



(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)



1-0048952

(51)^{2020.01} A61P 35/00; C07D 487/10; A61K
31/4747

(13) B

(21) 1-2022-00595

(22) 31/07/2020

(86) PCT/IB2020/057285 31/07/2020

(87) WO2021/005586 14/01/2021

(30) 62/881,619 01/08/2019 US; 63/009,513 14/04/2020 US; 63/033,932 03/06/2020 US

(45) 25/07/2025 448

(43) 25/04/2022 409A

(73) NOVARTIS AG (CH)

Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

(72) ADAIR, Chris (CA); CHEN, Tracy (US); DING, Jian (US); FRYER, Christy (CA);
ISOME, Yuko (JP); LARRAUFIE, Marie-Helene (FR); NAKAJIMA, Katsumasa
(JP); SAVAGE, Nik (US); TWOMEY, Ariel Sterling (US).

(74) Công ty TNHH Ban Ca (BANCA)

(54) CHẤT ỨC CHẾ LYSIN T-ARN SYNTHETAZA (KARS) PHỤ THUỘC
ALDEHYT KETO REDUCTAZA 1C3 (AKR1C3) BA VÒNG, DƯỢC PHẨM VÀ
DƯỢC PHẨM KẾT HỢP BAO GỒM HỢP CHẤT NÀY

(21) 1-2022-00595

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng mà là chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, quy trình điều chế chúng, dược phẩm, và dược phẩm kết hợp bao gồm chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất ba vòng mới mà hữu dụng làm chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này, được phẩm và được phẩm kết hợp bao gồm hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Con đường NFE2L2/NRF2-KEAP1 có cơ sở di truyền mạnh ở bệnh ung thư. Nỗ lực xác định trình tự TCGA đã báo cáo rằng con đường này được thay đổi ở 34% ung thư biểu mô tế bào vảy phổi (Hammerman PS et al. Comprehensive genomic characterization of squamous cell lung cancers. Nature 489, 519–525 (2012)). Ngoài ra, TCGA và các nhóm khác đã báo cáo đột biến đáng kể của con đường này trong các chỉ định khối u rắn khác, bao gồm ung thư biểu mô tế bào vảy đầu và cổ và ung thư biểu mô tế bào gan. Sự hoạt hóa bất thường của con đường NRF2 có thể xảy ra bằng sự thay đổi di truyền tăng chức năng ở NRF2 hoặc sự thay đổi di truyền mất chức năng ở KEAP1 hoặc CUL3 mà dẫn đến sự làm ổn định của NRF2 và sự biểu hiện tăng của các gen đích của nó. Sự phiên mã mất kiểm soát của các gen đích này mang lại các ưu điểm cho tế bào ung thư chẳng hạn như sự ác tính và sự bảo vệ chống lại căng thẳng oxy hóa, hóa trị liệu và xạ trị (Jaramillo MC, Zhang DD. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer Genes Dev. 27, 2179-2191 (2013)). Hoạt tính NRF2 tăng lên ở khối u có liên quan đến tiên lượng kém (Shibata T, Ohta T, Tong KI, Kokubu A, Odogawa R, Tsuta K, Asamura H, Yamamoto M, Hirohashi S. Cancer related mutations in NRF2 impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy. Proc Natl Acad Sci USA 105, 13568–13573 (2008)). Theo hiểu biết tốt nhất của chúng tôi, hiện nay không có liệu pháp đã được phê chuẩn nào để nhắm đích chọn lọc bệnh ung thư có các biến đổi di truyền trên con đường NRF2/KEAP1, mà do đó thể hiện nhu cầu y học chưa được đáp ứng.

Aldehyt keto reductaza 1C3 (AKR1C3) là một trong nhiều gen đích của yếu tố phiên mã NRF2, mà sự biểu hiện của nó được điều hòa tăng ở bệnh ung thư bị đột biến NRF2/KEAP1 (MacLeod AK, Acosta-Jimenez L, Coates PJ, McMahon M, Carey FA,

Honda T, Henderson CJ and Wolf CR. Aldo-keto reductaza là chỉ thị sinh học của hoạt tính NRF2 và cùng được biểu hiện quá mức quá mức ở bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ. *Br J Cancer* 115, 1530–1539 (2016)). AKR1C3 (còn gọi là $3\alpha(17\beta)$ -hydroxysteroid dehydrogenaza týp 2) là ketosteroid reductaza phụ thuộc NADP(H), thành viên của siêu họ ald-keto reductaza (AKR), mà đóng vai trò trong sự chuyển hóa và sự truyền tín hiệu hormon steroid, cũng như là sự khử độc xenobiotic. Một số cơ chất đã biết đối với AKR1C3 là cơ chất nội sinh 5α -dihydrotestosteron, $\Delta 4$ -androst-3,17-dion và progesteron (Penning TM, Burczynski ME, Jez JM, Hung CF, Lin HK, Ma H, Moore M, Palackal N, Ratnam K. Human 3α -hydroxysteroid dehydrogenase isoforms (AKR1C1–AKR1C4) of the ald-keto reductase superfamily: functional plasticity and tissue distribution reveals roles in the inactivation and formation of male and female sex hormones. *Biochem. J.* 351, 67-77 (2000)), cũng như là các tiền dược chất tổng hợp coumberon (Halim M, Yee DJ, Sames D. Imaging Induction of Cytoprotective Enzymes in Intact Human Cells: Coumberone, a Metabolic Reporter for Human AKR1C Enzymes Reveals Activation by Panaxytriol, an Active Component of Red Ginseng *J. Am. Chem. Soc.* 130, 14123–14128 (2008)), PR104 (Jamieson SM, Gu Y, Manesh DM, El-Hoss J, Jing D, Mackenzie KL, Guise CP, Foehrenbacher A, Pullen SM, Benito J, Smaill JB, Patterson AV, Mulaw MA, Konopleva M, Bohlander SK, Lock RB, Wilson WR. A novel fluorometric assay for ald-keto reductase 1C3 predicts metabolic activation of the nitrogen mustard prodrug PR-104A in human leukaemia cells. *Biochem Pharmacol.* 88, 36-45 (2014)) và TH3424/OBI3424 (Threshold pharmaceuticals WO 2016/145092 A1). Chúng tôi báo cáo sự nhận diện của hợp chất keton ba vòng mà được biến đổi thành chất ức chế lysin t-ARN synthetaza (KARS) bằng AKR1C3 trong sự có mặt của NADPH. Lysin t-ARN synthetaza là enzym thường gặp thiết yếu đối với sự tổng hợp protein mà là một phần của phức hợp nhiều tARN synthetaza.

Chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 tạo ra chiến lược hấp dẫn để điều trị chọn lọc khối u mà biểu hiện quá mức AKR1C3 so với mô bình thường, chẳng hạn như bệnh ung thư bị đột biến NRF2/KEAP1 và các loại khác của bệnh ung thư được báo cáo là biểu hiện quá mức AKR1C3 (Guise CP, Abbattista MR, Singleton RS, Holford SD, Connolly J, Dachs GU, Fox SB, Pollock R, Harvey J, Guilford P, Doñate F, Wilson WR, Patterson AV. The bioreductive prodrug PR-104A is activated under aerobic conditions by human ald-keto reductase 1C3. *Cancer Res.* 70, 1573-1584 (2010)) chẳng hạn như bệnh ung

thư vú (Lewis MJ, Wiebe JP, Heathcote JG. Expression of progesterone metabolizing enzyme genes (AKR1C1, AKR1C2, AKR1C3, SRD5A1, SRD5A2) is altered in human breast carcinoma. BMC Cancer 4, 27 (2004)) và bệnh ung thư tuyến tiền liệt (Fung KM, Samara ENS, Wong C, Metwalli A, Krlin R, Bane B, Liu CZ, et al. Increased expression of type 2 3 α -hydroxysteroid dehydrogenase/type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) and its relationship with androgen receptor in prostate carcinoma. Endocr Relat Cancer 13,169–180 (2006)).

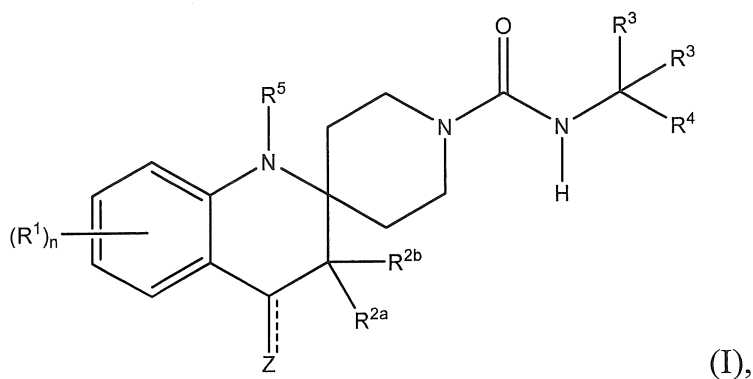
Hiện nay không có liệu pháp được phê chuẩn nào mà có thể nhắm đích chọn lọc bệnh ung thư đã bị thay đổi NRF2/KEAP1 hoặc bệnh ung thư có sự biểu hiện AKR1C3 cao. Do đó, có nhu cầu tạo ra phương pháp điều trị mới và/hoặc thay thế để điều trị bệnh nhân ung thư, bao gồm chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 reductaza chọn lọc.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 mang lại phương pháp điều trị và liệu pháp mới cho bệnh nhân mắc bệnh ung thư có các biến đổi di truyền trên con đường NRF2/KEAP1. Sáng chế đề xuất hợp chất, muối được dụng của chúng, được phẩm của chúng và dạng kết hợp của chúng, mà hợp chất này là chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 mà được biến đổi thành chất ức chế lysin t-ARN synthetaza (KARS) bằng AKR1C3 trong sự có mặt của NADPH. Lysin t-ARN synthetaza là enzym thường gặp thiết yếu đối với sự tổng hợp protein mà là một phần của phức hợp nhiều tARN synthetaza. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến sự biểu hiện AKR1C3 cao hoặc sự nhạy cảm đối với sự ức chế KARS, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3.

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả trong bản mô tả này.

Theo các khía cạnh nhất định, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của nó:



trong đó:

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Z là OH, khi ----- là liên kết đơn; hoặc O, khi ----- là liên kết đôi;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm có, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂, và halo;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, (C₁-C₆) alkyl, và halo;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và halo;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; và heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 9 đến 10 cạnh bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có H; (C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₆)alkenyl; (C₀-C₄)alkylOR⁸; (C₁-C₄)alkyl(C₃-C₁₀)xycloalkyl; halo(C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₃)alkynyl; (C₁-C₄)alkylN(R¹⁰)₂;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo; (C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)alkoxy; halo(C₁-C₆)alkyl; OH; aryl; dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh; heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; (C₀-C₄)alkylS(O)_m(C₁-C₆)alkyl; halo(C₁-C₆)alkoxy; (C₀-C₄)alkylS(O)_mN(R⁸)₂; (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂; (C₀-C₄)alkyl(CO)OR⁷; N(R⁸)S(O)_m(C₁-C₆)alkyl; N(R⁸)S(O)_m(C₃-C₆)xycloalkyl; OP(O)(OH)₂; (C₀-C₃)alkyl(CO)NHR¹¹; (C₀-C₃)alkylOR⁷, và (C₃-C₁₀)xycloalkyl; trong đó mỗi R^6 , khi không phải là halo, OH, hoặc OP(O)(OH)₂, được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^9 ; hoặc hai R^6 lân cận, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh hoặc (C₅-C₈)xycloalkyl;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm gồm có H hoặc (C_1-C_6) alkyl, mà được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^9 ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo; -OH; amino, (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino, $OP(O)(OH)_2$; (C_1-C_6) alkyl; (C_1-C_3) alkynyl; (C_1-C_6) alkoxy; halo (C_1-C_6) alkyl; $(C_0-C_4)alkylS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$; halo (C_1-C_6) alkoxy; dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh mà được thế tùy ý bằng oxo (=O); $(C_0-C_4)alkylS(O)_mN(R^{10})_2$; $(C_0-C_4)alkyl(CO)R^{10}$; $(C_0-C_4)alkyl(CO)OR^{10}$; $(C_0-C_4)alkylNR^{10}S(O)_m(C_1-C_6)alkyl$; $(C_0-C_4)alkylOR^{10}$; $(C_0-C_4)alkylN(R^{10})_2$; $(C_0-C_4)alkylCN$; $(C_0-C_4)alkylN(R^{10})_2$; và $(C_0-C_4)alkyl(CO)N(R^{10})_2$;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, (C_1-C_6) alkyl; hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6) alkyl; và oxo (=O);

mỗi R^{11} được chọn từ nhóm gồm có H; dị vòng từ 4 đến 6 cạnh mà được thế tùy ý bằng từ một đến bốn R^{12} ; (C_3-C_6) xycloalkyl mà được thế tùy ý bằng từ một đến bốn R^{12} ; $(C_0-C_3)alkyl(C_3-C_6)xycloalkyl$ $(C_1-C_3)alkyl$ mà được thế tùy ý bằng halo; CH_2 -aryl mà được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^{12} ; $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_2-C_6)alkenyl$; hoặc $(C_2-C_6)alkynyl$, trong đó mỗi trong số $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_2-C_6)alkenyl$; và $(C_2-C_6)alkynyl$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{13} ;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nhóm gồm có OH, $(C_1-C_3)alkoxy$, NH_2 ; hoặc $(C_1-C_3)alkyl$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều OH;

mỗi R^{13} độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, OH, amino, $(C_1-C_4)alkylamino$, di $(C_1-C_4)alkylamino$, $(C_1-C_3)alkoxy$; và $C(O)-(C_3-C_8)xycloalkyl$;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dạng kết hợp, cụ thể là được phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu. Trong các trường hợp nhất định, hợp chất theo sáng chế được kết hợp với tác nhân trị liệu khác, chẳng hạn như tác nhân kháng

ung thư khác, tác nhân chống buồn nôn (hoặc chất chống nôn), hóa trị liệu, chất giảm đau, chất bảo vệ tế bào, và dạng kết hợp của chúng.

Các tác nhân hóa trị liệu thông thường được cân nhắc để sử dụng trong các liệu pháp kết hợp bao gồm anastrozol (Arimidex®), bicalutamit (Casodex®), bleomycin sulfat (Blenoxane®), busulfan (Myleran®), chất tiêm busulfan (Busulfex®), capecitabin (Xeloda®), N4-pentoxycarbonyl-5-deoxy-5-floxytidin, carboplatin (Paraplatin®), carmustin (BiCNU®), chlorambucil (Leukeran®), cisplatin (Platinol®), cladribin (Leustatin®), xyclophosphamit (Cytosan® hoặc Neosar®), cytarabin, xytosin arabinosit (Cytosar-U®), chất tiêm cytarabin liposom (DepoCyt®), dacarbazin (DTIC-Dome®), dactinomycin (Actinomycin D, Cosmegen), daunorubicin hydroclorua (Cerubidine®), chất tiêm daunorubicin xitrat liposom (DaunoXome®), dexamethason, docetaxel (Taxotere®), doxorubicin hydroclorua (Adriamycin®, Rubex®), etoposit (Vepesid®), fludarabin phosphat (Fludara®), 5-flouraxin (Acrucil®, Efudex®), flutamit (Eulexin®), tezacitibin, Gemcitabin (diflodeoxycitidin), hydroxyure (Hydrea®), Idarubicin (Idamycin®), ifosfamid (IFEX®), irinotecan (Camptosar®), L-asparaginaza (ELSPAR®), leucovorin canxi, melphalan (Alkeran®), 6-mercaptopurin (purinthal®), methotrexat (Folex®), mitoxantron (Novantrone®), mylotarg, paclitaxel (Taxol®), nab-paclitaxel (Abraxane®), phoenix (Yttrium90/MX-DTPA), pentostatin, polifeprosan 20 với vật cấy carmustin (Gliadel®), tamoxifen xitrat (Nolvadex®), teniposit (Vumon®), 6-thioguanin, thiotepa, tirapazamin (Tirazone®), topotecan hydroclorua để tiêm (Hycamptin®), vinblastin (Velban®), vincristin (Oncovin®), và vinorelbin (Navelbine®).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều biến hoạt tính KARS ở đối tượng cần chúng, phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, hoặc muối dược dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (non-small cell lung cancer - NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng thiến (castration-

resistant prostate cancer - CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-cell acute lymphoblastic leukemia - T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (acute myeloid leukemia - AML), và hội chứng loạn sản tủy (myelodysplastic syndrome - MDS).

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư có sự biến đổi di truyền hoặc biểu sinh ở các gen NFE2L2, KEAP1, CUL3, AKR1C3, hoặc tình trạng bệnh khác bất kỳ dẫn đến sự hoạt hóa của hoạt tính phiên mã NRF2 hoặc sự biểu hiện gen AKR1C3.

