Hz, 2 H), 2,43-2,54 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 196,3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Quy trình: Sơ đồ 16, Bước 2

Chất trung gian (IM) XIX-1, 8-metylen-7,8-dihydroquinolin-5(6H)-on

{Công thức 38}



Hỗn hợp MeCN (1,53mL) gồm 1-(2-clopyridin-3-yl)pent-4-en-1-on (300mg, 1,53mmol, IM XVIII-1), triethylamin (0,64mL, 4,61mmol), Xantpho (17,7mg, 0,031mmol), và $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (6,9mg, 0,031mmol) được gia nhiệt đến hồi lưu. Sau khi được hồi lưu trong 15 giờ, hỗn hợp này được làm mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc bằng celite và dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được thêm EtOAc/n-hexan và hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được lọc với celite và dịch lọc được rửa bằng nước, được làm khô qua Na_2SO_4 . Phần cặn được chưng cất ở áp suất giảm để thu được 238mg (97%) hợp chất nêu ở đề mục.

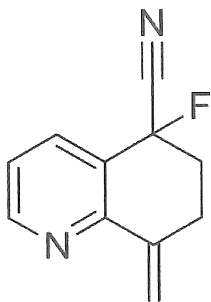
^1H NMR (CDCl_3) delta 8,76 (1 H, dd, $J = 4,6, 1,8$ Hz), 8,28 (1 H, dd, $J = 8,0, 1,8$ Hz), 7,34 (2 H, dd, $J = 8,0, 4,7$ Hz), 6,38 (1 H, s), 5,47 (1 H, d, $J = 1,3$ Hz), 2,89 - 2,98 (2 H, m), 2,75 - 2,85 (2 H, m).

MS (ESI) m/z : 160,3 ($\text{M}+\text{H}$).

Quy trình: Sơ đồ 16, Bước 3

Chất trung gian (IM) XX-1, 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carbonitril

{Công thức 39}



Dung dịch diclometan (15mL) chứa 8-metylen-7,8-dihydroquinolin-5(6H)-on (300mg, 1,9mmol, IM XIX-1) được thêm trimetylsilyl xyanua (243microL, 2,45mmol) và NMO (132mg, 1,13mmol) ở 25°C dưới khí Ar. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 4 giờ. Sau đó Deoxo-Fluor (nhãn hiệu) (382microL, 2,07mmol) được thêm vào hỗn hợp này ở 0°C. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ và hỗn hợp này được rót vào nước NaHCO₃ ở 0°C. Hỗn hợp này được chiết với diclometan. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột gel silica (30% EtOAc/n-hexan) để thu được 256mg (72%) hợp chất nêu ở đề mục.

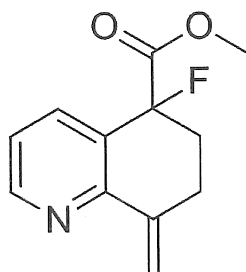
¹H NMR (CDCl₃) delta 8,70 (1 H, dt, J = 4,6, 1,6 Hz), 8,02 (1 H, dt, J = 8,0, 1,4 Hz), 7,35 (1 H, dd, J = 8,0, 4,7 Hz), 6,45 (1 H, s), 5,37 (1 H, s), 2,77-2,97 (3 H, m), 2,42-2,62 (2 H, m).

MS (ESI) m/z: 189,4 (M+H).

Quy trình: Sơ đồ 16, Bước 4

Chất trung gian (IM) II-c-2-1, methyl 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat

{Công thức 40}

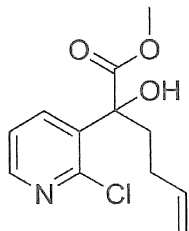


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình như được mô tả trong quy trình chung: Sơ đồ 2, Bước 3 sử dụng 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carbonitril (IM XX-1).

Quy trình: Sơ đồ 17, Bước 1

Chất trung gian (IM) XXII-1, methyl 2-(2-clopyridin-3-yl)-2-hydroxyhex-5-enoat

{ Công thức 41 }



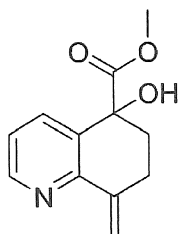
Dung dịch THF (10mL) chứa 3-bromo-2-clopyridin (1,79g, 9,30mmol) được thêm nhỏ giọt phức 2-propylmagie clorua lithi clorua 1,3M trong THF (7,2mL, 9,4mmol) ở -15°C và hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 1 giờ. Dung dịch THF (3mL) chứa methyl 2-oxohex-5-enoat (1,33g, 9,36mmol) được thêm vào hỗn hợp này ở -40°C. Hỗn hợp này được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 2 giờ. Sau đó phản ứng được làm nguội bằng nước dung dịch nước NH₄Cl. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc hai lần. Lốp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô qua Na₂SO₄, và loại bỏ dung môi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (25% EtOAc/n-hexan) để thu được 1,78g (74%) hợp chất nêu ở đề mục.

¹H NMR (CDCl₃) delta 8,35 (1 H, dd, J = 4,7, 1,8 Hz), 7,97 (1 H, dd, J = 7,8, 1,8 Hz), 7,26-7,33 (1 H, m), 5,83 (1 H, ddt, J = 17,0, 10,4, 6,4, 6,4 Hz), 4,98-5,10 (2 H, m), 3,84 (1 H, s), 3,78 (3 H, s), 2,14-2,40 (3 H, m), 1,96-2,07 (1 H, m).

Quy trình: Sơ đồ 17, Bước 2

Chất trung gian (IM) II-e-2-5, methyl 5-hydroxy-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat

{ Công thức 42 }

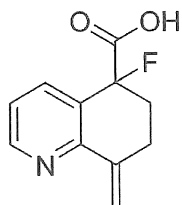


Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế theo quy trình được mô tả trong quy trình chung: Sơ đồ 16, Bước 2 sử dụng methyl 2-(2-clopyridin-3-yl)-2-hydroxyhex-5-enoat (IM XXII-1).

Quy trình: Sơ đồ 18, Bước 1

Chất trung gian (IM) XXIII- axit 1, 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylic

{Công thức 43}



Hỗn hợp MeOH (67mL) gồm methyl 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylat (3,0g, 13,6mmol, IM II-e-2-1) và 2N nước NaOH (14mL, 28,0mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ, và sau đó hỗn hợp này được cô trong chân không. 10% nước axit xitric (90mL) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô qua Na₂SO₄ và được cô trong chân không để thu được 1,57g (56%) hợp chất nêu ở đề mục.

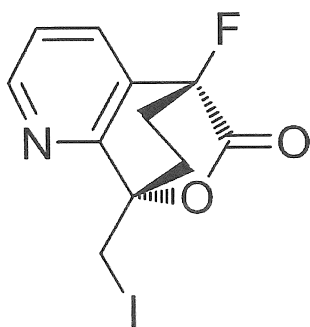
¹H NMR (CDCl₃) delta 8,73 (1 H, d, J = 4,9 Hz), 8,28 (2 H, br s), 7,95 (1 H, d, J = 7,6 Hz), 7,35 (1 H, dd, J = 7,9, 5,0 Hz), 6,24 (1 H, s), 5,39 (1 H, s), 2,75-2,91 (2 H, m), 2,44-2,65 (1 H, m), 2,26-2,40 (1 H, m).

MS (ESI) m/z: 208,1 (M+H)⁺.

Quy trình: Sơ đồ 18, Bước 2

Chất trung gian (IM) XXIV, 5-flo-8-(iodometyl)-5,6,7,8-tetrahydro-8,5-(epoxymethano)quinolin-10-on

{Công thức 44}



Dung dịch MeCN (100mL) chứa axit 5-flo-8-metylen-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxylic (2,0g, 9,65mmol, IM XXIII-1) được thêm NaHCO₃ (1,7g, 19,6mmol) và iot (5,0g, 19,6mmol) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ

trong 3 giờ. Sau đó dung dịch nước $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp này được chiết với EtOAc và được rửa bằng nước muối. Dịch chiết được làm khô qua Na_2SO_4 và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (30% EtOAc/n-hexan) để thu được 2,6g (81%) hợp chất nêu ở đề mục.

^1H NMR (CDCl_3) delta 8,59 (1 H, dd, $J = 5,1, 1,5$ Hz), 7,88 (1 H, dd, $J = 7,6, 1,5$ Hz), 7,43 (1 H, dd, $J = 7,7, 5,0$ Hz), 4,03-4,12 (2 H, m), 2,71-2,81 (1 H, m), 2,51 (1 H, tdd, $J = 11,3, 11,3, 5,5, 3,4$ Hz), 2,09 (1 H, tdd, $J = 11,7, 11,7, 4,6, 3,2$ Hz), 1,91-2,00 (1 H, m).

MS (ESI) m/z : 333,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Các thử nghiệm được lý

Tính năng của các dẫn xuất 5,6,7,8-tetrahydroquinolin và 6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin có công thức (I) để ức chế kênh P2X7 được đo bằng thử nghiệm dòng Ca^{2+} và thử nghiệm điện sinh lý học được mô tả dưới đây.

Thử nghiệm chức năng P2X7 ở người

Hoạt tính chức năng của các hợp chất được xác định bằng cách đo những thay đổi về nồng độ canxi nội bào sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy với Ca^{2+} , Fluo-4 (Molecular Probes). Các thay đổi về tín hiệu huỳnh quang được kiểm soát bằng công nghệ hình ảnh tế bào bằng Hamamatsu Photonics's Functional Drug Screening System (FDSS). Sự gia tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào được phát hiện sẵn trên cơ sở sự hoạt hóa với BzATP. Sự duy trì tế bào:

Các tế bào HEK293 thể hiện ổn định P2X7 người (số đăng ký GenBank BC011913) mang nhãn FLAG đầu cuối C được sinh trưởng trong các bình T225, trong thiết bị ủ được làm ấm 5% CO_2 đến khoảng 80% hội lưu. Chế phẩm môi trường bao gồm Dulbecco's Modified Eagle Medium (glucoza cao), 10% huyết thanh thai bò (BSA), 100 đơn vị/microM Penicillin, 100 microg/mL Streptomycin và 250 microg/mL Geneticine.

Cách thức:

Ngày một:

1. Các tế bào bản khuôn HEK293- P2X7 người (40 microL môi trường chứa 10.000 tế bào mỗi lỗ) trong các đĩa 384 lỗ được bọc poly-D-lizin (Corning) lúc 24h trước khi thử nghiệm.
2. Ủ ở 37°C trong CO_2 5%.

Ngày hai:

1. Rửa mỗi lỗ bằng 80microL chất đệm thử nghiệm (20mM HEPES, 1 x HBSS, độ pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH) ba lần và rời 20 microL sử dụng máy rửa đĩa, ELx-405 Select CW (BIO-TEK).
2. Thêm 20microL chất đệm thử nghiệm chứa 2,5mM probenecid, 0,5microM Fluo-4-AM (Molecular Probes) và 0,1% Pluronic F-127 vào mỗi lỗ.

3. Ủ đĩa ở 37°C trong 5% CO₂ trong 1 giờ.
4. Rửa mỗi lỗ bằng 80microL chất đệm thử nghiệm (xem dưới đây) ba lần và rồi 20microL sử dụng máy rửa đĩa, ELx-405 Select CW (BIO-TEK).
5. Các hợp chất thử nghiệm được điều chế ở nồng độ thử nghiệm 100X trong DMSO bằng sự pha loãng dần bằng dụng cụ xử lý chất lỏng Biomek-FX. Các dung dịch hợp chất được pha loãng 33X trong chất đệm thử nghiệm được điều chế trong đĩa hợp chất chất trung gian với dụng cụ xử lý chất lỏng Biomek-NX. Sự pha loãng thêm 3X xảy ra trong các bước 6 và 7 dưới đây.
6. Thêm 20microL dung dịch hợp chất được pha loãng 33X trong mỗi lỗ và rồi đĩa này trong 10 phút trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng.
7. Đo hoạt tính bằng FDSS như sau:
 - Thiết lập đĩa thử nghiệm trên máy tiếp nhận FDSS.
 - Bắt đầu sự phát hiện cường độ huỳnh quang ở 540nm bằng sự kích thích 480nm.
 - Sau 30 giây, thêm 20microL chất đệm thử nghiệm chứa 240microM BzATP (nồng độ cuối cùng 80 microM).

Các trị số IC₅₀ của các hợp chất theo sáng chế được xác định từ các nghiên cứu đáp ứng liều dùng 7 điểm. Các đường cong được tạo ra sử dụng trung bình các lỗ đôi cho mỗi điểm dữ liệu. Cuối cùng, các trị số IC₅₀ được tính với đường cong liều dùng phù hợp nhất được xác định bằng XLfit (ID Business Solutions Ltd.).

Các hoạt tính đối kháng liên quan đến thụ thể P2X7 người (các trị số IC₅₀) của các hợp chất được lấy làm ví dụ được thể hiện trong Bảng 66.