Theo khía cạnh khác, sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), hoặc công thức con của chúng, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư có sự biểu hiện quá mức AKR1C3 mà cao hơn giá trị định trước.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

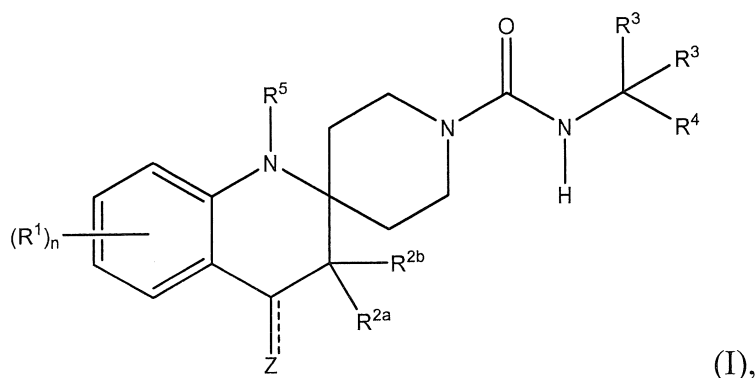
HÌNH 1 minh họa sự chuyển đổi động học của hợp chất 40 thành hợp chất 152 trong sự có mặt của AKR1C3

HÌNH 2 minh họa hiệu quả in vivo phụ thuộc liều lượng của hợp chất 40 ở mảnh ghép khác loại ung thư phổi người biểu hiện AKR1C3 cao NCI-H1944

HÌNH 3 minh họa hiệu quả in vivo phụ thuộc liều lượng của hợp chất 40 ở mảnh ghép khác loại ung thư phổi người bị đột biến KEAP1 và biểu hiện AKR1C3 vừa phải NCI-H1944 và NCI-H460

Mô tả chi tiết sáng chế

Do đó sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (I): hoặc muối được dụng của chúng:



trong đó:

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Z là OH, khi ----- là liên kết đơn; hoặc O, khi ----- là liên kết đôi;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm có, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂, và halo;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, (C₁-C₆) alkyl, và halo;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và halo;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; và heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 9 đến 10 cạnh bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^6 ;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có H; (C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₆)alkenyl; (C₀-C₄)alkylOR⁸; (C₁-C₄)alkyl(C₃-C₁₀)xycloalkyl; halo(C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₃)alkynyl; (C₁-C₄)alkylN(R¹⁰)₂;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo; (C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)alkoxy; halo(C₁-C₆)alkyl; OH; aryl; dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh; heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; (C₀-C₄)alkylS(O)_m(C₁-C₆)alkyl; halo(C₁-C₆)alkoxy; (C₀-C₄)alkylS(O)_mN(R⁸)₂; (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂; (C₀-C₄)alkyl(CO)OR⁷; N(R⁸)S(O)_m(C₁-C₆)alkyl; N(R⁸)S(O)_m(C₃-C₆)xycloalkyl; OP(O)(OH)₂; (C₀-C₃)alkyl(CO)NHR¹¹; (C₀-C₃)alkylOR⁷, và (C₃-C₁₀)xycloalkyl; trong đó mỗi R^6 , khi không phải là halo, OH, hoặc OP(O)(OH)₂, được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^9 ; hoặc hai R^6 lân cận, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh hoặc (C₅-C₈)xycloalkyl;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm gồm có H hoặc (C₁-C₆)alkyl, mà được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^9 ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo; -OH; amino, (C₁-C₄)alkylamino, di(C₁-C₄)alkylamino, OP(O)(OH)₂; (C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₃)alkynyl; (C₁-C₆)alkoxy; halo(C₁-C₆)alkyl; (C₀-C₄)alkylS(O)_m(C₁-C₆)alkyl; halo(C₁-C₆)alkoxy; dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh mà được thế tùy ý bằng oxo (=O); (C₀-C₄)alkylS(O)_mN(R¹⁰)₂; (C₀-C₄)alkyl(CO)R¹⁰; (C₀-C₄)alkyl(CO)OR¹⁰; (C₀-C₄)alkylNR¹⁰S(O)_m(C₁-C₆)alkyl; (C₀-C₄)alkylOR¹⁰; (C₀-C₄)alkylN(R¹⁰)₂; (C₀-C₄)alkylCN; (C₀-C₄)alkylN(R¹⁰)₂; và (C₀-C₄)alkyl(CO)N(R¹⁰)₂;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, (C_1-C_6) alkyl; hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều (C_1-C_6) alkyl; và oxo (=O);

mỗi R^{11} được chọn từ nhóm gồm có H; dị vòng từ 4 đến 6 cạnh mà được thế tùy ý bằng từ một đến bốn R^{12} ; (C_3-C_6) xycloalkyl mà được thế tùy ý bằng từ một đến bốn R^{12} ; (C_0-C_3) alkyl (C_3-C_6) xycloalkyl (C_1-C_3) alkyl mà được thế tùy ý bằng halo; CH_2 -aryl mà được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^{12} ; (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; hoặc (C_2-C_6) alkynyl, trong đó mỗi trong số (C_1-C_6) alkyl; (C_2-C_6) alkenyl; và (C_2-C_6) alkynyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{13} ;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nhóm gồm có OH, (C_1-C_3) alkoxy, NH_2 ; hoặc (C_1-C_3) alkyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều OH;

mỗi R^{13} độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, OH, amino, (C_1-C_4) alkylamino, di (C_1-C_4) alkylamino, (C_1-C_3) alkoxy; và $C(O)-(C_3-C_8)$ xycloalkyl;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

Định nghĩa

Nhằm mục đích giải thích cho bản mô tả này, các định nghĩa sau đây được áp dụng trừ khi có chỉ dẫn khác và khi thích hợp, thuật ngữ ở dạng số ít cũng bao gồm nghĩa số nhiều và ngược lại.

Cần lưu ý rằng khi được sử dụng trong bản mô tả này và các yêu cầu bảo hộ kèm theo, các danh từ số ít bao gồm cả nghĩa số nhiều, trừ khi ngữ cảnh rõ ràng chỉ ra nghĩa khác. Do đó, ví dụ, việc đề cập đến "hợp chất" bao gồm việc đề cập đến một hoặc nhiều hợp chất; và v.v..

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ " (C_1-C_6) alkyl" dùng để chỉ gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, không chứa sự chưa no, có từ một đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Thuật ngữ " (C_1-C_4) alkyl" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về (C_1-C_6) alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metyl, etyl, n-propyl, 1-metyletyl (iso-propyl), n-butyl, n-pentyl và 1,1-dimetyletyl (t-butyl).

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₂-C₆)alkenyl" dùng để chỉ nhóm gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất là một liên kết đôi, có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Thuật ngữ "(C₂-C₄)alkenyl" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về (C₂-C₆)alkenyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, ethenyl, prop-1-enyl, but-1-enyl, pent-1-enyl, pent-4-enyl và penta-1,4-dienyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₂-C₆)alkynyl" dùng để chỉ nhóm gốc chuỗi hydrocacbon mạch thẳng hoặc mạch nhánh chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, chứa ít nhất là một liên kết ba, có từ hai đến sáu nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn. Thuật ngữ "(C₂-C₄)alkynyl" cần được hiểu theo đó. Các ví dụ về (C₂-C₆)alkynyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, etynyl, prop-1-ynyl, but-1-ynyl, pent-1-ynyl, pent-4-ynyl và penta-1,4-diynyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₆)alkoxy" dùng để chỉ gốc có công thức -OR_a trong đó R_a là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa chung ở trên. Các ví dụ về (C₁-C₆)alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, pentoxy, và hexoxy.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_a-O-R_a trong đó mỗi R_a độc lập là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên. Nguyên tử oxy có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ trong một trong các gốc alkyl. Các ví dụ về (C₁-C₆)alkoxy(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy-metyl, metoxy-etyl, etoxy-etyl, 1-etoxi-propyl và 2-metoxi-butyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₄)alkylcarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức -C(=O)-R_a trong đó R_a là gốc (C₁-C₄)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₆)alkylcarbonyl(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_a-C(=O)-R_a trong đó mỗi R_a độc lập là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên. Nguyên tử cacbon của nhóm carbonyl có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ trong một trong các gốc alkyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₆)alkoxycarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức -C(=O)-O-R_a trong đó R_a là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₆)alkoxycarbonyl(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_a-C(=O)-O-R_a trong đó mỗi R_a độc lập là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₄)alkoxycarbonylamino" dùng để chỉ gốc có công thức -NH-C(=O)-O-R_a trong đó R_a là gốc (C₁-C₄)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "hydroxy(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên, trong đó một trong các nguyên tử hydro của gốc C₁-C₆alkyl được thay thế bằng OH. Các ví dụ về hydroxy(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, hydroxy-metyl, 2-hydroxy-etyl, 2-hydroxy-propyl, 3-hydroxy-propyl và 5-hydroxy-pentyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "amino(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên, trong đó một trong các nguyên tử hydro của nhóm (C₁-C₆)alkyl được thay thế bằng nhóm amino bậc một. Các ví dụ đại diện về amino(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, amino-metyl, 2-amino-etyl, 2-amino-propyl, 3-amino-propyl, 3-amino-pentyl và 5-amino-pentyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₄)alkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức -NH-R_a trong đó R_a là gốc (C₁-C₄)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-NH-R_{a2} trong đó R_{a1} là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên và gốc R_{a2} là (C₁-C₄)alkyl như định nghĩa ở trên. Nguyên tử nitơ có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ trong một trong các gốc alkyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C₁-C₄)alkylamino" dùng để chỉ gốc có công thức -N(R_a)-R_a trong đó mỗi R_a là gốc (C₁-C₄)alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di(C₁-C₄)alkylamino(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-N(R_{a2})-R_{a2} trong đó R_{a1} là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên và mỗi R_{a2} là gốc (C₁-C₄)alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, như định nghĩa ở trên. Nguyên tử nitơ có thể được liên kết với nguyên tử cacbon bất kỳ trong gốc alkyl bất kỳ.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aminocarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-C(=O)-NH_2$.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "aminocarbonyl C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_a-C(=O)-NH_2$ trong đó R_a là gốc (C_1-C_6) alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ " (C_1-C_4) alkylaminocarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-C(=O)-NH-R_a$ trong đó R_a là gốc (C_1-C_4) alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ " (C_1-C_4) alkylaminocarbonyl C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_{a1}-C(=O)-NH-R_{a2}$ trong đó R_{a1} là gốc (C_1-C_6) alkyl như định nghĩa ở trên và R_{a2} là gốc (C_1-C_4) alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di (C_1-C_4) alkylaminocarbonyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-C(=O)-N(R_a)-R_a$ trong đó mỗi R_a là gốc (C_1-C_4) alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "di (C_1-C_4) alkylaminocarbonyl C_{1-6} alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức $-R_{a1}-C(=O)-N(R_{a2})-R_{a2}$ trong đó R_{a1} là gốc C_{1-6} alkyl như định nghĩa ở trên và mỗi R_{a2} là gốc (C_1-C_4) alkyl, mà có thể giống nhau hoặc khác nhau, như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ " (C_3-C_8) cycloalkyl (C_0-C_6) alkyl" dùng để chỉ gốc hydrocarbon no đơn vòng ổn định chỉ gồm có các nguyên tử cacbon và hydro, có từ ba đến tám nguyên tử cacbon, và được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn hoặc bằng gốc (C_1-C_6) alkyl như định nghĩa ở trên. Các ví dụ về (C_3-C_8) cycloalkyl (C_0-C_6) alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, cyclopropyl, cyclopropylmethyl, cyclobutyl, cyclobutyl-ethyl, cyclopentyl, cyclopentyl-propyl, cyclohexyl, cycloheptyl và cyclooctyl.

Thuật ngữ "aryl" dùng để chỉ có gốc carboxylic thơm có từ 6 đến 10 cạnh hệ vòng đơn lẻ (ví dụ như, phenyl) hoặc dung hợp (ví dụ như, naphtalen). Nhóm aryl điển hình là nhóm phenyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phenyl (C_0-C_6) alkyl" dùng để chỉ vòng phenyl được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn hoặc bằng gốc (C_1-C_6) alkyl như định nghĩa ở trên. Các ví dụ về phenyl (C_0-C_6) alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, phenyl và benzyl.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phenyl(C₀-C₆)alkylamino(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_a-NH-R_b trong đó R_a là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên và R_b là gốc phenyl(C₀-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "phenyl(C₀-C₆)alkylamino((C₁-C₄)alkyl) (C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc có công thức -R_{a1}-N(R_{a2})-R_b trong đó R_{a1} là gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên, R_{a2} là gốc (C₁-C₄)alkyl như định nghĩa ở trên và R_b là gốc phenyl(C₀-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên.

Như dùng trong bản mô tả này, halo dùng để chỉ brom, clo, flo hoặc iot.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "halo(C₁-C₆)alkyl" dùng để chỉ gốc (C₁-C₆)alkyl, như định nghĩa ở trên, được thế bằng một hoặc nhiều gốc halo, như định nghĩa ở trên. Các ví dụ về halogen(C₁-C₆)alkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, triflometyl, diflometyl, flometyl, triclometyl, 2,2,2-trifloetyl, 1,3-dibromopropan-2-yl, 3-bromo-2-flopropyl và 1,4,4-triflobutan-2-yl.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" dùng để chỉ vòng hoặc hệ vòng no hoặc no một phần, nhưng không thơm, mà bao gồm vòng monoxyclic, vòng dung hợp, vòng bắc cầu và vòng spiroxyclic có số lượng xác định của nguyên tử của vòng. Ví dụ như, heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, heteroxyclyl có từ 5 đến 6 cạnh, heteroxyclyl có từ 4 đến 10 cạnh, heteroxyclyl từ 4 đến 14 cạnh và heteroxyclyl có từ 5 đến 14 cạnh. Trừ khi có chỉ dẫn khác, heteroxyclyl chứa từ 1 đến 7, từ 1 đến 5, từ 1 đến 3, hoặc từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nhóm gồm có nitơ, oxy và lưu huỳnh làm các thành phần vòng, trong đó N và S cũng có thể tùy ý được oxy hóa thành các trạng thái oxy hóa khác nhau. Nhóm heteroxyclic có thể được gắn ở nguyên tử khác loại hoặc nguyên tử cacbon. Ví dụ về heteroxyclyl này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, azetidin, oxetan, piperidin, piperazin, pyrolin, pyrolidin, imidazolidin, imidazolin, morpholin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, tetrahydrothiopyran, tetrahydropyran, 1,4-dioxan, 1,4 oxathian, hexahydropyrimidinyl, 3-azabixyclo[3.1.0]hexan, azepan, 3-azabixyclo[3.2.2]nonan, decahydroisoquinolin, 2-azaspiro[3.3]heptan, 2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan, 2,6-diazaspiro[3.3]heptan, 8-aza-bixyclo[3.2.1]octan, 3,8-diazabixyclo[3.2.1]octan, 3-Oxa-8-aza-bixyclo[3.2.1]octan, 8-Oxa-3-aza-bixyclo[3.2.1]octan, 2-Oxa-5-aza-bixyclo[2.2.1]heptan, 2,5-Diaza-

bixyclo[2.2.1]heptan, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5]decan, 3-oxa-1,8-diazaspiro[4.5]decan, octahydropyrol[3,2-b]pyrol, và dạng tương tự.

Thuật ngữ "heteroxyclyl dung hợp" dùng để chỉ heteroxyclyl, như định nghĩa ở trên, mà được dung hợp với aryl (ví dụ như, phenyl) hoặc vòng heteroaryl như định nghĩa ở trên. Các ví dụ về heteroxyclyl dung hợp này bao gồm, nhưng không giới hạn ở, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin, indolin, isoindolin, 1,2,3,4-tetrahydro-2,7-naphthyridin, 5,6,7,8-tetrahydro-1,7-naphthyridin, 1,2,3,4-tetrahydro-2,6-naphthyridin, 5,6,7,8-tetrahydro-1,6-naphthyridin, 2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzo[d]azepin, 1,2,3,4-tetrahydro-1,4-epiminonaphtalen, 2,3-dihydrobenzofuran, 5,6,7,8-tetrahydropyrido[3,4-b]pyrazin, và dạng tương tự. Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroxyclyl(C₀-C₆)alkyl" dùng để chỉ vòng dị vòng như định nghĩa ở trên mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn hoặc bằng gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên.

Thuật ngữ "heteroaryl" dùng để chỉ gốc thơm chứa ít nhất là một nguyên tử khác loại (ví dụ như, oxy, lưu huỳnh, nitơ hoặc dạng kết hợp của chúng) ở trong hệ vòng thơm có từ 5 đến 10 cạnh (ví dụ như, pyrolyl, pyridyl, pyrazolyl, indolyl, indazolyl, thienyl, furanyl, benzofuranyl, oxazolyl, isoxazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, thiazolyl, purinyl, benzimidazolyl, quinolinyl, isoquinolinyl, quinoxalinyl, benzopyranyl, benzothiophenyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, 1H-benzo[d][1,2,3]triazolyl, và dạng tương tự). Gốc thơm khác loại có thể gồm có hệ vòng đơn lẻ hoặc được dung hợp. Vòng heteroaryl đơn lẻ điển hình là vòng có từ 5 đến 6 cạnh chứa từ một đến ba nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ và hệ vòng heteroaryl được dung hợp điển hình là hệ vòng có từ 9 đến 10 cạnh chứa từ một đến bốn nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ oxy, lưu huỳnh và nitơ. Hệ vòng heteroaryl dung hợp có thể gồm có hai vòng heteroaryl được dung hợp với nhau hoặc heteroaryl được dung hợp với aryl (ví dụ như, phenyl). Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "heteroaryl(C₀-C₆)alkyl" dùng để chỉ vòng heteroaryl như định nghĩa ở trên mà được gắn vào phần còn lại của phân tử bằng liên kết đơn hoặc bằng gốc (C₁-C₆)alkyl như định nghĩa ở trên.

Trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" dùng để chỉ hợp chất có công thức (I), và công thức con của chúng, chẳng hạn như hợp chất có công thức (II), (III), và (IV), như xác định trong bản mô tả này, và muối của chúng, cũng như là tất cả các đồng phân lập thể (bao gồm đồng phân không đối quang và chất đồng phân đối ảnh),

đồng phân quay, chất hồ biến và hợp chất được đánh dấu đồng vị (bao gồm sự thể đơteri), cũng như là các gốc vốn đã được tạo ra. Thuật ngữ "các hợp chất theo sáng chế (này)" hoặc "hợp chất theo sáng chế (này)" dùng để chỉ hợp chất như xác định trong phương án bất kỳ trong số các phương án được đề cập dưới đây.

Các phương án khác nhau của sáng chế được mô tả ở đây, cần hiểu là các dấu hiệu được xác định trong mỗi phương án có thể được kết hợp với các dấu hiệu xác định khác để tạo ra các phương án khác nữa của sáng chế.

Theo phương án 1, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối được dụng của chúng, như được mô tả trên đây.

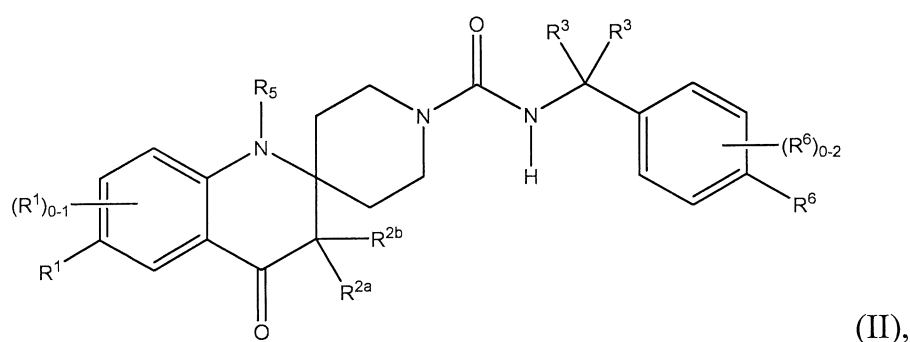
Theo phương án 2, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1, trong đó R^4 là phenyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án 3, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1, trong đó R^4 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^6 .

Theo phương án 4, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3, trong đó R^4 là pyridyl.

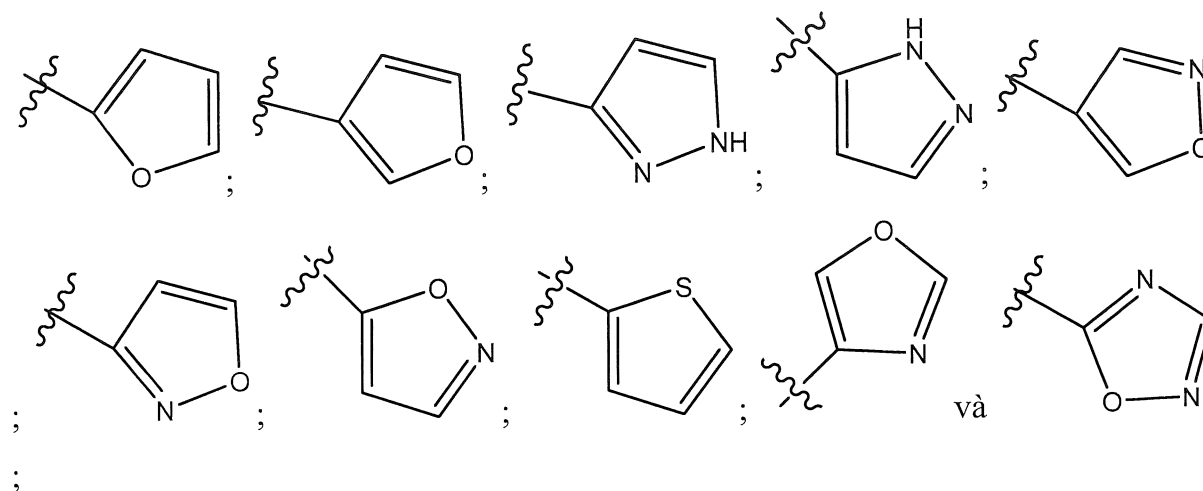
Theo phương án 5, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 3, trong đó R^4 được chọn từ nhóm gồm có furyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, imidazolyl, và oxadiazolyl.

Theo phương án 6, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 2, có công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án 7, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1, có công thức (III):

 $\mathbb{R}^4$ là

Theo phương án 11, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 10, trong đó n bằng 1.

Theo phương án 12, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 11, trong đó Z là O.

Theo phương án 13, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 12, trong đó R^{2a} và R^{2b} đều là H.

Theo phương án 14, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 13, trong đó R⁵ là H; (C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₆)alkenyl; hoặc (C₀-C₄)alkylOR⁸.

Theo phương án 15, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 14, trong đó R⁵ là H hoặc (C₁-C₂)alkyl.

Theo phương án 16, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 15, trong đó R⁵ là H.

Theo phương án 17, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 16, trong đó mỗi R³ là H.

Theo phương án 18, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 17, trong đó mỗi R³ là đơteri.

Theo phương án 19, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 18, trong đó mỗi R⁶ độc lập được chọn từ halo và (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂.

Theo phương án 20, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 19, trong đó R⁶ là halo.

Theo phương án 21, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6'-flo-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymetyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxymetyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

4-(((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl dihydro phosphat;

N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

1'-etyl-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-1'-metyl-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-metoxibenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

6'-flo-N-((4-flophenyl)metyl-d2)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-metoxetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-hydroxyetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((5-clofuran-2-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((1-metyletyl)sulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

2-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)etyl dihydro phosphat;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-sulfamoylbenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-benzyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

N-((2,4-dimethylfuran-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-pyrazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((4-carbamoylfuran-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2,2-dimethyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(furan-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-pyrazol-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-(etylamino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,3-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxyetyl)carbamoyle)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

Metyl 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoat;

N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((3-hydroxypyridin-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(methylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-(triflomethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-clo-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-4'-oxo-N-(3-sulfamoylbenzyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2-(dimetylamino)etyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyethyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-4'-oxo-N-((2-(triflometyl)furan-3-yl)metyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxy-2-metylpropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxylethyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2-cyclopropyl-2-oxoethyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2,2,2-trifloethyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(3-metoxiazetid-1-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(oxetan-3-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((3-etyl-5-metylisoxazol-4-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-(diflometoxy)-3-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((2,5-dimetylfuran-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2,2-dimetyl-3-morpholino-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((2-metoxypyridin-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6'-flo-N-(isoxazol-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-3-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((1H-indol-6-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-methylloxazol-5-yl)methyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (E)-6'-flo-N-(4-flo-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-((6-flopyridin-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-((5-methyl-2-(triflomethyl)furan-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-(3-(hydroxymethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-(1H-imidazol-2-yl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(methylsulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(xyclopropansulfonamido)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-aminopyridin-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(oxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic;

N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-8'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(propylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-hydroxyethyl)amino)methyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(sulfamoylmethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl)amino)propanoic;

(R)-N-(3-(1-amino-2,2,2-trifluoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-(difluoromethoxy)benzyl)-6',8'-difluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-methyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-methyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-methyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-difluoro-5-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-methyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-difluoro-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxyetyl)amino)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((R)-1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-4'-hydroxy-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit; và

(S)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án 22, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 2, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxylbenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxylbenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

4-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl dihydro phosphat;

N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

1'-etyl-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-metoxylbenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((4-flophenyl)metyl-d2)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-metoxetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-hydroxyetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((1-metyletyl)sulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

2-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)etyl dihydro phosphat;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-sulfamoylbenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-benzyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2,2-dimetyl-3-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-(ethylamino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,3-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)carbamoil)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoil)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

metyl 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoat;

N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylcarbamoil)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-clo-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-4'-oxo-N-(3-sulfamoylbenzyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2-(dimethylamino)etyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxy-2-metylpropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2-xylopropyl-2-oxoethyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2,2,2-trifloethyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-(trifloethyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(oxetan-3-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-(diflometoxy)-3-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-(trifloethyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2,2-dimethyl-3-morpholino-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-metyloxazol-5-yl)metyl)carbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(E)-6'-flo-N-(4-flo-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)carbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(1H-imidazol-2-yl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(xyclopropansulfonamido)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-8'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(propylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(sulfamoylmetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

R)-N-(3-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit; và

N-(4-(diflometoxy)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án 23, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 5, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6'-flo-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-1'-metyl-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((5-clofuran-2-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((2,4-dimetylfuran-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((4-carbamoylfuran-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(furan-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-pyrazol-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((2-metylfuran-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((3-hydroxypyridin-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-4'-oxo-N-((2-(triflometyl)furan-3-yl)methyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((3-etyl-5-metylisoxazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-4-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((2,5-dimetylfuran-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((2-metoxypyridin-4-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-indol-6-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((6-flopyridin-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((5-methyl-2-(triflomethyl)furan-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-aminopyridin-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(oxazol-4-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmethyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit; và

6'-flo-N-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

Theo phương án 24, sáng chế đề xuất được phẩm bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23, và một hoặc nhiều chất mang được dụng.

Theo phương án 25, sáng chế đề xuất được phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23, hoặc muối được dụng của chúng, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu.

Theo phương án 26, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23, để sử dụng làm thuốc, cụ thể là để điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian KARS.

Theo phương án 27, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23, để sử dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng hợp chất có các công thức từ (I) đến (III), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7.

Theo phương án 28, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 23, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng tiến (CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), và hội chứng loạn sản tủy (MDS), trong đó phương pháp này bao gồm bước dùng cho đối tượng hợp chất có các công thức từ (I) đến (III), hoặc muối được dụng của chúng, theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 7.

Theo phương án 29, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án 28, trong đó bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC) được chọn từ ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô tế bào vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn, ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào lớn, ung thư biểu mô tuyến-vảy, và ung thư biểu mô dạng ung thư mô liên kết.

Theo phương án 30, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 23, để sử dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư có sự biến đổi di truyền hoặc biểu sinh ở các gen NFE2L2, KEAP1, CUL3, AKR1C3, hoặc tình trạng bệnh khác bất kỳ dẫn đến sự hoạt hóa của hoạt tính phiên mã NRF2 hoặc sự biểu hiện gen AKR1C3.

Theo phương án 31, sáng chế đề xuất hợp chất theo phương án bất kỳ từ 1 đến 23, để sử dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư có sự biểu hiện quá mức AKR1C3 mà cao hơn giá trị định trước.

Tùy thuộc vào việc lựa chọn nguyên liệu bắt đầu và quy trình, hợp chất có thể được thể hiện ở dạng một trong số các đồng phân lập thể có thể có, hoặc dưới dạng hỗn hợp của chúng, ví dụ như dưới dạng đồng phân quang học tinh khiết, hoặc dưới dạng hỗn hợp đồng phân lập thể, chẳng hạn như hỗn hợp chất triệt quang và chất đồng phân không đối quang, tùy thuộc vào số lượng của nguyên tử cacbon bất đối xứng. Sáng chế bao gồm

tất cả các chất đồng phân lập thể có thể có này, bao gồm hỗn hợp triệt quang, hỗn hợp đồng phân không đối quang và các dạng tinh khiết quang học. Tùy chọn các chất đồng phân lập thể (R) và (S) hoạt động có thể được điều chế sử dụng các tác chất ý tưởng đối xứng hoặc các hoạt chất đối xứng, hoặc được giải quyết sử dụng các kỹ thuật thông thường. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, nhóm thế có thể là cấu hình (E) hoặc (Z). Nếu hợp chất chứa xycloalkyl được thế hai lần, nhóm thế xycloalkyl có thể có cấu hình cis hoặc trans. Tất cả các dạng hỗn biến cũng được dự định là được bao gồm trong sáng chế.

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ "muối" hoặc "các muối" dùng để chỉ muối cộng axit hoặc muối cộng bazơ của hợp chất theo sáng chế. "Muối" bao gồm cụ thể là "muối được dụng". Thuật ngữ "muối được dụng" dùng để chỉ muối mà giữ lại độ hữu hiệu và tính chất sinh học của hợp chất theo sáng chế và thường là không mong muốn về mặt sinh học hoặc về mặt khác. Trong nhiều trường hợp, hợp chất theo sáng chế có khả năng tạo thành muối axit và/hoặc bazơ do sự có mặt của nhóm amino và/hoặc carboxyl hoặc nhóm tương tự với chúng.

Muối cộng axit được dụng có thể được tạo thành với axit vô cơ và axit hữu cơ.

Các axit vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric, và axit vô cơ tương tự.

Axit hữu cơ mà từ đó muối có thể được tạo dẫn xuất bao gồm, ví dụ, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit oxalic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit xitric, axit benzoic, axit mandelic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit toluen sulfonic, axit sulfosalixylic, và các axit tương tự.

Muối cộng bazơ được dụng có thể được tạo thành với bazơ vô cơ và bazơ hữu cơ.

Bazơ vô cơ mà muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, muối amoni và kim loại nằm trong các cột từ I đến XII của bảng tuần hoàn. Theo phương án cụ thể, muối được tạo dẫn xuất từ natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, và đồng; muối đặc biệt thích hợp bao gồm muối amoni, muối kali, muối natri, muối canxi và muối magie.

Các bazơ hữu cơ mà các muối có thể được tạo dẫn xuất từ đó bao gồm, ví dụ, các amin bậc một, bậc hai và bậc ba, các amin được thế bao gồm các amin được thế có trong tự nhiên, các amin mạch vòng, nhựa trao đổi ion cơ bản, và bazơ tương tự. Các amin hữu

cơ nhất định bao gồm isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin và tromethamin.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, ở dạng muối axetat, ascorbat, adipat, aspartat, benzoat, besylat, bromua/hydrobromua, bicacbonat/cacbonat, bisulfat/sulfat, camphorsulfonat, caprat, clorua/hydroclorua, chlorthephyllonat, xitrat, ethandisulfonat, fumarat, gluceptat, gluconat, glucuronat, glutamat, glutarat, glycolat, hippurat, hydroiốtua/iốtua, isethionat, lactat, lactobionat, laurylsulfat, malat, maleat, malonat, mandelat, mesylat, metylsulphat, mucat, naphthoat, napsylat, nicotinat, nitrat, octadecanoat, oleat, oxalat, palmitat, pamoat, phosphat/hydro phosphat/dihydro phosphat, polygalacturonat, propionat, sebacat, stearat, succinat, sulfosalixylat, sulfat, tartrat, tosylat trifenatat, trifloaxetat hoặc xinafoat.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), ở dạng muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, bạc, kẽm, đồng, isopropylamin, benzathin, cholinat, dietanolamin, dietylamin, lysin, meglumin, piperazin hoặc tromethamin.

Công thức bất kỳ nêu trong bản mô tả này cũng được dự định để thể hiện các dạng không được đánh dấu cũng như là các dạng được đánh dấu đồng vị của hợp chất. Hợp chất được đánh dấu đồng vị có cấu trúc được minh họa bởi các công thức nêu trong bản mô tả này ngoại trừ việc một hoặc nhiều nguyên tử được thay thế bằng nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối được chọn. Các chất đồng vị mà có thể là kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm, ví dụ như, các chất đồng vị của hydro.

Ngoài ra, việc kết hợp của các đồng vị nhất định, cụ thể là đơteri (nghĩa là, ^2H hoặc D) có thể đem lại các lợi thế điều trị nhất định do sự ổn định trao đổi chất cao hơn, ví dụ như tăng về thời gian bán thải in vivo hoặc giảm các yêu cầu về liều lượng hoặc sự cải thiện về chỉ số điều trị hoặc khả năng dung nạp. Cần hiểu rằng đơteri trong ngữ cảnh này được coi như phần tử thế của hợp chất của công thức (I). Nồng độ của đơteri, có thể được xác định bởi yếu tố làm giàu đồng vị. Thuật ngữ "nhân tố làm giàu đồng vị" như được sử dụng ở đây có nghĩa là tỷ lệ giữa độ phóng phú đồng vị và độ phóng phú tự nhiên của đồng vị cụ thể. Nếu chất thế trong hợp chất theo sáng chế được biểu thị là đơteri, hợp chất này có nhân tố làm giàu đồng vị cho mỗi nguyên tử đơteri được chỉ định

là ít nhất 3500 (52,5% đoteri kết hợp ở mỗi nguyên tử đoteri được chỉ định), ít nhất 4000 (60% đoteri kết hợp), ít nhất 4500 (67,5% đoteri kết hợp), ít nhất 5000 (75% đoteri kết hợp), ít nhất 5500 (82,5% đoteri kết hợp), ít nhất 6000 (90% đoteri kết hợp), ít nhất 6333,3 (95% đoteri kết hợp), ít nhất 6466,7 (97% đoteri kết hợp), ít nhất 6600 (99% đoteri kết hợp), hoặc ít nhất 6633,3 (99,5% đoteri kết hợp). Cần hiểu rằng thuật ngữ "yếu tố giàu đồng vị" có thể được áp dụng cho đồng vị bất kỳ theo cùng cách như được mô tả đối với đoteri.

Các ví dụ khác về đồng vị mà có thể được kết hợp vào hợp chất theo sáng chế bao gồm đồng vị của hydro, cacbon, nitơ, oxy, photpho, flo, và clo, lần lượt chẳng hạn như ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}F , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{36}Cl , ^{123}I , ^{124}I , ^{125}I . Do đó, cần hiểu rằng sáng chế bao gồm hợp chất mà kết hợp một hoặc nhiều đồng vị bất kỳ trong số các đồng vị nêu trên, bao gồm ví dụ như, đồng vị phóng xạ, như ^3H và ^{14}C , hoặc hợp chất mà các đồng vị không có hoạt tính phóng xạ, như ^2H và ^{13}C có mặt. Các hợp chất được đánh dấu đồng vị như vậy là hữu ích trong các nghiên cứu trao đổi chất (với ^{14}C), các nghiên cứu động học phản ứng (với, ví dụ như ^2H hoặc ^3H), các kỹ thuật phát hiện hoặc tạo ảnh, chẳng hạn như chụp cắt lớp phát xạ positron (PET) hoặc chụp cắt lớp vi tính bằng bức xạ đơn photon (SPECT) bao gồm các xét nghiệm phân bố trên mô của dược chất và/hoặc cơ chất, hoặc trong điều trị phóng xạ của các bệnh nhân. Cụ thể là, ^{18}F hoặc hợp chất được đánh dấu có thể là đặc biệt thích hợp cho các nghiên cứu PET hoặc SPECT. Hợp chất được gắn nhãn đồng vị có công thức (I) có thể thường được điều chế bằng các kỹ thuật thông thường đã biết đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hoặc bằng quy trình tương tự với quy trình đã được mô tả trong các Ví dụ và Phương pháp điều chế kèm theo bằng cách sử dụng chất phản ứng được gắn nhãn đồng vị thích hợp thay cho chất phản ứng không được gắn nhãn đã được sử dụng trước đây.