{Bảng 66-1}

A: <50 nM, B: 50 đến 100 nM, C: 101 đến 300 nM, D: 301 đến 1.000 nM, E: 1.001 đến 3.000 nM

Các ví dụ	IC ₅₀	Các ví dụ	IC ₅₀	Các ví dụ	IC ₅₀	Các ví dụ	IC ₅₀
1	A	33	A	65	D	97	A
2	A	34	A	66	A	98	C
3	D	35	A	67	C	99	A
4	A	36	A	68	A	100	A
5	E	37	A	69	D	101	C
6	A	38	C	70	A	102	A
7	A	39	A	71	D	103	C
8	A	40	A	72	A	104	A
9	A	41	A	73	C	105	D
10	A	42	A	74	C	106	A
11	A	43	A	75	E	107	C

Các ví dụ	IC ₅₀	Các ví dụ	IC ₅₀	Các ví dụ	IC ₅₀	Các ví dụ	IC ₅₀
12	A	44	A	76	B	108	D
13	A	45	A	77	D	109	D
14	A	46	A	78	A	110	D
15	D	47	A	79	D	111	D
16	A	48	A	80	B	112	C
17	B	49	A	81	A	113	A
18	A	50	A	82	A	114	C
19	A	51	A	83	C	115	A
20	A	52	A	84	A	116	D
21	A	53	A	85	A	117	A
22	A	54	A	86	C	118	A
23	A	55	A	87	B	119	A
24	A	56	A	88	A	120	E
25	C	57	A	89	C	121	B
26	A	58	A	90	C	122	B
27	A	59	A	91	C	123	C
28	B	60	C	92	C	124	C
29	A	61	A	93	E	125	C
30	A	62	C	94	E	126	A
31	B	63	C	95	E	127	A
32	A	64	A	96	E	128	A

{Bảng 66-2}

129	A	164	C	199	B	234	D
130	A	165	A	200	B	235	E
131	A	166	C	201	B	236	E
132	A	167	A	202	B	237	A
133	A	168	C	203	B	238	A
134	C	169	A	204	B	239	C
135	A	170	A	205	B	240	D
136	C	171	A	206	C	241	A
137	A	172	C	207	C	242	A
138	C	173	B	208	C	243	D
139	A	174	A	209	C	244	E
140	D	175	A	210	C	245	A
141	A	176	A	211	C	246	A

142	A	177	A	212	C	247	A
143	D	178	A	213	C	248	A
144	A	179	A	214	C	249	B
145	C	180	A	215	C	250	C
146	A	181	A	216	C	251	A
147	A	182	A	217	C	252	A
148	A	183	A	218	D	253	A
149	A	184	A	219	D	254	D
150	A	185	A	220	D	255	C
151	A	186	A	221	D	256	A
152	A	187	A	222	D	257	C
153	A	188	A	223	D	258	A
154	A	189	A	224	D	259	A
155	B	190	A	225	D	260	D
156	C	191	A	226	E	261	A
157	A	192	A	227	E	262	A
158	A	193	A	228	E	263	A
159	A	194	A	229	A	264	A
160	C	195	A	230	A	265	A
161	A	196	A	231	A	266	A
162	C	197	A	232	A	267	A
163	A	198	A	233	C	268	A

{Bảng 66-3}

269	A	291	C	313	B	335	A
270	A	292	B	314	C	336	A
271	D	293	E	315	E	337	A
272	A	294	B	316	A	338	A
273	A	295	A	317	A	339	A
274	A	296	B	318	D	340	A
275	E	297	D	319	A	341	B
276	D	298	A	320	A	342	B
277	A	299	C	321	A	343	A
278	E	300	A	322	C	344	A
279	A	301	B	323	C	345	A
280	A	302	C	324	B	346	A
281	D	303	E	325	E	347	B
282	A	304	A	326	A	348	C

283	A	305	A	327	A	349	A
284	A	306	A	328	C	350	A
285	A	307	D	329	B	351	A
286	A	308	C	330	D	352	A
287	A	309	E	331	B	353	B
288	A	310	A	332	E	354	B
289	A	311	B	333	C		
290	A	312	A	334	A		

Thử nghiệm chức năng P2X7 ở chuột

Hoạt tính chức năng của các hợp chất được xác định bằng cách đo những thay đổi về nồng độ canxi nội bào sử dụng thuốc nhuộm huỳnh quang nhạy với Ca^{2+} , Fluo-4 (Molecular Probes). Các thay đổi về tín hiệu huỳnh quang được kiểm soát bằng công nghệ hình ảnh tế bào bằng Hamamatsu Photonics's Functional Drug Screening System (FDSS). Sự gia tăng nồng độ Ca^{2+} nội bào được phát hiện sẵn trên cơ sở sự hoạt hóa với BzATP. Sự duy trì tế bào:

Các tế bào HEK293 thể hiện ổn định P2X7 chuột (số đăng ký GenBank NM_019256) được sinh trưởng trong các bình nuôi cấy tế bào Corning CellBIND, trong thiết bị ủ được làm ẩm 5% CO_2 đến khoảng 80% hội lưu. Chế phẩm môi trường bao gồm Dulbecco's Modified Eagle Medium (glucoza cao), 10% huyết thanh thai bò (BSA), 100 đơn vị /microL Penicillin, 100 microg/mL Streptomycin và 250 microg/mL Geneticine.

Cách thức:

Ngày một:

1. Các tế bào bản khuôn HEK293- P2X7 người (40 microL môi trường chứa 10.000 tế bào mỗi lỗ) trong các đĩa 384 lỗ được bọc poly-D-lizin (Corning) lúc 24h trước khi thử nghiệm. Các tế bào bản khuôn HEK293- P2X7 chuột (40 microL môi trường chứa 5.000 tế bào mỗi lỗ) trong các đĩa 384 lỗ được bọc poly-D-lizin (BD Falcon) lúc 24h trước khi thử nghiệm.
2. Ủ ở 37°C trong CO_2 5%.

Ngày hai:

1. Rửa mỗi lỗ bằng 80 microL chất đệm thử nghiệm (20mM HEPES, 1 x HBSS, độ pH 7,4 được điều chỉnh với NaOH) ba lần và rời 20 microL sử dụng máy rửa đĩa, ELx-405 Select CW (BIO-TEK).
2. Thêm 20microL chất đệm thử nghiệm chứa 2,5mM probenecid, 0,5microM Fluo-4-AM (Molecular Probes) và 0,1% Pluronic F-127 vào mỗi lỗ.
3. Ủ đĩa ở 37°C trong 5% CO_2 trong 1 giờ.
4. Rửa mỗi lỗ bằng 80microL chất đệm thử nghiệm (xem dưới đây) ba lần và rời 20microL sử dụng máy rửa đĩa, ELx-405 Select CW (BIO-TEK).

5. Các hợp chất thử nghiệm được điều chế ở nồng độ thử nghiệm 100X trong DMSO bằng sự pha loãng dần bằng dụng cụ xử lý chất lỏng Biomek-FX. Các dung dịch hợp chất được pha loãng 33X trong chất đệm thử nghiệm được điều chế trong đĩa hợp chất chất trung gian với dụng cụ xử lý chất lỏng Biomek-NX. Sự pha loãng thêm 3X xảy ra trong các bước 6 và 7 dưới đây.

6. Thêm 20 microL dung dịch hợp chất được pha loãng 33X trong mỗi lỗ và rời đĩa này trong 10 phút trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng.

7. Đo hoạt tính bằng FDSS như sau:

- Thiết lập đĩa thử nghiệm trên máy tiếp nhận FDSS.
- Bắt đầu sự phát hiện cường độ huỳnh quang ở 540nm bằng sự kích thích 480nm.
- Sau 30 giây, thêm 20microL chất đệm thử nghiệm chứa 30microM BzATP (cuối cùng 10 microM).

Các trị số IC_{50} của các hợp chất theo sáng chế được xác định từ các nghiên cứu đáp ứng liều dùng 7 điểm. Các đường cong được tạo ra sử dụng trung bình các lỗ đôi cho mỗi điểm dữ liệu. Cuối cùng, các trị số IC_{50} được tính với đường cong liều dùng phù hợp nhất được xác định bằng XLfit (ID Business Solutions Ltd.).

Các hoạt tính đối kháng liên quan đến thụ thể P2X7 ($IC_{50} < 1 \mu M$) của các hợp chất được lấy làm ví dụ được thể hiện trong Bảng 67.

{Bảng 67-1}

Các ví dụ	Các ví dụ	Các ví dụ	Các ví dụ	Các ví dụ	Các ví dụ	Các ví dụ
1	40	81	137	184	250	288
2	41	82	139	185	251	289
3	42	83	141	187	252	290
6	43	84	142	189	253	291
7	44	85	144	190	254	292
8	45	87	146	192	256	294
9	46	88	148	193	257	295
10	47	89	149	195	258	296
11	48	97	150	196	259	297
12	49	100	152	199	260	298
13	50	102	153	201	261	299
14	51	104	154	203	262	300
16	52	106	157	205	263	301
18	53	107	158	206	264	302
19	54	108	159	208	265	303
20	55	110	161	221	266	304

21	56	111	163	229	267	305
22	57	115	165	230	268	306
23	58	117	167	231	269	307
24	59	118	168	232	270	308
25	60	121	169	233	272	309
26	61	122	170	234	273	310
27	62	126	171	237	274	311
28	64	127	172	238	277	312
29	66	128	174	239	279	313
32	67	129	175	240	280	314
33	68	130	176	241	281	315
34	70	131	177	242	282	316
35	72	132	178	245	283	317
36	74	133	179	246	284	318
37	76	134	180	247	285	319
38	78	135	182	248	286	320
39	80	136	183	249	287	321

{Bảng 67-2}

322	327	334	338	342	346	351
323	328	335	339	343	347	352
324	329	336	340	344	349	
326	333	337	341	345	350	

Tất cả các hợp chất được thử nghiệm theo sáng chế thể hiện các trị số IC_{50} ở sự liên kết dofetilide người cao hơn so với các trị số IC_{50} trong thử nghiệm chức năng P2X7 được mô tả nêu trên.

Thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa:

Lượng dư vi lập thể trong gan người của các hợp chất thử nghiệm.

Các dự tính về chu kỳ bán rã bài tiết in vitro ($t_{1/2}$) và các trị số lượng dư thực chất in vitro ($hCL_{int,u}$) được quan sát từ độ ổn định chuyển hóa trong các vi lập thể gan người.

Sự ủ với các vi lập thể gan

Các dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm được chuẩn bị ở 10mM (ở dạng hợp chất hoạt tính) trong DMSO. Dung dịch gốc được pha loãng ngay trước khi sử dụng đến 50microM sử dụng dung dịch hỗn hợp 50% axetonitril-nước (thể tích/thể tích) để sản xuất

dung dịch hoạt động. Dung dịch phục hồi NADPH được chuẩn bị vào ngày phân tích bằng cách pha loãng 1 thể tích của 80mM NADP⁺ (ORIENTAL YEAST) với 1 thể tích của 240mM MgCl₂ (WAKO) và 1 thể tích của 320mM glucoza-6-phosphat (Sigma-Aldrich) và 1 thể tích của 32U/mL glucoza-6-phosphat dehydroaza (Sigma-Aldrich) và 2 thể tích của 200 mM UDP-GA (Nacalai) và 2 thể tích của 6,6mM beta-NAD (ORIENTAL YEAST), một cách tương ứng. Ngay trước khi sử dụng, hỗn hợp phản ứng được sản xuất bằng cách trộn 1 thể tích của dung dịch phục hồi NADPH với 6,8 thể tích của 125mM chất đệm thử nghiệm kali phosphat. Các vi lập thể gan người (XenoTech, được gộp lại, các vi lập thể gan người có giới tính khác được trộn) được pha loãng đến 2,5mg protein/mL sử dụng 125mM chất đệm thử nghiệm kali phosphat. Hai microlit dung dịch hoạt động chứa mỗi hợp chất thử nghiệm và 78microl hỗn hợp phản ứng được thêm vào các ống có cụm 96 lỗ (Micronic) như nhau.

Các ống được đặt vào máy ủ ở 37°C trong 5 phút trước khi thêm các vi lập thể gan người. 20 microl phân ước của dung dịch vi lập thể gan người (2,5mg protein/mL) được thêm vào mỗi lỗ ban đầu để khơi mào sự chuyển hóa. Việc ủ được thực hiện ở 37°C. Lúc 15 phút, đĩa được lấy ra từ máy ủ và dung dịch chứa chất chuẩn nội (200microl, 1microM reserpine, 50nM buspirone và 1microM tolbutamit trong 100% axetonitril) được thêm vào mỗi lỗ. Đĩa sau đó được quay trong máy ly tâm với tốc độ 3500 vòng/phút trong 15 phút ở 4°C. Dịch nổi trên bề mặt được chuyển từ mỗi lỗ đến đĩa nông 96 lỗ và sau đó được pha loãng gấp 4 thể tích của pha động (A).