DƯỢC PHẨM

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "dược phẩm" dùng để chỉ hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, cùng với ít nhất là một chất mang dược dụng, ở dạng thích hợp để dùng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "chất mang dược dụng" dùng để chỉ chất hữu dụng trong việc điều chế hoặc sử dụng dược phẩm và bao gồm, ví dụ như, chất pha loãng, dung môi, môi trường phân tán, chất hoạt động bề mặt, chất chống oxy hóa, chất

bảo quản, chất đẳng trương, chất đệm, chất nhũ tương hóa, chất làm chậm hấp thụ, muối, chất làm ổn định thuốc, chất gắn kết, tá dược, chất làm phân tán, chất làm trơn, chất làm ẩm, chất tạo ngọt, chất tạo hương vị, thuốc nhuộm thích hợp, và dạng kết hợp của chúng, như đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực (xem, ví dụ như, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Ed. Pharmaceutical Press, 2013, pp. 1049-1070).

Thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" của hợp chất theo sáng chế dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà sẽ gây ra đáp ứng sinh học hoặc y học của đối tượng, ví dụ như, làm giảm hoặc ức chế enzym hoặc hoạt tính protein, hoặc cải thiện các triệu chứng, làm thuyên giảm tình trạng bệnh, làm chậm hoặc trì hoãn sự tiến triển bệnh, hoặc ngăn ngừa bệnh, v.v.. Theo một phương án không làm giới hạn sáng chế, thuật ngữ "lượng hữu hiệu để điều trị" dùng để chỉ lượng của hợp chất theo sáng chế mà, khi dùng cho đối tượng, hữu hiệu để (1) ít nhất là làm thuyên giảm, ức chế, ngăn ngừa và/hoặc cải thiện một phần tình trạng bệnh (i) qua trung gian KARS, hoặc (ii) bệnh nhạy cảm với sự ức chế KARS, hoặc (iii) đặc trưng bởi hoạt tính (bình thường hoặc bất thường) của KARS; hoặc (2) làm giảm hoặc ức chế bệnh nhạy cảm với sự ức chế KARS. Sáng chế còn đề xuất phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh và/hoặc rối loạn liên quan đến sự biểu hiện AKR1C3 cao hoặc sự nhạy cảm đối với sự ức chế KARS, bao gồm bước dùng cho đối tượng cần chúng lượng hữu hiệu của chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "đối tượng" dùng để chỉ động vật linh trưởng ví dụ như con người (nam hoặc nữ), khỉ, chó, thỏ, chuột lang, lợn, chuột cống và chuột nhắt. Theo các phương án nhất định, đối tượng là động vật linh trưởng. Theo phương án khác nữa, đối tượng là người.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ức chế", "sự ức chế" hoặc "việc ức chế" dùng để chỉ sự giảm đi hoặc sự kìm hãm của tình trạng, triệu chứng, hoặc rối loạn, hoặc bệnh nhất định, hoặc sự giảm đáng kể của hoạt tính cơ sở của hoạt tính hoặc quy trình sinh học.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "điều trị", "việc điều trị", hoặc "sự điều trị" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ việc làm nhẹ bớt hoặc cải thiện bệnh hoặc rối loạn (tức là, làm chậm hoặc ngăn chặn sự phát triển của bệnh hoặc ít nhất là một trong các

triệu chứng lâm sàng của chúng); hoặc làm nhẹ bớt hoặc cải thiện ít nhất là một thông số vật lý hoặc chỉ thị sinh học kết hợp với bệnh hoặc rối loạn, bao gồm các thông số vật lý hoặc chỉ thị sinh học mà có thể không nhận thấy đối với bệnh nhân.

Như dùng trong bản mô tả này, thuật ngữ "ngăn ngừa", "việc ngăn ngừa", hoặc "sự ngăn ngừa" bệnh hoặc rối loạn bất kỳ dùng để chỉ sự điều trị phòng ngừa của bệnh hoặc rối loạn; hoặc trì hoãn sự khởi phát hoặc sự tiến triển của bệnh hoặc rối loạn.

Như dùng trong bản mô tả này, đối tượng "cần" sự điều trị nếu đối tượng này hưởng lợi về mặt sinh học, về mặt y học, hoặc về chất lượng cuộc sống từ việc điều trị này.

Như dùng trong bản mô tả này, các thuật ngữ chỉ số ít và các thuật ngữ tương tự dùng trong ngữ cảnh của sáng chế (đặc biệt là trong ngữ cảnh của yêu cầu bảo hộ) cần được hiểu là bao hàm cả nghĩa số ít và nghĩa số nhiều trừ khi được chỉ ra là có nghĩa khác trong bản mô tả này hoặc mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh.

Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, "chẳng hạn như") được đề xuất trong bản mô tả này, chỉ nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách khác.

Nguyên tử bất đối xứng bất kỳ (ví dụ như, cacbon hoặc nguyên tử tương tự) của (các) hợp chất theo sáng chế có thể có mặt ở cấu hình được làm giàu triệt quang hoặc đồng phân đối ảnh, ví dụ như cấu hình (R), (S) hoặc (R,S). Theo các phương án nhất định, mỗi nguyên tử bất đối xứng có độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 50 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 60 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 70 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 80 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 90 %, độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 95 %, hoặc độ dôi đồng phân đối ảnh ít nhất là 99 % trong cấu hình (R) hoặc (S). Các phần tử thể tại các nguyên tử có liên kết đôi chưa no có thể, nếu được, có mặt ở dạng cis (Z) hoặc trans (E).

Theo đó, như được sử dụng ở đây hợp chất theo sáng chế có thể dưới dạng của bất kỳ trong số các chất đồng phân lập thể, các chất đồng phân quay, các chất đồng phân atrop, các chất hỗn biến có thể hoặc các hỗn hợp của chúng, ví dụ như, dưới dạng các chất đồng phân lập thể gần như tinh khiết về mặt hình học (cis hoặc trans), các đồng phân không

đối quang, các chất đồng phân quang học (các antipode), các chất triệt quang, hoặc các hỗn hợp của chúng.

Hỗn hợp thu được bất kỳ của các chất đồng phân lập thể có thể được phân tách trên cơ sở sự khác biệt hóa lý của các thành phần cấu thành, thành các chất đồng phân quang học hoặc hình học tinh khiết hoặc về cơ bản tinh khiết, chất đồng phân không đối quang, chất triệt quang, ví dụ như, bằng sắc ký và/hoặc sự kết tinh hóa phân đoạn.

Chất triệt quang thu được bất kỳ của sản phẩm cuối cùng hoặc các hợp chất trung gian có thể được phân giải thành đồng phân đối ảnh bằng phương pháp đã biết, ví dụ như, bằng cách phân tách muối đồng phân không đối quang của chúng, thu được với axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học, và giải phóng hợp chất axit hoặc bazơ có hoạt tính quang học. Cụ thể là, do đó hợp chất bazơ có thể được sử dụng để phân giải hợp chất theo sáng chế thành các chất tương phản quang học của chúng, ví dụ như, bằng tinh thể hóa phân đoạn của muối được tạo thành với axit có hoạt tính quang học, ví dụ như, axit tartaric, axit dibenzoyl tartaric, axit diacetyl tartaric, axit di-O,O'-p-toluoyl tartaric, axit mandelic, axit malic, hoặc axit camphor-10-sulfonic. Các sản phẩm triệt quang có thể cũng được phân giải bởi phép sắc ký đối xứng, ví dụ, phép sắc ký lỏng hiệu quả cao (HPLC) sử dụng chất hấp thụ đối xứng.

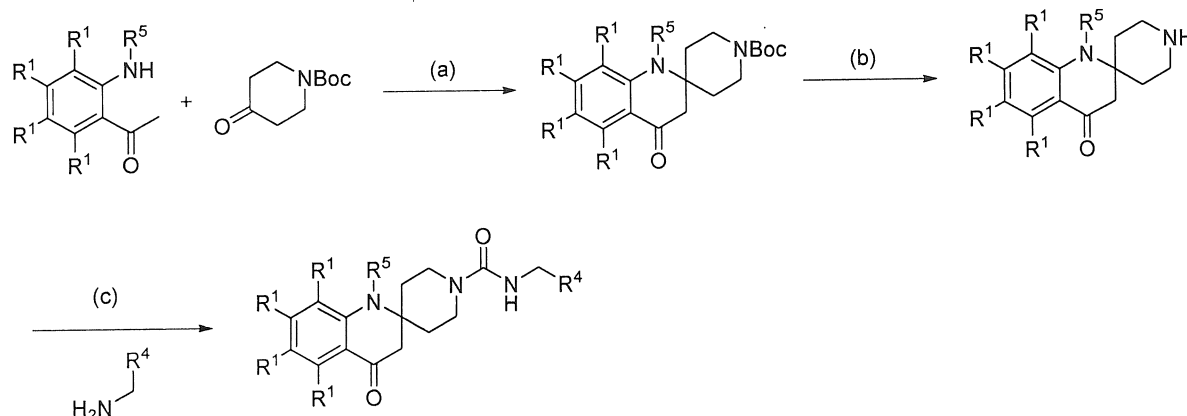
PHƯƠNG PHÁP TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT THEO SÁNG CHẾ

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo định nghĩa về hợp chất có công thức (I), bằng các con đường được mô tả trong các Sơ đồ hoặc các Ví dụ sau đây. Tất cả các phương pháp được mô tả trong bản mô tả này có thể được thực hiện theo thứ tự thích hợp bất kỳ trừ khi được biểu thị theo cách khác trong bản mô tả này hoặc theo cách khác mâu thuẫn một cách rõ ràng bởi ngữ cảnh. Việc sử dụng ví dụ bất kỳ và tất cả các ví dụ, hoặc ngôn ngữ ví dụ (ví dụ, “chẳng hạn như”) được đề xuất trong bản mô tả này, chỉ nhằm minh họa tốt hơn cho sáng chế và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được yêu cầu bảo hộ theo cách khác.

Trong các phương pháp chung nêu trên, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, được định nghĩa như ở trên, hoặc được giới hạn ở các ký hiệu trong các sơ đồ. Trừ khi được chỉ ra là khác, các nguyên liệu ban đầu là có bán sẵn hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết.

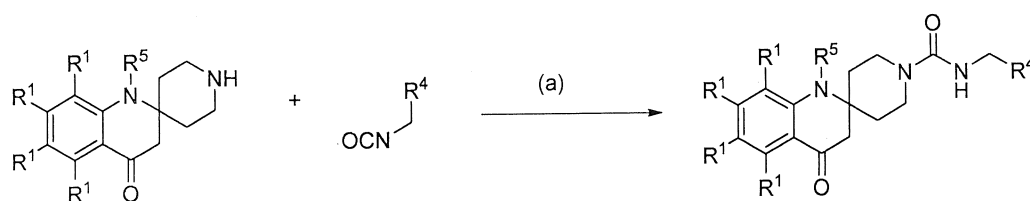
Sơ đồ tổng hợp chung

Sơ đồ 1



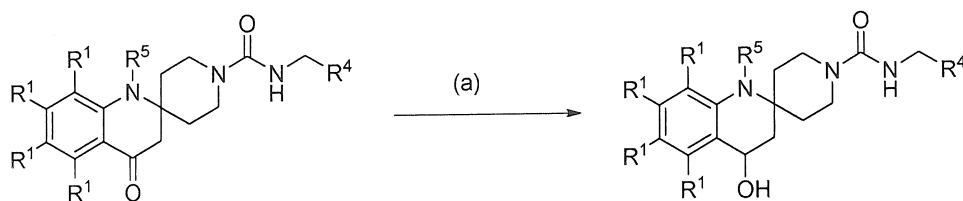
Bước (a) gồm phản ứng ngưng tụ của anilin được thế và N-Boc-4-oxopiperidin trong sự có mặt của pyrolidin trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMSO ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như 140 °C. Bước (b) gồm việc loại bỏ nhóm bảo vệ N chẳng hạn như nhóm Boc và PMB bằng cách sử dụng các chất phản ứng chẳng hạn như TFA trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DCM ở nhiệt độ trong phòng. Bước (c) gồm sự tạo thành của ure với amin bậc một bằng cách sử dụng các chất phản ứng chẳng hạn như CDI hoặc triphosgen trong dung môi thích hợp chẳng hạn như DMF và MeCN và bazơ chẳng hạn như bazơ Hunig ở nhiệt độ trong phòng. Một cách tùy ý, sau bước (c), các phần tử thế của nhóm R⁴ có thể được tiến đổi thêm thành các phần tử thế mới bằng phương pháp chẳng hạn như sự amin hóa khử, sự alkyl hóa, sự sulfonyl hóa, sự phosphoryl hóa, sự khử bảo vệ O, sự thủy phân este, và sự amit hóa.

Sơ đồ 2



Bước (a) gồm phản ứng của hợp chất spiro-piperidin và isoxyanat đã được thế trong dung môi thích hợp chẳng hạn như THF ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như nhiệt độ trong phòng.

Sơ đồ 3



Bước (a) gồm phản ứng để khử keton thành rượu tương ứng bằng cách sử dụng chất phản ứng thích hợp chẳng hạn như natri bohydrua và trong dung môi thích hợp chẳng hạn như etanol ở nhiệt độ thích hợp chẳng hạn như nhiệt độ trong phòng. Trong một số trường hợp, các chất đồng phân đối ảnh của rượu được tách bằng sắc ký bằng cách sử dụng cột bất đối xứng.

Hợp chất theo phương án này hữu dụng trong việc điều chế hợp chất theo sáng chế, ví dụ như, hợp chất có các công thức từ (I) đến (IV), hoặc muối dược dụng của chúng.

Sáng chế còn bao gồm biến thể bất kỳ của các quy trình này, trong đó sản phẩm trung gian có thể thu được ở giai đoạn bất kỳ của chúng được sử dụng làm nguyên liệu bắt đầu và các bước còn lại được thực hiện, hoặc trong đó nguyên liệu bắt đầu được tạo thành in situ trong điều kiện phản ứng, hoặc trong đó các thành phần phản ứng được sử dụng ở dạng muối của chúng hoặc nguyên liệu tinh khiết về mặt quang học. Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian cũng có thể được chuyển đổi thành nhau theo các phương pháp thường là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất dược phẩm bao gồm hợp chất theo sáng chế, hoặc muối dược dụng của chúng, và chất mang dược dụng. Theo phương án khác nữa, dược phẩm bao gồm ít nhất là hai chất mang dược dụng, chẳng hạn như các chất mang được mô tả trong bản mô tả này. Dược phẩm này có thể được bào chế cho đường dùng cụ thể như dùng qua đường miệng, dùng ngoài đường tiêu hóa (ví dụ bằng cách tiêm, truyền, dùng qua da hoặc tại chỗ), và dùng qua trực tràng. Dùng tại chỗ cũng có thể là cung cấp bằng cách xông hoặc trong mũi. Dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế ở dạng rắn (bao gồm, nhưng không giới hạn ở, viên nang, viên nén, viên tròn, hạt, bột hoặc thuốc đạn), hoặc ở dạng lỏng (bao gồm, nhưng không bị giới hạn ở, dung dịch, huyền phù hoặc nhũ tương). Viên nén có thể được phủ màng hoặc được phủ tan trong ruột theo phương pháp đã biết trong lĩnh vực. Thường là, dược phẩm là viên nén hoặc viên nang gelatin bao gồm thành phần hoạt tính cùng với một hoặc nhiều chất sau đây:

- a) chất pha loãng, ví dụ, lactoza, dextroza, sucroza, manitol, sorbitol, xenluloza và/hoặc glyxin;
- b) chất làm trơn, ví dụ, silic dioxit, đá talc, axit stearic, muối magie hoặc canxi của nó và/hoặc polyetylenglycol; cũng như đối với viên nén
- c) chất gắn kết, ví dụ, magie nhôm silicat, bột nhão tinh bột, gelatin, tragacan, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza và/hoặc polyvinylpyrrolidon; nếu muốn
- d) chất phân rã, ví dụ như, tinh bột, aga, axit alginic hoặc muối natri của nó, hoặc hỗn hợp sủi; và
- e) chất hấp thụ, chất màu, hương vị và chất làm ngọt.

PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG CỦA SÁNG CHẾ

Hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (III) ở dạng tự do hoặc ở dạng muối được dùng, thể hiện các tính chất dược lý có giá trị, ví dụ như tính chất điều biến IL-17, ví dụ như được chỉ ra trong các thử nghiệm in vitro như nêu trong phần tiếp theo, và do đó được chỉ định để trị liệu hoặc để sử dụng làm hóa chất nghiên cứu, ví dụ làm hợp chất công cụ.

Hợp chất theo sáng chế có thể hữu dụng trong việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh ung thư, trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng thiến (CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), và hội chứng loạn sản tủy (MDS).

Do đó, khía cạnh khác là, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức (I), (II), hoặc (III), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo các phương án từ 1 đến 9e), hoặc muối được dùng của chúng, trong trị liệu. Theo phương án khác, việc trị liệu được chọn từ bệnh, mà có thể được điều trị bằng chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ bệnh ung thư, cụ thể là trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và

cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc (CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), và hội chứng loạn sản tủy (MDS).