Phân tích LC-MS/MS

Phân tích định lượng của hợp chất thử nghiệm trong hỗn hợp phản ứng đã làm nguội được thực hiện sử dụng hệ thống LC-MS/MS, mà gồm có bơm HPLC chạy gradien dòng Agilent 1100 (Agilent Technologies), máy tự lấy mẫu CTC HTS PAL (AMR), và phổ kế đầu dò ba khối phổ tứ cực Sciex API 3200 (Sciex) được trang bị bề mặt chuyển tiếp tuabin ion tia điện. Sự tách sắc ký đạt được sử dụng pha nghịch HPLC với cột Inert Sustain RP C18 50 × 2,1mm (GL Science) hoặc cột Capcell Pak RP C18 50 × 2,1mm (Shiseido). Nhiệt độ cột là 40°C, và lưu lượng là 0,4mL/phút. Pha động gồm có 2 dung môi: (A) 0,1% axit focmic trong nước và (B) axetonitril hoặc 0,1% axit focmic trong axetonitril. Các hợp chất được pha loãng với bước gradien đạt được từ 5% đến 90% B trong 0,7 phút, 90% B trong 1,3 phút và sau đó quay trở lại các điều kiện ban đầu để cân bằng (1,5 hoặc 1,6 phút). Khối phổ kế được vận hành theo chế độ kiểm soát nhiều phản ứng. Sự tích hợp hợp chất thử nghiệm và đỉnh chất chuẩn nội được thực hiện sử dụng Analyst Software (phiên bản 1.6). Tỷ lệ diện tích của mỗi hợp chất thử nghiệm được tính bằng cách so sánh diện tích đỉnh của hợp chất với diện tích đỉnh của chất chuẩn nội.

Tính lượng dư thực chất vi lập thể gan người (hCL_{int,u})

Các tỷ lệ diện tích đỉnh trung bình được tính bằng cách lấy trung bình các tỷ lệ

diện tích đỉnh ($n=2$) của hợp chất và chất chuẩn nội cho mỗi mẫu. Độ ổn định chuyển hóa được xác định bằng cách vẽ đồ thị logarit tự nhiên của tỷ lệ diện tích đỉnh trung bình của hợp chất thử nghiệm không được thay đổi ở dạng hàm biến của thời gian. Sự còn lại tính theo phần trăm được tính bằng cách xác định tỷ lệ của tỷ lệ diện tích đỉnh trung bình vào thời gian ủ trên tỷ lệ diện tích đỉnh trung bình của các mẫu vào thời điểm không. Tốc độ hao hụt hợp chất thử nghiệm được tính sử dụng công thức $k = [\ln(C_0) - \ln(C)] / \text{thời gian}$ ủ, trong đó C_0 là tỷ lệ diện tích đỉnh trung bình ban đầu của hợp chất thử nghiệm, C là tỷ lệ diện tích đỉnh trung bình của hợp chất thử nghiệm duy trì sau khi ủ ($C = C_0 \times \text{tỷ lệ duy trì}$), và thời gian ủ là 15 phút. $t_{1/2}$ được dự tính sử dụng công thức $t_{1/2} = 0,693 / k$. $hCL_{int,u}$ được dự tính sử dụng công thức $hCL_{int,u} = k / (\text{nồng độ protein vi lập thể}) \times (\text{protein vi lập thể trên mỗi gam gan}) \times (\text{khối lượng gan trên mỗi kilogram khối lượng cơ thể}) / (\text{fu vi lập thể người})$, trong đó nồng độ protein vi lập thể là 0,5mg/mL, và các yếu tố thang đo cơ thể và sinh lý học được sử dụng làm protein vi lập thể trên mỗi gam gan (48,8mg) và, khối lượng gan trên mỗi kilogram khối lượng cơ thể (25,7g), và fu vi lập thể người được xác định một cách thử nghiệm từ thử nghiệm liên kết vi lập thể gan người.

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện tính ổn định được ưu tiên, mà thể hiện việc sử dụng cụ thể nêu trên.

Thử nghiệm tương tác thuốc-thuốc

Sự ức chế xytochrome P450 của các hợp chất thử nghiệm.

Sự ủ với CYP tái tổ hợp và các đầu dò sự phát quang hóa học

Các thử nghiệm ức chế CYP (CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 và 3A4) được thực hiện với enzym CYP tái tổ hợp (BD Gentest) và các kit thử nghiệm Promega (P450-Glo Assays) trong đĩa 384 lỗ (Corning). Mỗi số sản phẩm trong danh mục được thể hiện trong Bảng 68.

Các dung dịch gốc của hợp chất thử nghiệm được điều chế ở 10mM (ở dạng hợp chất hoạt tính) trong DMSO. Dung dịch phục hồi NADPH cho mỗi lỗ được điều chế vào ngày phân tích bằng cách pha loãng 0,4microL chất phản ứng NADPH-A (BD Gentest), 0,08microL chất phản ứng NADPH-B (BD Gentest) và 3,52microL nước, đối với CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 và 2D6. Đối với CYP3A4, 1,6microL KPO_4 1M, 0,4microL chất phản ứng NADPH-A và 0,08microL chất phản ứng NADPH-B, và 1,92microL nước được trộn cho mỗi lỗ. Hỗn hợp enzym CYP được điều chế bằng tỷ lệ trộn dưới đây: 0,96microL nước, 0,8microL KPO_4 1M, 0,16microL Luciferin-ME, CYP1A2 Enzym 0,08microL/lỗ đối với CYP1A2, 1,176microL nước, 0,8microL KPO_4 1M, 0,008microL Luciferin-2B6, CYP2B6 Enzym 0,016microL/lỗ đối với CYP2B6, 1,04microL nước, 0,4microL KPO_4 1M, 0,24microL Luciferin-ME, CYP2C8 Enzym 0,32microL/lỗ đối với CYP2C8, 1,56microL nước, 0,2microL KPO_4 1M, 0,16microL Luciferin-H, CYP2C9 Enzym 0,08microL/lỗ đối với CYP2C9, 1,552microL nước, 0,4microL KPO_4 1M,

0,008microL Luciferin-H EGE, CYP2C19 Enzym 0,04microL/lỗ đối với CYP2C19, 1,136microL nước, 0,8microL KPO₄ 1M, 0,024microL Luciferin-ME EGE, CYP2D6 Enzym 0,04microL/lỗ đối với CYP2D6, 1,916microL Tris-HCl 100mM, 0,004microL Luciferin-PPXE, CYP3A4 Enzym 0,08microL/lỗ đối với CYP3A4. Bốn microL dung dịch phục hồi NADPH được đặt trong đĩa 384 lỗ, và sau đó 2microL dung dịch gốc chứa các hợp chất thử nghiệm và 2microL hỗn hợp CYP enzym được thêm vào mỗi lỗ. Đĩa được đảo xuống và được ủ ở mỗi điều kiện như được thể hiện trong Bảng 69. Sau khi ủ, 8microL Luciferin Detection Reagent dùng cho mỗi CYP enzym được thêm vào trong mỗi lỗ và được khuấy bằng máy khuấy đĩa (BioShake XP, WAKEN B TECH) với tốc độ 1000 vòng/phút trong 1 phút. Đĩa được ủ trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng, được bảo vệ khỏi ánh sáng. Sự phát sáng được đo bằng quang kế (Ultra, Tecan and EnVision, PerkinElmer). Các tín hiệu phát quang được sử dụng để xác định sự ức chế theo tỷ lệ phần trăm của hợp chất thử nghiệm ở 10microM. Việc ủ có kiểm soát riêng để phát quang hóa học chứa hợp chất thử nghiệm (10microM) và CYP đối chứng.