Do đó, khía cạnh khác là, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (III), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 9e), hoặc muối được dùng của chúng, để sử dụng trong trị liệu. Theo phương án khác, việc trị liệu được chọn từ bệnh mà có thể được điều trị bằng chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ bệnh ung thư, cụ thể là trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc (CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), và hội chứng loạn sản tủy (MDS).

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh mà được điều trị bằng chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 bao gồm việc dùng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dùng của chúng. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ bệnh ung thư, cụ thể là trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng thuốc (CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), và hội chứng loạn sản tủy (MDS).

Do đó, khía cạnh khác là, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5,

hoặc muối được dụng của chúng, để sản xuất thuốc. Theo phương án khác, thuốc này là để điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh, mà có thể được điều trị bằng chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3. Theo phương án khác, bệnh được chọn từ danh sách nêu trên, thích hợp là từ bệnh ung thư cụ thể là trong đó bệnh ung thư được chọn từ bệnh ung thư phổi tế bào không nhỏ (NSCLC), bệnh ung thư gan, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư vú, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư kết trực tràng, bệnh ung thư thận, u melanin, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư tuyến tiền liệt kháng thiên (CRPC), bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính tế bào T (T-ALL), bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính (AML), và hội chứng loạn sản tủy (MDS).

Dược phẩm hoặc dạng kết hợp theo sáng chế có thể ở dạng liều đơn vị có khoảng 1 - 1000 mg (các) thành phần hoạt tính cho đối tượng nặng khoảng 50 - 70 kg, hoặc khoảng 1 - 500 mg hoặc khoảng 1 - 250 mg hoặc khoảng 1 - 150 mg hoặc khoảng 0,5 - 100 mg, hoặc khoảng 1 - 50 mg của các thành phần hoạt tính. Liều lượng hữu hiệu để điều trị của hợp chất, dược phẩm, hoặc dạng kết hợp của chúng, phụ thuộc vào loài của đối tượng, khối lượng cơ thể, tuổi và tình trạng bệnh cụ thể, rối loạn hoặc bệnh hoặc mức độ nghiêm trọng của chúng cần được điều trị. Một bác sĩ, bác sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ thú y có kỹ năng bình thường có thể dễ dàng xác định lượng hiệu quả của mỗi trong số các thành phần hoạt tính cần thiết để ngăn ngừa, điều trị hoặc ức chế tiến triển của rối loạn hoặc bệnh.

Tính chất liều lượng chỉ ra ở trên có thể chứng minh được bằng cách sử dụng các thử nghiệm in vitro và in vivo bằng cách sử dụng thuận lợi là động vật có vú, ví dụ như, chuột nhắt, chuột cống, chó, khỉ hoặc cơ quan, mô và chế phẩm được phân lập của chúng. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng in vitro ở dạng dung dịch, ví dụ như, dung dịch trong nước, và in vivo trong ruột, ngoài đường tiêu hóa, thuận lợi là trong tĩnh mạch, ví dụ như, dưới dạng huyền phù hoặc trong dung dịch trong nước. Liều lượng in vitro có thể nằm trong khoảng nồng độ từ khoảng 10^{-3} mol đến 10^{-9} mol. Lượng hữu hiệu để điều trị in vivo tùy thuộc vào đường dùng, có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 - 500 mg/kg, hoặc trong khoảng từ khoảng 1 - 100 mg/kg.

SẢN PHẨM KẾT HỢP VÀ LIỆU PHÁP KẾT HỢP THEO SÁNG CHẾ

"Dạng kết hợp" là để chỉ hoặc dạng kết hợp cố định ở dạng đơn vị liều lượng, hoặc việc dùng kết hợp trong đó hợp chất này của sáng chế và đối tác kết hợp (ví dụ thuốc khác như được giải thích dưới đây, cũng được gọi là "tác nhân trị liệu" hoặc "đồng chất") có thể được dùng cùng lúc hoặc một cách tách biệt trong các khoảng thời gian, cụ thể là trong đó các khoảng thời gian này cho phép rằng các đối tác kết hợp thể hiện sự hợp tác, ví dụ tác dụng hiệp đồng. Các thành phần đơn lẻ có thể được đóng gói trong bộ kit hoặc riêng biệt. Một hoặc cả hai thành phần (ví dụ chất bột hoặc chất lỏng) có thể được hoàn nguyên hoặc pha loãng thành liều lượng mong muốn trước khi dùng. Các thuật ngữ "việc dùng cùng nhau" hoặc "việc dùng kết hợp" hoặc dạng tương tự như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là bao hàm việc dùng của đối tác kết hợp được chọn cho đối tượng đơn lẻ cần chúng (ví dụ như bệnh nhân), và được dự định là bao gồm phác đồ điều trị trong đó các tác nhân này không nhất thiết là được dùng bằng cùng đường dùng hoặc cùng lúc. Thuật ngữ "dạng kết hợp được phẩm" như dùng trong bản mô tả này có nghĩa là sản phẩm mà bắt nguồn từ việc trộn hoặc kết hợp nhiều hơn một tác nhân trị liệu và bao gồm cả dạng kết hợp cố định và không cố định của các tác nhân trị liệu. Thuật ngữ "dạng kết hợp cố định" có nghĩa là các tác nhân trị liệu, ví dụ như hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp, đều được dùng cho bệnh nhân một cách đồng thời ở dạng thực thể hoặc liều lượng đơn lẻ. Thuật ngữ "dạng kết hợp không cố định" có nghĩa là các tác nhân trị liệu, ví dụ, hợp chất theo sáng chế và đối tác kết hợp, cả hai được dùng cho bệnh nhân dưới dạng các thực thể riêng biệt đồng thời, cùng lúc hoặc lần lượt mà không có giới hạn thời gian cụ thể, trong đó việc dùng này tạo ra mức hiệu quả trị liệu của hai hợp chất trong cơ thể của bệnh nhân. Điều sau cũng áp dụng cho liệu pháp hỗn hợp, ví dụ như dùng ba hoặc hơn ba tác nhân trị liệu.

Thuật ngữ "được phẩm kết hợp" như dùng trong bản mô tả này dùng để chỉ dạng kết hợp cố định trong một dạng đơn vị liều lượng, hoặc dạng kết hợp không cố định hoặc bộ kit gồm các phần để dùng kết hợp trong đó hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu có thể được dùng một cách độc lập cùng lúc hoặc riêng rẽ cách nhau một khoảng thời gian, cụ thể trong đó khoảng cách thời gian này cho phép mà các đối tác kết hợp thể hiện tác dụng hợp tác, ví dụ, tác dụng hiệp đồng.

Thuật ngữ "trị liệu kết hợp" dùng để chỉ việc dùng hai hoặc hơn hai tác nhân trị liệu để điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong sáng chế. Việc dùng này bao hàm

việc dùng cùng nhau của các tác nhân trị liệu theo phương thức về cơ bản đồng thời, chẳng hạn như trong viên nang đơn lẻ có tỉ lệ cố định của các thành phần hoạt tính. Theo cách khác, việc dùng này bao hàm việc dùng cùng nhau trong nhiều vật chứa, hoặc trong các vật chứa riêng rẽ (ví dụ, viên nang, bột, và dịch lỏng) đối với mỗi thành phần hoạt tính. Bột và/hoặc dịch lỏng có thể được hoàn nguyên hoặc được pha loãng đến liều lượng mong muốn trước khi dùng. Ngoài ra, việc dùng này cũng bao hàm việc dùng mỗi loại tác nhân trị liệu theo phương thức tuần tự, vào thời gian gần như cùng nhau hoặc vào các thời gian khác nhau. Trong mỗi trường hợp, phác đồ điều trị sẽ mang lại các tác dụng có lợi của dạng kết hợp thuốc trong việc điều trị tình trạng bệnh hoặc rối loạn được mô tả trong bản mô tả này.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng đồng thời với, hoặc trước, hoặc sau, một hoặc nhiều tác nhân trị liệu khác. Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng riêng rẽ, theo cùng đường dùng hoặc đường dùng khác nhau, hoặc cùng nhau trong cùng một dược phẩm với các chất khác. Tác nhân trị liệu là, ví dụ như, hợp chất hóa học, peptit, kháng thể, mảnh kháng thể hoặc axit nucleic, mà có hoạt tính trị liệu hoặc tăng cường hoạt tính trị liệu khi dùng cho bệnh nhân kết hợp với hợp chất theo sáng chế.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất sản phẩm bao gồm hợp chất có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, và ít nhất là một tác nhân trị liệu khác dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong trị liệu.

Theo một phương án, việc trị liệu là việc điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3. Sản phẩm được cung cấp dưới dạng chế phẩm kết hợp bao gồm hợp phần bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của chúng, và (các) tác nhân trị liệu khác cùng nhau trong cùng một dược phẩm, hoặc hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của chúng, và (các) tác nhân trị liệu khác ở dạng riêng rẽ, ví dụ như ở dạng bộ kit.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án

từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, và (các) tác nhân trị liệu khác. Tùy ý, được phẩm kết hợp này có thể bao gồm chất mang được dụng, như được mô tả ở trên.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất bộ kit bao gồm hai hoặc nhiều được phẩm riêng rẽ, ít nhất là một trong số chúng chứa hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng. Theo một phương án, bộ kit này bao gồm các phương tiện để giữ riêng rẽ được phẩm này, như vật chứa, chai được chia nhỏ, hoặc gói lá kim loại được chia nhỏ. Ví dụ về bộ kit này là gói phòng, như thường được sử dụng để đóng gói viên nén, viên nang và dạng tương tự.

Bộ kit theo sáng chế có thể được sử dụng để dùng các dạng liều lượng khác nhau, ví dụ, đường miệng và ngoài đường tiêu hóa, để dùng được phẩm riêng rẽ ở các khoảng cách liều lượng khác nhau, hoặc để chuẩn độ được phẩm riêng rẽ đối với nhau. Để hỗ trợ cho sự tuân thủ, kit theo sáng chế thường bao gồm hướng dẫn sử dụng.

Trong liệu pháp kết hợp theo sáng chế, hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác có thể được sản xuất và/hoặc được bào chế bởi cùng nhà sản xuất hoặc các nhà sản xuất khác nhau. Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác có thể được kết hợp cùng nhau trong liệu pháp kết hợp: (i) trước khi phát hành sản phẩm kết hợp tới các bác sĩ (ví dụ trong trường hợp kit bao gồm hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác); (ii) bởi chính bác sĩ (hoặc dưới sự hướng dẫn của bác sĩ) một khoảng thời gian ngắn trước khi dùng; (iii) trong chính bệnh nhân, ví dụ trong quá trình dùng tuần tự của hợp chất theo sáng chế và tác nhân trị liệu khác.

Theo đó, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, trong đó thuốc được điều chế để dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng tác nhân trị liệu khác để điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 trong đó thuốc được dùng với hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, trong đó hợp chất này có công thức (I), (II), (III), hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, được điều chế để dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất tác nhân trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, trong đó tác nhân trị liệu khác được điều chế để dùng với hợp chất có công thức (I), (II), (III), hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có công thức (I), (II), (III), hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, để sử dụng trong phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, trong đó hợp chất này có công thức (I), (II), (III), hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, được dùng với tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất tác nhân trị liệu khác để sử dụng trong phương pháp điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, trong đó tác nhân trị liệu khác được dùng với hợp chất có công thức (I), (II), (III), hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng.

Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng hợp chất có công thức bất kỳ trong số các công thức từ (I) đến (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng, để điều trị, hoặc ngăn ngừa bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian AKR1C3, trong đó bệnh nhân đã được điều trị từ trước (ví dụ như trong vòng 24 giờ) bằng tác nhân trị liệu khác. Sáng chế còn đề xuất việc sử dụng tác nhân trị liệu khác để

điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh qua trung gian chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3, trong đó bệnh nhân đã được điều trị từ trước (ví dụ như trong vòng 24 giờ) bằng hợp chất có công thức (I), (II), (III) hoặc (IV), hoặc hợp chất theo phương án bất kỳ trong số các phương án nêu trên (tức là theo phương án bất kỳ trong số các phương án từ 1 đến 5, hoặc muối được dụng của chúng).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Ví dụ minh họa cho sáng chế

Sáng chế được minh họa thêm bằng các ví dụ và sơ đồ tổng hợp, mà không được hiểu là làm giới hạn sáng chế trong phạm vi hoặc tinh thần của các quy trình cụ thể được mô tả ở đây. Cần hiểu rằng các ví dụ được nêu để minh họa các phương án nhất định và không làm giới hạn phạm vi của sáng chế được dự định bởi nó. Cần hiểu thêm rằng có thể có các phương sách đối với các phương án, sự cải biến, và dạng tương đương của chúng mà có thể gợi ý chúng cho người có trình độ trung bình trong lĩnh vực mà không nằm ngoài tinh thần của sáng chế và/hoặc phạm vi của các yêu cầu bảo hộ kèm theo.

Hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực tổng hợp hữu cơ. Trong tất cả các phương pháp cần hiểu rằng nhóm bảo vệ đối với nhóm nhạy cảm hoặc phản ứng có thể được sử dụng khi cần theo nguyên lý chung của hóa học. Nhóm bảo vệ được thao tác theo phương pháp tiêu chuẩn của sự tổng hợp hữu cơ (T. W. Green and P. G. M. Wuts (2014) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons). Các nhóm này được loại bỏ ở giai đoạn thuận tiện của sự tổng hợp hợp chất bằng cách sử dụng phương pháp mà dễ dàng hiểu rõ đối với người có trình độ trung bình trong lĩnh vực. Trừ khi có chỉ dẫn khác, chất phản ứng và dung môi được sử dụng như nhận được từ các nhà cung cấp thương mại.

Tên hóa học được tạo ra bằng cách sử dụng ChemBioDraw Ultra từ CambridgeSoft.

Nhiệt độ được nêu theo độ Celsius. Như dùng trong bản mô tả này, trừ khi có chỉ dẫn khác, thuật ngữ "nhiệt độ trong phòng" hoặc "nhiệt độ môi trường" có nghĩa là nhiệt độ nằm trong khoảng từ 15°C đến 30°C, chẳng hạn như từ 20°C đến 30°C, chẳng hạn như từ 20°C đến 25°C. Nếu không được đề cập là có nghĩa khác, tất cả sự làm bay hơi được thực hiện dưới áp suất giảm, thường là trong khoảng từ khoảng 15 mm Hg đến 100 mm Hg (= 20 - 133 mbar). Cấu trúc của sản phẩm cuối cùng, các hợp chất trung gian và nguyên liệu bắt đầu được xác nhận bằng các phương pháp phân tích tiêu chuẩn, ví dụ

như, vi phân tích và đặc điểm quang phổ, ví dụ như, MS, IR, NMR. Các từ viết tắt được sử dụng là các từ thông thường trong lĩnh vực.

Các chữ viết tắt

Ac	axetyl
ACN	axetonitril
AIBN	azobisisobutyronitril
app	biểu kiến
ATP	adenosin 5'-triphosphat
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl triệt quang
BOC	butyl carboxy bậc bốn
br	rộng
BSA	albumin huyết thanh bò
Bu	butyl
Cbz	carbobenzyloxy
CDI	carbonyldiimidazol
d	mức đôi
DAST	diethylamino lưu huỳnh triflorua
dd	mức đôi của mức đôi
ddd	mức đôi của mức đôi của mức đôi
DCE	dicloetan
DCM	diclometan
DDQ	2,3-Diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon
DIPEA	diisopropyletylamin
DMA	dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DME	1,4-dimetoxyetan

DMF	N,N-dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit
dppf	1,1-Bis(diphenylphosphino)feroxen
dt	mức đôi của mức ba
EDTA	axit etylendiamin tetraaxetic
ESI	ion hóa phun điện tử
Et	etyl
EtOAc	etyl axetat
h	giờ
HATU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium 3-oxid hexaflophosphat
HBTU	1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H- benzotriazoliumhexaflophosphat(1-) 3-oxit
HOBt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol
HPLC	sắc ký lỏng cao áp
HRMS	phép đo phổ khối độ phân giải cao
LAH	lithi nhôm hydrua
LCMS	sắc ký lỏng và quang phổ khối
LHMDS	lithi hexametyldisilazit
MeCN	axetonitril
MeOH	metanol
MHz	mega héc
MTBE	metyl t-butyl ete
MS	phép đo phổ khối
m	mức bội
mg	mili gam

min	phút
ml	mili lít
mmol	milimol
m/z	tỉ lệ khối lượng với điện tích
NBS	N-bromosuccinimit
NCS	N-closuccinimit
NMR	cộng hưởng từ nhân
P	para
$\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$	phức hợp 1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen-paladi(II)diclorua diclometan
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	paladi(II) axetat
Pd/C	paladi trên cacbon
Ph	phenyl
PMB	para-metoxybenzyl
ppm	phần triệu
PyBOP	benzotriazol-1-yloxytripyrrolidinophosphoni hexaflophosphat
Q	mức bốn
rac	triệt quang
RBF	bình thốt cổ đáy tròn
Rt	thời gian lưu
RT	nhiệt độ trong phòng
s	mức đơn
sat.	bão hòa
SCX	Cột hấp thụ trao đổi cation mạnh
SEM	[2-(trimetylsilyl)etoxy]metyl
SFC	sắc ký lỏng siêu tới hạn

t	mức ba
TBAF	tetrabutylamoni florua
TBDMS	t-butylđimetylsilyl
TBDPS	t-butylđiphenylsilyl
TBME	metyl tert-butyl ete
tBu	butyl bậc ba
td	mức ba của mức đôi
tdt	mức ba của mức đôi của mức ba
TEA	trietylamin
tert	bậc ba
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TLC	sắc ký lớp mỏng
TMS	trimetylsilyl
Tris·HCl	aminotris(hydroxymetyl)metan hydroclorua

CHI TIẾT VỀ SỰ PHÂN TÍCH

Trang thiết bị

Phương Pháp LCMS Dùng Trong Việc Xác Định Đặc Điểm Của Các Ví Dụ

Dữ liệu LCMS được ghi nhận bằng cách sử dụng hệ thống Agilent 1100 HPLC với Waters Micromass ZQ, hoặc Waters ACQUITY UPLC với bộ phát hiện Waters SQ hoặc với bộ phát hiện Waters 25 ACQUITY Qda. Phương pháp dùng để thu lấy tất cả dữ liệu LCMS được mô tả dưới đây.

Phương pháp LCMS 1

Cột	Sunfire C18 3,0x30 mm, 3,5 µm
Nhiệt Độ Cột	40 °C
Chất Rửa Giải	A: H ₂ O chứa TFA 0,05%, B: MeCN

Tốc độ dòng chảy	2,0 ml/phút
Gradient	từ 5% đến 95% B trong 1,7 phút, 0,3 phút 95% B
Phương pháp LCMS 2	
Cột	XBridge C18 3,0x30 mm, 3,5 µm
Nhiệt Độ Cột	40 °C
Chất Rửa Giải	A: H ₂ O + amoni hydroxit 5 mM, B: MeCN
Tốc độ dòng chảy	2,0 ml/phút
Gradient	từ 5% đến 95% B trong 1,7 phút, 0,3 min 95% B
Phương pháp LCMS 3	
Cột	AcQuity UPLC BEH C18 2,1x30 mm, 1,7 µm
Nhiệt Độ Cột	50 °C
Chất Rửa Giải	A: axit formic 0,1% trong nước, B: axit formic 0,1% trong MeCN
Tốc độ dòng chảy	1,0 ml/phút
Gradient	từ 2% đến 98% B trong 1,5 phút, 0,3 phút 98% B
Phương pháp LCMS 4	
Cột	AcQuity UPLC BEH C18 2,1x50 mm, 1,7 µm
Nhiệt Độ Cột	50 °C
Chất Rửa Giải	A: NH ₄ OH 5 mM trong nước, B: NH ₄ OH 5 mM trong MeCN
Tốc độ dòng chảy	1,0 ml/phút
Gradient	từ 2% đến 98% B trong 1,5 phút, 0,3 phút 98% B
Phương pháp LCMS 5	
Cột	AcQuity UPLC BEH C18 2,1x30 mm, 1,7 µm
Nhiệt Độ Cột	50 °C

Chất Rửa Giải	A: axit formic 0,1% trong nước, B: axit formic 0,1% trong MeCN
Tốc độ dòng chảy	1,0 ml/phút
Gradient	từ 40% đến 98% B trong 1,4 phút, 0,65 phút 98% B
Phương pháp LCMS 6	
Cột	AcQuity UPLC BEH C18 2,1x30 mm, 1,7 µm
Nhiệt Độ Cột	50 °C
Chất Rửa Giải	A: NH ₄ OH 5 mM trong nước, B: NH ₄ OH 5 mM trong MeCN
Tốc độ dòng chảy	1,0 ml/phút
Gradient	từ 1% đến 30% B trong 1,2 phút, từ 30% đến 98% B trong 0,95 phút
Phương pháp LCMS 7	
Cột	Sunfire C18 3,0x30 mm, 3,5 µm
Nhiệt Độ Cột	40 °C
Chất Rửa Giải	A: H ₂ O chứa TFA 0,05%, B: MeCN
Tốc độ dòng chảy	2,0 ml/phút
Gradient	từ 40% đến 85% B trong 1,7 phút, 0,3 phút 95% B
Phương pháp LCMS 8	
Cột	XBridge C18 3,0x30 mm, 3,5 µm
Nhiệt Độ Cột	40 °C
Chất Rửa Giải	A: H ₂ O + amoni hydroxit 5 mM, B: MeCN
Tốc độ dòng chảy	2,0 ml/phút
Gradient	từ 1% đến 30% B trong 1,2 phút, từ 30% đến 95% B trong 0,65 phút, 0,15 phút 95% B

Phương pháp LCMS 9

Cột	Acquity HSS T3 1,8 μ m 2,1x50mm
Nhiệt độ cột	60 °C
Chất rửa giải	A: H ₂ O + axit amoni formic 0,05% + amoni axetat 3,75 mM, B: MeCN + axit formic 0,04%
Tốc độ dòng chảy	1,0 ml/phút
Gradient	từ 5% đến 98% B trong 1,4 phút

NMR dùng trong việc xác định đặc điểm của các ví dụ

Phổ ¹H NMR thu được với máy đo khối phổ nền tảng Bruker Fourier hoạt động ở các tần số như sau: ¹H NMR: 400 MHz (Bruker). Dữ liệu phổ được báo cáo ở định dạng: độ dịch chuyển hóa học (bội số, số lượng hydro). Độ dịch chuyển hóa học được xác định theo phần triệu trường thấp của nội chuẩn tetrametylsilan (δ đơn vị, tetrametylsilan = 0 phần triệu) và/hoặc tham chiếu đến các đỉnh dung môi, mà trong phổ ¹H NMR xuất hiện ở 2,50 phần triệu đối với CD₃SOCD₃, 3,31 phần triệu đối với CD₃OD, 1,94 đối với CD₃CN, 4,79 đối với D₂O, 5,32 đối với CD₂Cl₂, và 7,26 phần triệu đối với CDCl₃.

Phương pháp dùng trong việc tinh chế của các ví dụ

Thực hiện tinh chế hợp chất trung gian và sản phẩm cuối cùng thông qua sắc ký pha đảo, bình thường hoặc sắc ký lỏng siêu tới hạn (supercritical fluid chromatography - SFC). Sắc ký pha bình thường được thực hiện bằng cách sử dụng hộp SiO₂ đã đóng gói sẵn (ví dụ như, cột RediSep® Rf từ Teledyne Isco, Inc.) rửa giải bằng gradient của các hệ thống dung môi thích hợp (ví dụ như, heptan và etyl axetat; DCM và MeOH; hoặc trừ khi có chỉ dẫn khác). Thực hiện HPLC điều chế pha đảo bằng cách sử dụng phương pháp được mô tả dưới đây hoặc trừ khi có chỉ dẫn khác trong phần thí nghiệm:

- (1) Phương pháp cơ bản: Cột XBridge 5 μ m, NH₄OH 5 mM trong axetonitril và nước.
- (2) Phương pháp TFA: Cột Sunfire 5 μ m, TFA 0,1% trong axetonitril và nước.
- (3) Phương pháp axit formic: Cột XBridge 5 μ m; axit formic 0,1% trong axetonitril và nước.

Cả ba phương pháp HPLC nêu trên chạy gradien hội tụ từ % axetonitril bắt đầu đến % axetonitril kết thúc. Các điều kiện Bắt đầu và Kết thúc đối với mỗi gradien như sau: Phương pháp 0: 2-12% axetonitril; Phương pháp 1: 7,5-20% axetonitril; Phương pháp 2: 10-30% axetonitril; Phương pháp 3: 15-40% axetonitril; Phương pháp 4: 25-50% axetonitril; Phương pháp 5: 35-60% axetonitril; Phương pháp 6: 45-70% axetonitril; Phương pháp 7: 55-80% axetonitril; Phương pháp 8: 65-95% axetonitril; Phương pháp 9: 5-95% axetonitril; và Phương pháp 10: 10-90% axetonitril.

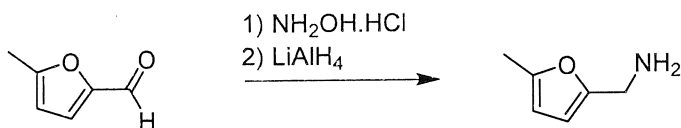
Sắc ký lỏng siêu tới hạn (SFC) được thực hiện bằng cách sử dụng các cột và gradien/pha động thay đổi (được xác định trong phần thí nghiệm với 'tên cột và pha động') tất cả với cùng các thông số tốc độ dòng chảy (80 g trong mỗi phút), sự thu gom được kích hoạt bằng khối lượng, nhiệt độ lò 40°C, áp suất ngược 120 bar.

SFC điều chế bất đối xứng được sử dụng để tách các chất đồng phân đối ảnh rượu, bằng cách sử dụng các điều kiện dưới đây.

Cột	AD-H 21x250mm
Nhiệt độ cột	40 °C
Chất rửa giải	etanol với NH ₄ OH 10mM
Tốc độ dòng chảy	80 ml/phút
Áp suất ngược	125 bar

TỔNG HỢP CÁC HỢP CHẤT TRUNG GIAN

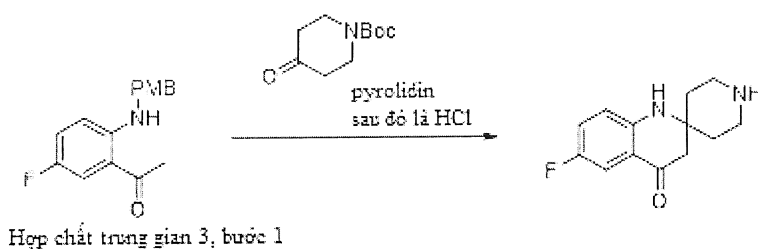
Hợp chất trung gian 1: (5-metylfuran-2-yl)metanamin



Khuấy dung dịch của 5-metyl-2-furaldehyt (1,5 g, 14 mmol), hydroxyamin.muối HCl (1,89 g, 27,2 mmol), và natri axetat (2,24 g, 27,2 mmol) trong MeOH (20 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Nguyên liệu bắt đầu được tiêu thụ, và quan sát thấy hai đỉnh mới ở tỉ lệ 1:1 (LCMS: m/z đối với sản phẩm không được quan sát thấy). Rót hỗn hợp này vào NaHCO₃ bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc (3x100 ml). Kết hợp dịch chiết hữu cơ kết hợp, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để tạo

ra hợp chất trung gian oxim (1,49 g) dưới dạng chất rắn màu trắng trong các đồng phân Z/E ~1:1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) (hai tập hợp tín hiệu) δ 11,66 (s, 1H), 11,07 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,08 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,26 (dt, J = 3,2, 0,9 Hz, 1H), 6,18 (dt, J = 3,2, 1,1 Hz, 1H), 2,30 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,29 (d, J = 1,0 Hz, 3H). Hấp thụ nó trong THF (10 ml) và bổ sung từng giọt vào dung dịch của LiAlH_4 (2M trong THF, 23,8 ml, 47,6 mmol) trong THF (20 ml) trong bể nước đá. Để cho hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Nguyên liệu bắt đầu được tiêu thụ, và quan sát thấy đỉnh mới ở tỉ lệ 1:1 (LCMS: m/z đối với sản phẩm không được quan sát thấy). Pha loãng hỗn hợp này bằng 200 ml DCM, dập tắt bằng cách bổ sung từ từ 2g natri sulfat decahydrat, và khuấy trong thời gian 10 phút. Bổ sung Na_2SO_4 khan dư để loại bỏ lượng nước vết. Lọc hỗn hợp qua Celite và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Sử dụng sản phẩm thô trực tiếp trong bước tiếp theo mà không tinh chế, và xác nhận sự nhận dạng của phân tử này làm dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 1).

Hợp chất trung gian 2: 6'-flo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on

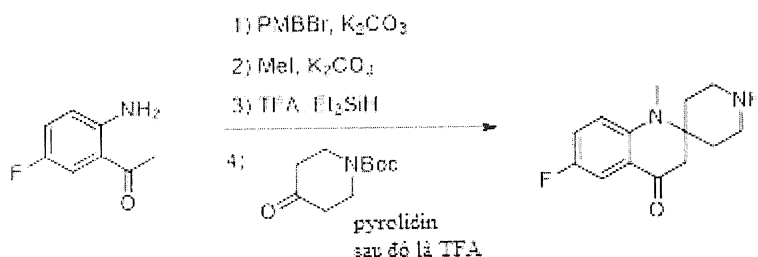


Bổ sung tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (467 mg, 2,34 mmol) và pyrrolidin (0,194 ml, 2,34 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(5-flo-2-((4-methoxybenzyl)amino)phenyl)ethan-1-on (thu được từ Hợp chất trung gian 3, bước 1) (320 mg, 1,17 mmol) trong MeOH (10 ml). Gia nhiệt phản ứng đến hồi lưu trong thời gian 15 giờ. Sau khi phân chia hỗn hợp giữa EtOAc và nước, làm khô các pha hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô. Sắc ký silicagel (heptan/EtOAc, từ 100/0 đến 70/30) thu được sản phẩm vòng spiro (tert-butyl 6'-flo-1'-(4-methoxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxylat) (350 mg), mà sau đó được hòa tan trong HCl (4M trong dioxan, 1,171 ml, 4,68 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Chất rắn màu vàng kết tủa và lọc để thu được hợp chất nêu ở đề mục (265 mg, hiệu suất 74 %) dưới dạng bột màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

7,24 (ddd, $J = 18,5, 9,2, 3,1$ Hz, 2H), 7,07 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 3,31 (d, $J = 11,1$ Hz, 2H), 3,09 (d, $J = 9,5$ Hz, 2H), 1,83 (ddt, $J = 20,3, 14,1, 7,5$ Hz, 4H).

Việc loại bỏ các nhóm PMB và Boc cũng có thể được thực hiện bằng TFA thay vì HCl bằng cách sử dụng phương pháp tương với hợp chất trung gian 3, bước 3.

Hợp chất trung gian 3: 6'-flo-1'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on



Bước 1: Điều chế 1-(5-flo-2-((4-metoxymethyl)amino)phenyl)ethan-1-on

Bổ sung 1-(2-amino-5-flophenyl)ethanon (1,5 g, 9,79 mmol) vào dung dịch của kali cacbonat (2,71 g, 19,59 mmol) trong DMF (6 ml). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ môi trường trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung từng giọt 1-(bromometyl)-4-metoxymetilen (2,166 g, 10,77 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 18 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước và chiết lớp nước bằng Et_2O (3x100 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và tinh chế bằng sắc ký silicagel (heptan/ $EtOAc$ = từ 100/0 đến 50/50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (501 mg, hiệu suất 18,72%) dưới dạng dầu màu vàng. 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 9,07 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,45 (dd, $J = 9,8, 3,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,09 (ddd, $J = 9,3, 7,7, 3,0$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,62 (dd, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H), 4,39 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,59 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế 1-(5-flo-2-((4-metoxymethyl)(metyl)amino)phenyl)ethan-1-on

Bổ sung MeI (286 ml, 457 mmol) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 1 (125 g, 457 mmol) và K_2CO_3 (190 g, 137 mmol) trong DMF (1 l). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ 75 °C trong thời gian 24 giờ trong bình phản ứng có vỏ gia nhiệt dung tích 4 l lắp với thiết bị ngưng lạnh được đặt ở nhiệt độ 5°C. Làm nguội bình phản ứng xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung thêm K_2CO_3 (190 g, 137 mmol) và MeI (200 g, 141 mmol). Gia nhiệt phản ứng lên 75 °C trong thời gian 24 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước (7 l) và chiết bằng MTBE (3x2 l). Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng LiCl trong nước 5%, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không.

Cho phần cặn thô đi qua nút silicagel, rửa giải bằng EtOAc. Thu gom dịch lọc và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (129 g, hiệu suất 83%) ở độ tinh khiết ~85%. LCMS: m/z 288,2 (M+H).

Bước 3: Điều chế 1-(5-flo-2-(metylamino)phenyl)ethan-1-on

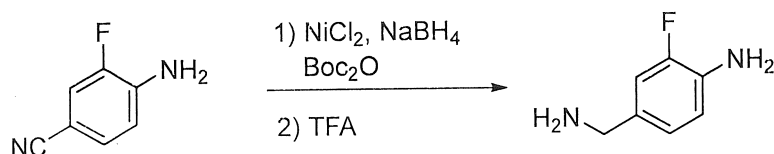
Bổ sung từ từ TFA (118 ml, 1526 mmol) vào hỗn hợp của sản phẩm trong bước 2 (129 g, 382 mmol) và triethylsilan (61,0 ml, 382 mmol) trong bình thót cổ đáy tròn dung tích 2 l. Lắp bình phản ứng với thiết bị ngưng lạnh được đặt ở 5 °C và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 70 °C trong thời gian 18 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Dập tắt TFA còn lại bằng cách sử dụng Na_2CO_3 trong nước 10% đến độ pH 10. Pha loãng thêm phản ứng bằng nước (2 l) và chuyển sang phễu tách dung tích 6 l. Chiết hỗn hợp bằng EtOAc (3x1 l). Kết hợp các chất hữu cơ, rửa bằng LiCl trong nước 5% (1 l), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tái dầu thô lên trên cột tái khô được đóng gói bằng tay và được tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/heptan, từ 20% đến 70%) bằng cách sử dụng cột 750g để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57,3 g, hiệu suất 81%) ở độ tinh khiết ~90% dưới dạng dầu màu da cam nhạt. LCMS: m/z 168,1 (M+H).

Bước 4: Tổng hợp 6'-flo-1'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on.