{Bảng 68}

CYP isoform	P450-GloAssay Kit Cat số	CYP Enzym người (BD Gentest) Cat số
CYP1A2	V8772	456203
CYP2B6	V8322	456255
CYP2C8	V8782	456252
CYP2C9	V8792	456258
CYP2C19	V8882	456259
CYP2D6	V8892	456217
CYP3A4	V8912	456202

{Bảng 69}

CYP isoform	Enzym (pmol)	Nồng độ chất nền (μM)	Thời gian ủ (phút) / nhiệt độ
CYP1A2	0,08	100	45 / nhiệt độ trong phòng
CYP2B6	0,016	3	30 / nhiệt độ trong phòng
CYP2C8	0,08	150	90 / 37°C
CYP2C9	0,08	100	30 / 37°C
CYP2C19	0,04	10	30 / nhiệt độ trong phòng
CYP2D6	0,04	30	30 / nhiệt độ trong phòng
CYP3A4	0,08	25	30 / nhiệt độ trong phòng

Các hợp chất theo sáng chế thể hiện các kết quả được ưu tiên, mà thể hiện việc sử

dụng trong thực tế nêu trên.

Để tóm tắt các thử nghiệm chuyển hóa nêu trên, tất cả các hợp chất theo sáng chế thể hiện các kết quả ưu tiên một cách bất ngờ trong thử nghiệm HLM và/hoặc trong thử nghiệm tương tác thuốc-thuốc so sánh với các hợp chất gần nhất. Vì vậy, tất cả các hợp chất theo sáng chế có các đặc tính được động học vượt trội.

Thử nghiệm hERG

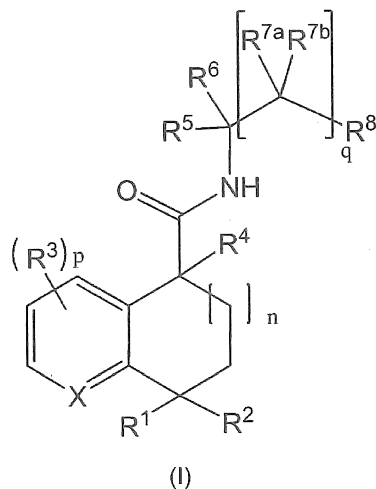
Hoạt tính ức chế kênh hERG (gen liên quan đến ete-a-go-go người) và hoạt tính kéo dài của hợp chất theo sáng chế có thể được xác nhận trong các phương pháp thích hợp đã biết trong lĩnh vực. Ví dụ, hoạt tính ức chế kênh hERG của các hợp chất theo sáng chế có thể được xác nhận trong thử nghiệm điện sinh lý học (Chanchin, M. et al., *Folia Pharmacol. Jpn.*, 2002, 119, 345-351).

Tất cả các hợp chất thử nghiệm theo sáng chế thể hiện các trị số IC_{50} trong thử nghiệm hERG cao hơn so với các trị số IC_{50} trong thử nghiệm chức năng P2X7 được mô tả nêu trên.

Mặc dù sáng chế được mô tả nêu trên viện dẫn đến các phương án được bộc lộ, chuyên gia trong lĩnh vực hiểu rằng các thử nghiệm cụ thể được chi tiết hóa là chỉ nhằm minh họa sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó,
trong đó:

X là N hoặc N-oxit;

n là 0 hoặc 1;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) -NH₂, (5) -NH-C₁₋₆ alkyl và (6) -S(O)_m-C₁₋₆ alkyl;
trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc -O-C₁₋₆ alkyl không được thể hoặc được thể bởi một hoặc nhiều phần tử thể độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl, -CN, -NR^{9a}R^{10a}, -(C=O)-R^{9a}, -(C=O)-NR^{9a}R^{10a} và -S(O)_m-R^{9a}; trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R¹ có thể tạo thành =CH₂ hoặc =O với R²; hoặc

R¹ có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R² mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nhóm carbonyl; trong đó vòng có từ 3 đến 7 cạnh không được thể hoặc được thể một hoặc nhiều lần bởi C₁₋₆ alkyl;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R³ là giống hoặc khác nhau;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen và (3) hydroxyl;

R⁵ là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C₁₋₆ alkyl, (3) hydroxyC₁₋₆ alkyl, (4) C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl và (5) heteroxyclyl

C_{1-6} alkyl;

R^5 có thể tạo thành vòng no có từ 3 đến 7 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh hoặc liên kết đôi; hoặc vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh với R^6 mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng no có từ 3 đến 7 cạnh hoặc vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) -O-aryl và (4) -O- C_{1-6} alkylaryl;

R^{7a} và R^{7b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) C_{1-6} alkyl và (5) -NR^{9b}R^{10b};

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^5 mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; hoặc

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^{7b} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy;

q là 0 hoặc 1;

R^8 được chọn từ nhóm bao gồm:

✓(1) hydro, (2) C_{1-6} alkyl, (3) -O- C_{1-6} alkyl, (4) C_{2-6} alkenyl, (5) C_{3-10} xycloalkyl, (6) -NR^{9b}R^{10b}; trong đó C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, C_{3-10} xycloalkyl hoặc -NR^{9b}R^{10b} không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl; (7) heteroxyclyl, (8) aryl, (9) -O- C_{1-6} alkylaryl, (10) -O-aryl, (11) heteroaryl và (12) heteroaryl được thế aryl: trong đó heteroxyclyl, aryl, -O- C_{1-6} alkylaryl, -O-aryl, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế aryl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O- C_{1-6} alkyl, -O- C_{1-6} haloalkyl, - C_{3-7} xycloalkyl, -O- C_{3-7} xycloalkyl, hydroxyl- C_{1-6} alkoxy, -CN, -NR^{9b}R^{10b}, -(C=O)-R^{9b}, -(C=O)-NR^{9b}R^{10b}, -NR^{9b}-(C=O)-R^{10b}, -NR¹¹-(C=O)-NR^{9b}R^{10b}, -NR^{9b}-(C=O)-OR^{10b}, -NR^{9b}-S(O)_m-R^{10b}, -NR¹¹-S(O)_m-NR^{9b}R^{10b}, -S(O)_m-R^{9b} và C_{1-6} alkyl mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bởi halogen, hydroxyl, -O- C_{1-6} alkyl hoặc NR^{9b}R^{10b}; trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R^{9a} , R^{9b} , R^{10a} , R^{10b} hoặc R^{11} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) hydroxyl, (3) C_{1-6} alkyl và (4) hydroxy- C_{1-6} alkyl;

R^{9a} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10a} mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và liên kết đôi, trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) -O- C_{1-6} alkyl;

R^{9b} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10b} mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và liên kết đôi, trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) C_{1-6} alkyl.