Bổ sung pyrrolidin (85 ml, 10 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 3 (57,3 g, 343 mmol) và tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (137 g, 685 mmol) trong DMSO (300 ml). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 140 °C trong thời gian 24 giờ bằng thiết bị ngưng lạnh được đặt ở nhiệt độ 5 °C. Rót hỗn hợp này vào 2 l nước và chiết bằng EtOAc (3x750 ml). Kết hợp các chất hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Sau đó tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan, 4:6) để tạo ra tert-butyl 6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxylat. LCMS: m/z 293,1 (M-tBu). Hòa tan nó trong DCM (300 ml) và bổ sung TFA (132 ml, 1714 mmol). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Sau đó pha loãng phần cặn trong DCM và dập tắt TFA còn lại bằng cách bổ sung từ từ K_2CO_3 trong nước 10% đến độ pH ~10. Chiết sản phẩm bằng DCM (2x750 ml). Kết hợp các chất hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng cách sử dụng nút silicagel, rửa giải bằng

MeOH/DCM (2:8) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 g, hiệu suất 50,2%) dưới dạng chất rắn màu nâu ở độ tinh khiết ~95%. LCMS: m/z 249,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 - 7,27 (m, 2H), 6,98 - 6,89 (m, 1H), 2,88 (s, 3H), 2,87 - 2,76 (m, 4H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 1,76 (td, $J = 12,5, 4,7$ Hz, 2H), 1,56 - 1,44 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 4: 4-(aminometyl)-2-floanilin



Bước 1: Điều chế N-Boc 4-(aminometyl)-2-floanilin

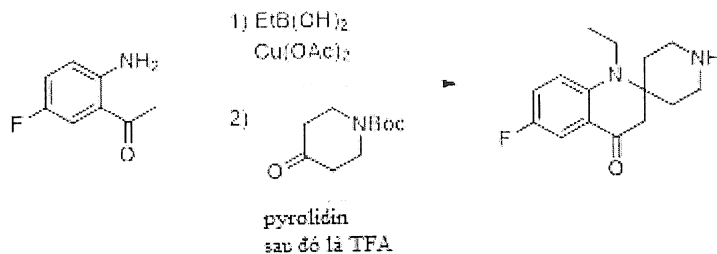
Bổ sung dung dịch của Boc-anhydrua (3,21 g, 14,7 mmol) trong MeOH (2 ml) vào dung dịch của 4-amino-3-flobenzonitril (1,00 g, 7,35 mmol) và Niken(II) clorua (0,952 g, 7,35 mmol) trong MeOH (10 ml) và THF (10 ml) trong bể nước đá. Bổ sung từng phần natri bohýdrua (0,834 g, 22,0 mmol) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 72 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Celite rửa giải bằng DCM. Chuyển dịch lọc sang phễu tách và pha loãng bằng NaHCO_3 bão hòa trong nước. Chiết hỗn hợp bằng DCM (3x75 ml). Kết hợp các chất hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Sau đó tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 185,1 (M+H-tBu); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,21 (t, $J = 6,2$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 12,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,78 - 6,62 (m, 2H), 4,97 (s, 2H), 3,95 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,37 (s, 9H).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2-floanilin

Hòa tan sản phẩm trong bước 1 trong DCM (10 ml), và bổ sung axit trifloaxetic (5,63 ml, 73,5 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 2 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan phần cặn trong 4 ml DCM và làm đồng sôi với 10 ml toluen để loại bỏ TFA dư. Hòa tan dầu thu được trong dioxan và bổ sung từng giọt có khuấy 4 ml HCl 4M trong dioxan. Sản phẩm kết tủa từ dung dịch để tạo thành chất rắn màu trắng nhờ. Sau đó lọc chất rắn này và rửa bằng dioxan (3x20 ml). Hòa tan chất rắn trong MeOH, loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không và đặt mẫu dưới chân không cao trong thời gian 2 giờ. Sử dụng sản phẩm thô trong bước tiếp theo mà không tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,23 (s, 3H), 7,22 (dd, $J = 12,3,$

2,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,2, 1,9$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 9,2, 8,1$ Hz, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,86 (q, $J = 5,8$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 5: 1'-etyl-6'-flo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on.



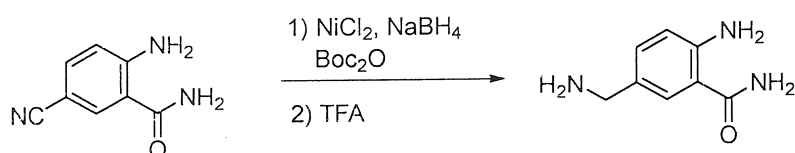
Bước 1: Điều chế 1-(2-(etyl-amino)-5-flophenyl)ethanon

Bổ sung $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (4269 mg, 23,5 mmol) vào dung dịch của 1-(2-amino-5-flophenyl)ethanon (1500 mg, 9,8 mmol) và pyridin (2,75 ml, 34,0 mmol) trong dioxan (200 ml). Khuấy hỗn hợp trong thời gian 15 phút, sau đó bổ sung axit etylboronic (1809 mg, 24,5 mmol), và làm hồi lưu phản ứng trong thời gian 8 giờ. Để cho hỗn hợp phản ứng này nguội xuống nhiệt độ trong phòng, lọc qua Celite và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tải dầu thô lên trên cột tải khô được đóng gói bằng tay và tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/heptan từ 0% đến 50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (301 mg, hiệu suất 17%) ở độ tinh khiết >95% dưới dạng dầu màu vàng. LCMS: m/z 182,1 ($M+H$); ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,59 (s, 1H), 7,43 (dd, $J = 9,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 9,3, 7,8, 3,0$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 9,3, 4,5$ Hz, 1H), 3,24 (dt, $J = 10,6, 5,2$ Hz, 2H), 2,57 (s, 3H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H).

Bước 2: Điều chế 1'-etyl-6'-flo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế Hợp chất trung gian 3, bước 4. LCMS: m/z 263,2 ($M+H$); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,39 (ddt, $J = 8,4, 5,4, 2,7$ Hz, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 1H), 6,91 (td, $J = 10,0, 4,0$ Hz, 1H), 3,54 – 3,47 (m, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 2,99 – 2,90 (m, 2H), 2,42 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 2,02 (td, $J = 13,5, 4,4$ Hz, 1H), 1,90 – 1,75 (m, 1H), 1,27 (q, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 6: 5-(aminometyl)-2-flobenzamit



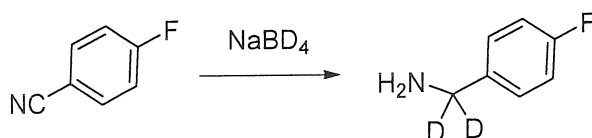
Bước 1: Điều chế tert-butyl 3-carbamoyl-4-flobenzylcarbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 5-xyano-2-flobenzamit thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g, hiệu suất 95%). LCMS: m/z 213,1 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 5-(aminometyl)-2-flobenzamit

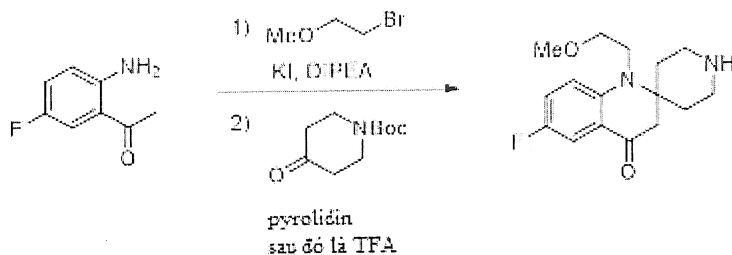
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Cho phần cặn thô đi qua cột Cacbonat SiliaPrep SPE Cartridges (sản phẩm số: SPE-R66030B)(5x 5g) để loại bỏ TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (655 mg, hiệu suất 68%). LCMS: m/z 169,1 (M+H).

Hợp chất trung gian 7: (4-flophenyl)methan-d₂-amin



Bổ sung dung dịch của TFA (0,573 ml, 7,43 mmol) trong THF khô (3 ml) vào huyền phù của NaBD₄ (311 mg, 7,43 mmol) trong THF khô (10 ml) trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, bổ sung dung dịch của 4-flobenzonitril (750 mg, 6,19 mmol) trong THF khô (10 ml) và khuấy hỗn hợp phản ứng qua đêm. Dập tắt phản ứng bằng cách bổ sung D₂O (3 ml), sau đó bổ sung nước (20 ml), và loại bỏ THF dưới áp suất giảm. Trung hòa huyền phù trong nước bằng dung dịch natri bicacbonat trong nước và chiết bằng DCM. Kết hợp các lớp hữu cơ, rửa bằng nước và sau đó rửa bằng dung dịch HCl 3 N để thực hiện việc chiết đảo ngược. Loại bỏ lớp hữu cơ và trung hòa lớp axit trong nước bằng dung dịch NaOH 1 N và chiết bằng DCM. Làm khô lớp hữu cơ cuối cùng này và cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (290 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,30 (ddd, J = 8,6, 5,8, 3,2 Hz, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 2H).

Hợp chất trung gian 8: 6'-flo-1'-(2-metoxetyl)-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on



Bước 1: Điều chế 1-(5-flo-2-((2-metoxetyl)amino)phenyl)ethanon

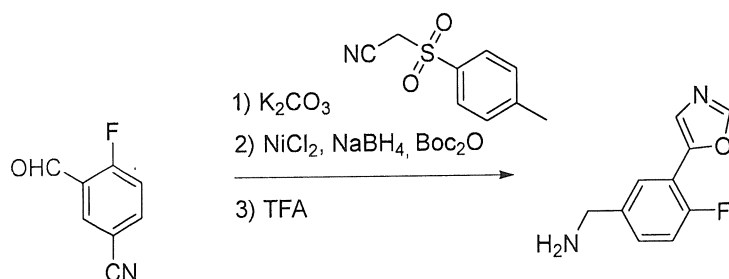
Bổ sung 1-(2-amino-5-flophenyl)ethan-1-on (200 mg, 1,3 mmol), DMF (3 ml), 1-bromo-2-metoxetan (0,617 ml, 6,53 mmol), KI (1084 mg, 6,53 mmol) và DIPEA (1,140 ml, 6,53 mmol) vào lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong vi sóng trong thời gian 3,5 giờ ở nhiệt độ 120 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc = từ 100/0 đến 50/50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 212,0 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 8,72 (s, 1H), 7,33 (dd, J = 9,8, 3,0 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 9,3, 7,8, 3,0 Hz, 1H), 6,59 (dd, J = 9,3, 4,5 Hz, 1H), 3,55 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,30 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H).

Bước 2: Điều chế 6'-flo-1'-(2-metoxetyl)-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on

Bổ sung tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (135 mg, 0,677 mmol) và pyrolidin (0,086 ml, 1,042 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 12) (110 mg, 0,521 mmol) trong EtOH (5 ml). Gia nhiệt phản ứng trong vi sóng trong thời gian 6 giờ ở nhiệt độ 110 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (EtOAc/heptan = từ 0/100 đến 30/70) để thu được 6'-flo-1'-(2-metoxetyl)-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on được bảo vệ bằng Boc. Sau đó hòa tan hợp chất trung gian Boc này trong DCM (1 ml), và bổ sung TFA (0,120 ml, 1,562 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và cô dưới áp suất giảm. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bazơ tự do (55 mg, hiệu suất 28,2%). LCMS:

m/z 293,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 – 7,31 (m, 2H), 6,99 (dd, J = 9,2, 4,1 Hz, 1H), 3,69 – 3,48 (m, 5H), 3,32 (s, 3H), 3,25 – 3,20 (m, 2H), 3,11 – 2,95 (m, 4H), 2,24 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 1,78 (d, J = 14,0 Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 9: (4-flo-3-(oxazol-5-yl)phenyl)metanamin



Bước 1: Điều chế 4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzonitril

Bổ sung K_2CO_3 (0,60 g, 4,359 mmol) và 2-flo-5-bromobenzaldehyt (0,5 g, 3,335 mmol) vào dung dịch có khuấy của (p-tolylsulfonyl)metyl isoxyanua (0,72 g, 3,688 mmol) trong MeOH (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó cô dưới áp suất giảm. Pha loãng phần cặn bằng DCM, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 40/60) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,43 g, hiệu suất 68%). LCMS: m/z 188,8 (M+H).

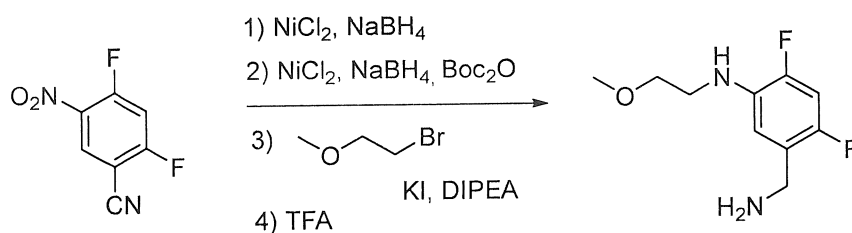
Bước 2: Điều chế tert-butyl (4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)carbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 50/50), để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất lỏng màu vàng (0,075 g, hiệu suất 48%). LCMS: m/z 293,3 (M+H).

Bước 3: Điều chế (4-flo-3-(oxazol-5-yl)phenyl)metanamin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2, bằng cách sử dụng tert-butyl (4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)carbammat thay vì N-Boc 4-(aminometyl)-2-floanilin. Thu được sản phẩm (chất rắn màu trắng nhò) dưới dạng muối TFA bằng cách lọc (0,065 g, hiệu suất 83%). LCMS: m/z 193,15 (M+H).

Hợp chất trung gian 10: 5-(aminometyl)-2,4-diflo-N-(2-metoxetyl)anilin



Bước 1: Điều chế 5-amino-2,4-diflobenzonitril

Bổ sung $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,601 g, 4,07 mmol) sau đó là bổ sung từng phần NaBH_4 (3,08 g, 81 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng nước đá của 2,4-diflo-5-nitrobenzonitril (3 g, 16,30 mmol) trong MeOH (10 ml) và THF (10 ml). Sau 30 phút, dập tắt hỗn hợp bằng dietyltri amin (1,760 ml, 16,30 mmol) và khuấy trong thời gian 16 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan phần cặn thô trong EtOAc (30 ml) và rửa bằng nước (2x 20 ml). Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước, sau đó là nước muối (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (596 mg, hiệu suất 24%). LCMS: m/z 153,1 (M-H).

Bước 2: Điều chế tert-butyl 5-amino-2,4-diflobenzylcarbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel ($\text{EtOAc}/\text{Heptan}$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,05 g, hiệu suất 25%). LCMS: m/z 259,1 (M-H).

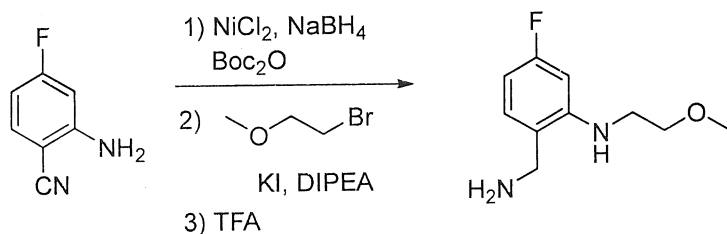
Bước 3: Điều chế tert-butyl (2,4-diflo-5-((2-metoxetyl)amino)benzyl)carbamate

Bổ sung sản phẩm trong bước 2 (330 mg, 2 mmol), DMF (2 ml), DIPEA (1,87 ml, 11 mmol), 1-bromo-2-metoxetan (1,01 ml, 11 mmol) và kali iodua (3,37 g, 20,33 mmol) vào lọ vi sóng lắp với thanh khuấy. Đậy nắp lọ vi sóng, và chiếu xạ ở nhiệt độ 110°C trong thời gian 10 giờ. Sau khi nguội, rót hỗn hợp này vào EtOAc (20 ml) và rửa bằng amoni clorua bão hòa (2x 20 ml), sau đó là natri clorua bão hòa (20 ml), làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (520 mg, hiệu suất 40%). LCMS: m/z 261,0 (M+H-tBu).

Bước 4: Điều chế 5-(aminometyl)-2,4-diflo-N-(2-metoxetyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo (Ví dụ 17) mà không tinh chế. LCMS: m/z 217,4 (M+H).

Hợp chất trung gian 11: 2-(aminometyl)-5-flo-N-(2-metoxyletyl)anilin



Bước 1: Điều chế tert-butyl 2-amino-4-flobenzylcarbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 2-amino-4-flobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (240 mg, hiệu suất 49,9%). LCMS: m/z 184,9 (M+H-tBu).

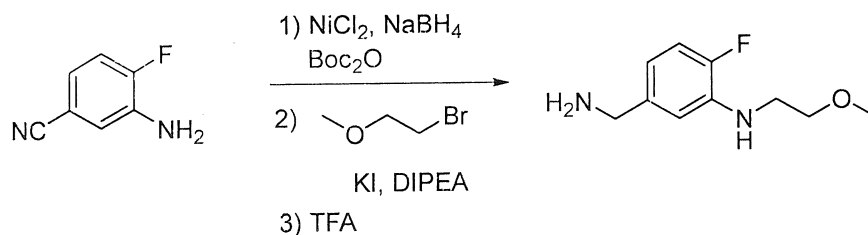
Bước 2: Điều chế tert-butyl 4-flo-2-((2-metoxyletyl)amino)benzylcarbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 10, bước 3. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (150 mg, hiệu suất 63,8 %). LCMS: m/z 299,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,03 - 6,91 (m, 1H), 6,42 - 6,25 (m, 2H), 4,20 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,62 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,36 - 3,26 (m, 2H), 1,45 (s, 10H).

Bước 3: Điều chế tert-butyl 2-amino-4-flobenzylcarbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo (Ví dụ 20) mà không tinh chế. LCMS: m/z 197,2 (M-H).