2. Hợp chất theo điểm 1, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

X là N;

R⁵ là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro và (2) C₁₋₆ alkyl;

R⁵ có thể tạo thành vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh với R⁶ mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh; trong đó vòng hai vòng no hoặc không no có từ 9 đến 10 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) -O-aryl;

R^{7a} và R^{7b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (4) C₁₋₆ alkyl và (5) -NR^{9b}R^{10b};

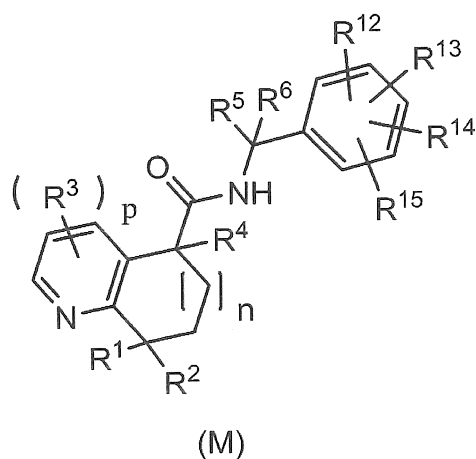
R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R⁵ mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; hoặc

R^{7a} có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R^{7b} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy;

R⁸ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C₁₋₆ alkyl, (5) C₃₋₁₀ xycloalkyl, trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc C₃₋₁₀ xycloalkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen và hydroxyl; (7) heteroxyclyl, (8) aryl, (9) -O-C₁₋₆ alkylaryl, (10) -O-aryl, (11) heteroaryl và (12) heteroaryl được thế aryl, trong đó heteroxyclyl, aryl, -O-C₁₋₆ alkylaryl, -O-aryl, heteroaryl hoặc heteroaryl được thế aryl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl, -O-C₁₋₆ haloalkyl, -CN và C₁₋₆ alkyl mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bởi halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl hoặc NR^{9b}R^{10b}.

3. Hợp chất được thể hiện bởi công thức (M) dưới đây:



hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

n là 0 hoặc 1;

R¹ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) hydroxyl, (4) -NH₂, (5) -NH-C₁₋₆ alkyl và (6) -S(O)_m-C₁₋₆ alkyl; trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R² được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl; trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc -O-C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, -O-C₁₋₆ alkyl, -CN, -NR^{9a}R^{10a}, -(C=O)-R^{9a}, -(C=O)-NR^{9a}R^{10a} và -S(O)_m-R^{9a}; trong đó m độc lập là 0, 1 hoặc 2;

R¹ có thể tạo thành =CH₂ hoặc =O với R²; hoặc

R¹ có thể tạo thành vòng có từ 3 đến 7 cạnh với R² mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh và nhóm carbonyl; trong đó vòng có từ 3 đến 7 cạnh không được thế hoặc được thế một hoặc nhiều lần bởi C₁₋₆ alkyl;

R³ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R³ là giống hoặc khác nhau;

R⁴ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen và (3) hydroxyl;

R⁵ là hydro hoặc C₁₋₆ alkyl;

R⁶ được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) C₁₋₆ alkyl, (3) hydroxyC₁₋₆ alkyl, (4) C₁₋₆ alkoxy C₁₋₆ alkyl và (5) heteroxyclyl C₁₋₆ alkyl;

R⁵ có thể tạo thành vòng no có từ 3 đến 7 cạnh với R⁶ mà có thể chứa nguyên tử nitơ, nguyên tử oxy, nguyên tử lưu huỳnh hoặc liên kết đôi; trong đó vòng no có từ 3 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) -O-aryl và (4) -O-C₁₋₆ alkylaryl;

R^{9a}, R^{9b}, R^{10a} hoặc R^{10b} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) hydroxyl, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) hydroxyC₁₋₆ alkyl;

R^{9a} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10a} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen, (3) C₁₋₆ alkyl và (4) -O-C₁₋₆ alkyl;

R^{9b} có thể tạo thành vòng có từ 4 đến 7 cạnh với R^{10b} mà có thể chứa nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy; trong đó vòng có từ 4 đến 7 cạnh tùy ý được thế bởi 1 đến 6 phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydroxyl, (2) halogen và (3) C₁₋₆ alkyl;

R¹², R¹³, R¹⁴ và R¹⁵ độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) hydroxyl, (3) halogen, (4) C₁₋₆ alkyl, (5) -O-C₁₋₆ alkyl và (6) CN; trong đó C₁₋₆ alkyl hoặc -O-C₁₋₆ alkyl không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế

độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl và $NR^{9b}R^{10b}$; hoặc R^{12} có thể tạo thành vòng có từ 5 đến 7 cạnh với R^5 mà có thể chứa một hoặc nhiều phần tử độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử nitơ và nguyên tử oxy.

4. Hợp chất theo điểm 3, hoặc muối được dụng của nó,

trong đó:

n là 1;

R^1 là hydro hoặc hydroxyl;

R^2 là metyl mà không được thế hoặc được thế bởi một hoặc nhiều phần tử thế độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: halogen, hydroxyl, $-O-C_{1-6}$ alkyl, $-CN$ và $-NR^{9a}R^{10a}$;

p là 0;

R^4 là hydro hoặc flo;

R^5 và R^6 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl;

R^{12} , R^{13} và R^{14} độc lập được chọn từ nhóm bao gồm: (1) hydro, (3) halogen, và (4) C_{1-3} alkyl mà có thể được thế một hoặc nhiều lần bởi hydroxyl;

R^{15} là hydro.

5. Hợp chất mà được chọn từ nhóm dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,3-diclobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(xycloheptylmetyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,3-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(metoxymetyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-metylen-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-hydroxy-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-

carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-(metoxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5,8-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,8-dihydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 axit 2-(5-((2,4-diclo-6-metylbenzyl)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
 axit 2-(5-((2-clo-3-(triflometyl)benzyl)carbamoil)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
 (2-amino-2-oxoetyl)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8S*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 8-(aminometyl)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-
 carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 8-(aminometyl)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 8-(aminometyl)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylamino)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-((dimetylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxiazetidin-1-yl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-
 yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxy-3-metylazetidin-1-
 yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-
 hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-
 carboxamit;
 (5S*,8R*)-8-amino-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S*,8S*)-8-amino-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (3R*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-

quinolin]-5'-carboxamit;
 (3S*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,7S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,7R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 (5S,7R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,6-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,6-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-6-flo-3-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((S)-1-(2,3,4-triclophenyl)etyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-metoxibenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,5-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(3-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(5-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-6-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((R)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclophenetyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-6-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-xyano-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-5-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(4-metoxy-2-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,5-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((4-(4-clophenyl)thiazol-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(morpholinometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(6-clo-2-flo-3-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((S)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-N-((1-(4-flophenyl)xcyclopropyl)metyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(3,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1R,2S)-2-phenylxcyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-N-(2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((1S,2S)-2-(benzyloxy)xcyclopentyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(3,3-dimetylbutyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-phenoxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4,6-diclo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(5,7-diclochroman-4-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(1-(adamantan-1-yl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-(4-clophenyl)-2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(chroman-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-(4-clophenyl)propyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-morpholino-2-phenyletyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((S)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((4-(2,4-diclophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-3,5-diflo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-3,5-diflo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin 1-oxit;

(R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-5-flo-8-oxo-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-((1-morpholinoxyclohexyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3,8-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-(xyanometyl)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-8-(xyanometyl)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)thio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-4-metyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfinyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylthio)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymethyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymethyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclophenetyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((4-(2,4-diclophenyl)tetrahydro-2H-pyran-4-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-metoxi-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-metoxi-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxi)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxy)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-(2,3-dihydroxypropoxy)-5-flo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8rac)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(metylsulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8rac)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-((2-hydroxyetyl)sulfonyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit và
 (5R,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5,8-diflo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit.

6. Hợp chất theo điểm 5, mà được chọn từ nhóm dưới đây hoặc muối được dụng của nó:

N-(2,3-diclobenzyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;
 axit 2-(5-((2,4-diclo-6-metylbenzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
 axit 2-(5-((2-clo-3-(triflometyl)benzyl)carbamoyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)axetic;
 N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-7-hydroxy-7-(hydroxymetyl)-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin-5-carboxamit;

(5S*,8S*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(metoxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-((dimethylamino)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxiazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxy-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-metoxi-3-metylazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S*,8R*)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(3R*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit;

(3S*,5'S*)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-3,8'-quinolin]-5'-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-(2-clo-6-methylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-methylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-methylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-3-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,6-diclo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(diflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-bromo-2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5R,8R)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,3-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5R,8R)-N-(2-clo-6-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5R,8R)-N-(2-clo-4,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5R,8R)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,3,6-triclobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5R,8R)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-metylbenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-N-(3-flo-2-(triflometyl)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-bromo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(2-clo-4-(triflometyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-

carboxamit;

(5S,8S)-N-(3-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((R)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(3-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(3-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3-clo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((R)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(triflometyl)benzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(3,4,5-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-xyano-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-5-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flo-4-(triflometoxy)benzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,5-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1S,2R)-2-phenylxyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((S)-1,2,3,4-tetrahydronaphtalen-1-yl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-(3-(triflometyl)phenoxy)etyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,5-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-((1R,2S)-2-phenylxyclopropyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-N-(2-flobenzyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3-metoxybenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3,3-dimetylbutyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-phenoxyetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4,6-diclo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(chroman-3-yl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-N-(2-morpholino-2-phenyletyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-(4,4-diflopiperidin-1-yl)-2-(4-metylthiazol-5-yl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-3-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-(((2,4-diclobenzyl)carbamoyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((S)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-

5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)(metyl)amino)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((3-hydroxyazetidin-1-yl)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-8-(xyanometyl)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-
 5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-8-(xyanometyl)-5-flo-8-hydroxy-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-
 carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-(flometyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-
 5-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-4-metyl-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (5R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-2-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[oxazolidin-5,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (2S,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (2R,5'S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5'-flo-5-oxo-6',7'-dihydro-5'H-spiro[morpholin-2,8'-
 quinolin]-5'-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfinyl)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-((metylsulfonyl)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(((2-hydroxyetyl)sulfonyl)metyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5R,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-4-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-N-(2,3,4-triflobenzyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2,4-diclo-6-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(2-clo-3,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8R)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4-flo-6-(hydroxymetyl)benzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-
 5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2,4-diclo-3-flobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(2-clo-4,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,3-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(3-clo-2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-
 tetrahydroquinolin-5-carboxamit;
 (5S,8S)-N-(4-clo-2,6-diflobenzyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-

tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2,4-diclophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8R)-N-((R)-1-(2-clo-4-flophenyl)etyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((3,5-diclopyridin-2-yl)metyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-((trans)-2-(2,4-diclophenyl)xcyclopropyl)-5-flo-8-hydroxy-8-(hydroxymetyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

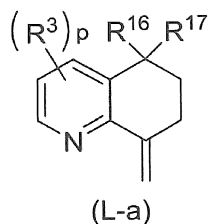
(5S,8S)-5-flo-8-metoxi-N-(2,4,6-triflobenzyl)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-metoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit;

(5S,8S)-N-(4-clo-2-flobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit; và

(5S,8S)-N-(2,4-diflobenzyl)-5-flo-8-(2-hydroxyetoxi)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-5-carboxamit.

7. Hợp chất được thể hiện bằng công thức (L-a) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R^3 là giống hoặc khác nhau;

R^{16} được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) CN và (2) $-CO_2R^{18}$;

R^{17} được chọn từ nhóm bao gồm:

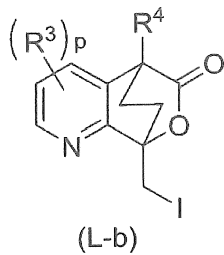
(1) flo và (2) hydroxyl; hoặc

R^{16} có thể tạo thành $=O$ với R^{17} ;

R^{18} được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro và (2) C_{1-6} alkyl.

8. Hợp chất được thể hiện bằng công thức (L-b) dưới đây hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

R^3 độc lập được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen, (3) C_{1-6} alkyl và (4) $-O-C_{1-6}$ alkyl;

p là 0, 1, 2 hoặc 3;

nếu p là 2 hoặc 3 thì mỗi R^3 là giống hoặc khác nhau;

R^4 được chọn từ nhóm bao gồm:

(1) hydro, (2) halogen và (3) hydroxyl.

9. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối được dụng của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, và chất mang được dụng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, còn chứa chất có hoạt tính dược lý khác.

11. Quy trình bào chế dược phẩm, trong đó quy trình này bao gồm bước trộn hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6 hoặc muối được dụng của nó và chất mang hoặc tá dược được dụng.