Hợp chất trung gian 12: 5-(aminometyl)-2-flo-N-(2-metoxyletyl)anilin



Bước 1: Điều chế tert-butyl (3-amino-4-flobenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 3-amino-4-flobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 35/65) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1810 mg, hiệu suất 51%). LCMS: m/z 240,0 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 6,91 (dd, $J = 10,9, 8,3$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,64 - 6,49 (m, 1H), 4,78 (br s, 1H), 4,18 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,79 - 3,68 (m, 1H), 3,65 (s, $J = 2,8$ Hz, 1H), 1,45 (s, 9H).

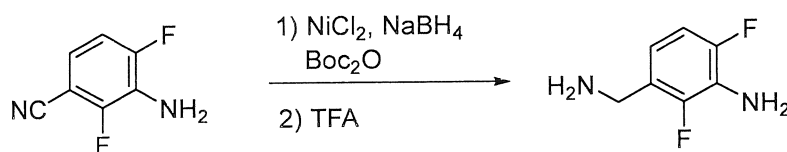
Bước 2: Điều chế tert-butyl 4-flo-3-((2-metoxyletyl)amino)benzylcarbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 10, bước 3. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (505 mg, hiệu suất 61%). ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 6,91 (dd, $J = 11,4, 8,2$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,22 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,68 - 3,58 (m, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,31 (t, $J = 5,2$ Hz, 2H), 1,46 (s, 9H).

Bước 3: Điều chế 5-(aminometyl)-2-flo-N-(2-metoxyletyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo (Ví dụ 21) mà không tinh chế. ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 6,91 (dd, $J = 11,4, 8,2$ Hz, 1H), 6,69 (ddd, $J = 18,1, 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 3,79 (s, 2H), 3,72 (s, 0H), 3,65 - 3,60 (m, 2H), 3,40 (d, $J = 2,0$ Hz, 3H), 3,33 (dd, $J = 6,7, 4,1$ Hz, 2H).

Hợp chất trung gian 13: 3-(aminometyl)-2,6-difloanilin



Bước 1: Điều chế tert-butyl 3-amino-2,4-diflobenzylcarbamate

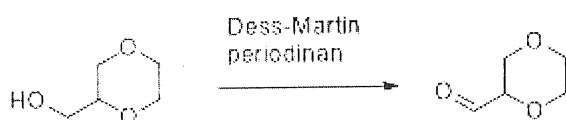
Bổ sung Boc_2O (3,78 ml, 16,30 mmol), $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,321 g, 2,173 mmol) và sau đó NaBH_4 (2,88 g, 76 mmol) trong phần nhỏ trong thời gian 30 phút vào dung dịch có khuấy của 2,4-diflo-3-nitrobenzonitril (2 g, 10,86 mmol) trong MeOH khô (120 ml), ở nhiệt độ 0°C . Để cho hỗn hợp phản ứng thu được ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và để có khuấy trong thời gian 15 giờ nữa, tại thời điểm đó bổ sung dietyltri-amin (1,174 ml, 10,86 mmol). Để cho hỗn hợp này có khuấy trong thời gian 2 giờ trước khi lọc trên

celite và làm bay hơi dung môi. Hòa tan phần cặn trong EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,4 g, hiệu suất 50%). LCMS: m/z 259,0 (M+H).

Bước 2: Điều chế 3-(aminometyl)-2,6-difloanilin

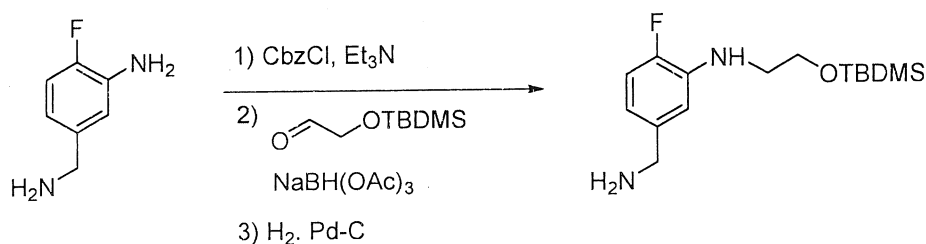
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2, thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (muối TFA) (0,580 g, hiệu suất 100%). Xác nhận nhận dạng cấu trúc của hợp chất này dưới dạng dẫn xuất của nó (Ví dụ 26).

Hợp chất trung gian 14: 1,4-dioxan-2-carbaldehyt



Khuấy hỗn hợp của (1,4-dioxan-2-yl)metanol (70 mg, 0,59 mmol) và Dess-Martin periodinane (261 mg, 0,615 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 20 giờ, cho đi qua miếng silic dioxit (rửa giải bằng DCM, sau đó là EtOAc 10% trong DCM). Cô dịch lọc trong chân không (70 mm Hg) mà không gia nhiệt. Sử dụng trực tiếp sản phẩm thô này trong bước tiếp theo. Xác nhận nhận dạng cấu trúc của sản phẩm dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 31).

Hợp chất trung gian 15: 5-(aminometyl)-N-(2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-floanilin



Bước 1: Tổng hợp benzyl (3-amino-4-flobenzyl)carbamate

Bổ sung từ từ benzyl cloroformat (2,2 ml, 15 mmol) vào dung dịch của 5-(aminometyl)-2-floanilin (2,01 g, 14,34 mmol) và trietylamin (4,00 ml, 28,7 mmol) trong THF (20 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút và nó phân chia giữa EtOAc và nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO_4

và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc/heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (2,40 g). LCMS: m/z 275,3 (M+H).

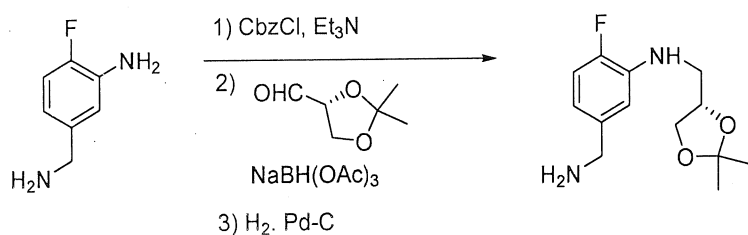
Bước 2: Tổng hợp benzyl (3-((2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)amino)-4-flobenzyl)carbamate

Khuấy hỗn hợp của sản phẩm trong bước 1 (2,00 g, 7,29 mmol), 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)axetaldehyt (1,35 g, 7,74 mmol) và natri triaxetoxibohydrua (1,52 g, 7,17 mmol) trong DCM (40 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 62 giờ. Cô hỗn hợp và nó phân chia giữa EtOAc và NH₄Cl trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, cô và tinh chế bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (2,33 g). LCMS: m/z 433,4 (M+H).

Bước 3: Tổng hợp 5-(aminometyl)-N-(2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)etyl)-2-floanilin

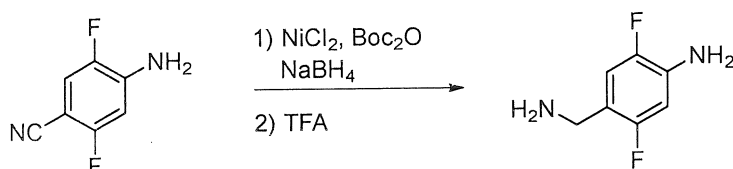
Hydro hóa hỗn hợp của sản phẩm trong bước 2 (2,33 g, 5,39 mmol) và Pd/C 10% (0,12 g) trong EtOH (30 ml) dưới áp suất bong bóng và ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, và lọc qua Celite, và cô dịch lọc để tạo ra sản phẩm thô. Tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM / MeOH) tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng nhạt (1,46 g). LCMS: m/z 299,4 (M+H).

Hợp chất trung gian 16: (S)-5-(aminometyl)-N-((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)-2-floanilin



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế Hợp chất trung gian 15, bằng cách sử dụng (R)-2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-carbaldehyt thay vì 2-(tert-butyldimethylsilyloxy)axetaldehyt trong bước 2. LCMS: m/z 255,3 (M+H).

Hợp chất trung gian 17: 4-(aminometyl)-2,5-difloanilin



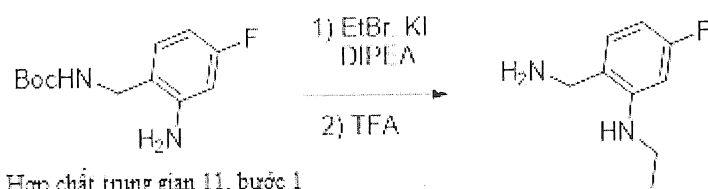
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-2,5-diflobenzyl)carbamát

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2,5-diflobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 203,1 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2,5-difloanilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 49).

Hợp chất trung gian 18: 2-(aminometyl)-N-etyl-5-floanilin



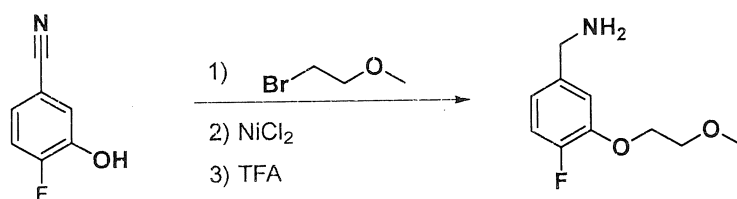
Bước 1: Điều chế tert-butyl 2-(etylamin)-4-flobenzylcarbamát

Bổ sung sản phẩm từ Hợp chất trung gian 11, bước 1 (135 mg, 0,562 mmol), DMF (8 ml), bromoetan (306 mg, 2,81 mmol), KI (466 mg, 2,81 mmol) và DIPEA (0,491 ml, 2,81 mmol) vào lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong vi sóng trong thời gian 10 giờ ở nhiệt độ 110 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (0,030 g, hiệu suất 20%). LCMS: m/z 267,2 (M-H).

Bước 2: Điều chế 2-(aminometyl)-N-etyl-5-floanilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Phân lập hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng bazơ tự do (0,062 g, hiệu suất 61%). LCMS: m/z 167,1 (M-H).

Hợp chất trung gian 19: (4-flo-3-(2-metoxyetoxy)phenyl)metanamin



Bước 1: Tổng hợp 4-flo-3-(2-metoxyetoxy)benzonitril

Bổ sung 4-flo-3-hydroxy benzonitril (1 g, 7,29 mmol), DMF, 1-bromo-2-metoxyetan (3,42 ml, 36,5 mmol), KI (6,05 g, 36,5 mmol) và DIPEA (6,37 ml, 36,5 mmol) vào lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong vi sóng trong thời gian 10 giờ ở nhiệt độ 110°C. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm lên trên tầng Celite. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu trong (1,2 g, hiệu suất 84%). LCMS: m/z 198,9 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,31 – 7,26 (m, 3H), 7,18 (dd, J = 10,7, 8,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 2H), 3,84 – 3,78 (m, 2H), 3,48 (s, 3H).

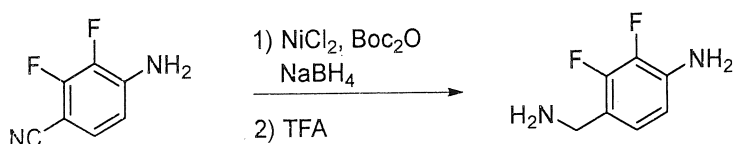
Bước 2: Tổng hợp tert-butyl 4-flo-3-(2-metoxyetoxy)benzylcarbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu trong (1,356 g, hiệu suất 73,7%). LCMS: m/z 243,3 (M+H(-tert-butyl)); ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,03 (dd, J = 11,1, 8,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,83 (ddd, J = 8,3, 4,3, 2,2 Hz, 1H), 4,26 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 4,23 – 4,18 (m, 2H), 3,81 – 3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Bước 3: Tổng hợp(4-flo-3-(2-metoxyetoxy)phenyl)metanamin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Cô hỗn hợp và cho phân cận đi qua cột SCX để loại bỏ TFA với NH₃ 7N trong MeOH. Sau khi loại bỏ dung môi, thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu nâu (166 mg, hiệu suất 99%). LCMS: m/z 200,2 (M+H).

Hợp chất trung gian 20: 4-(aminometyl)-2,3-difloanilin



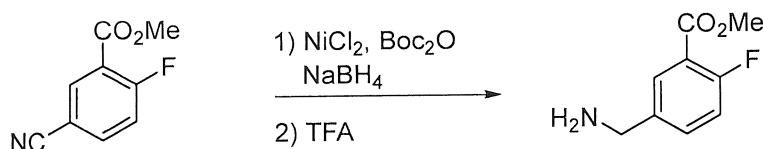
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-2,3-diflobenzyl)carbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2,5-diflobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 203,1 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2,3-difloanilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 57).

Hợp chất trung gian 21: methyl 5-(aminometyl)-2-flobenzoat



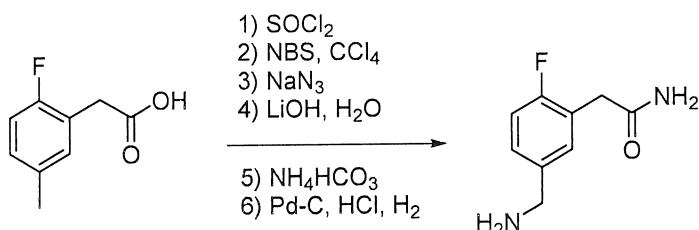
Bước 1: Điều chế methyl 5-(((tert-butoxycarbonyl)amino)metyl)-2-flobenzoat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu nhớt, trong (1,26 g, 4,45 mmol, hiệu suất 39,8%). LCMS: m/z 228,1 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế methyl 5-(aminometyl)-2-flobenzoat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. LCMS: m/z 184,2 (M+H).

Hợp chất trung gian 22: 2-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)axetamit



Bước 1: Điều chế methyl 2-(2-flo-5-metylphenyl)axetat

Bổ sung thionyl clorua (0,3 ml, 5,94 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của axit 2-(2-flo-5-metylphenyl)axetic (0,5 g, 2,97 mmol) trong MeOH (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Theo dõi sự hoàn thành phản ứng bằng TLC. Cô hỗn hợp trong chân không. Pha loãng phần cặn thô bằng nước và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng NaCl bão hòa, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,5 g, hiệu suất 92%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế.

Bước 2: Điều chế methyl 2-(5-(bromomethyl)-2-flophenyl)axetat

Bổ sung NBS (0,51 g, 2,88 mmol), và AIBN (0,067g, 0,41 mmol) ở nhiệt độ 0° C vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 1 (0,5 g, 2,74 mmol) trong CCl₄ (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở dòng hồi lưu trong thời gian 3 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Pha loãng phần cặn thô bằng nước và chiết bằng DCM. Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước và NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan=1/9) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (261 mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất lỏng không màu.

Bước 3: Điều chế methyl 2-(5-(azidomethyl)-2-flophenyl)axetat

Bổ sung natrit azit (0,136 g, 2,106 mmol) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 2 (0,5 g, 1,915 mmol) trong DMF (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Pha loãng hỗn hợp này bằng nước và chiết bằng ete. Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước và NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. (0,3 g, hiệu suất 71%). LCMS: m/z 196,1 (M+H-N₂).

Bước 4: Điều chế axit 2-(5-(azidomethyl)-2-flophenyl)axetic

Bổ sung LiOH.H₂O (0,18 g, 4,48 mmol) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 3 (0,5 g, 2,24 mmol) trong THF (2 ml), MeOH (2 ml) và nước (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không. Axit hóa hỗn hợp thô bằng dung dịch HCl trong nước 3N. Sản phẩm kết tủa từ dung dịch để tạo thành chất rắn màu trắng nhờ. Sau đó lọc chất rắn này dưới chân không. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. (0,41 g, hiệu suất 89%).

Bước 5: Điều chế 2-(5-(azidomethyl)-2-flophenyl)axetamit

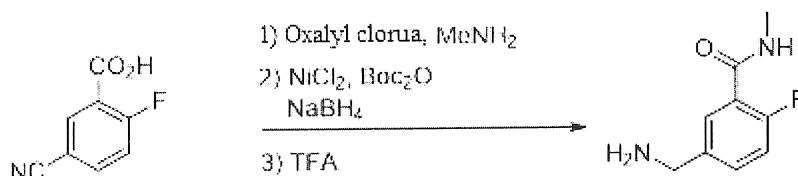
Bổ sung pyridin (0,31 g, 3,92 mmol) sau đó là di-tert-butyl dicacbonat (1,32 g, 6,07 mmol), và NH₄HCO₃ (0,48 g, 6,07 mmol) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 4 (0,41 g, 1,96 mmol) trong DMF (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng NH₄Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước và NaCl bão hòa, làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel

(EtOAc/DCM=45/55) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (350 mg, hiệu suất 87%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 209,9 (M+H)

Bước 6: 2-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)axetamit

Bổ sung Pd/C 10% ướt (0,05 g) và dung dịch HCl trong nước 1N (2 giọt) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 5 (0,2 g, 0,96 mmol) trong etanol (10 ml) dưới khí N_2 . Hydro hóa hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Celite và rửa giải bằng etanol. Cô dịch lọc trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (160 mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhò. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo (Ví dụ 62) mà không tinh chế.

Hợp chất trung gian 23: 5-(aminometyl)-2-flo-N-metylbenzamid



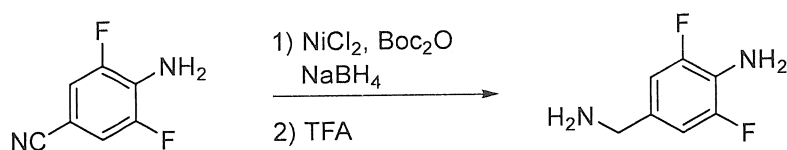
Bước 1: Điều chế 5-xyano-2-flo-N-metylbenzamid

Bổ sung oxalyl clorua (1,060 ml, 12,11 mmol) sau đó là 1 giọt DMF vào dung dịch của axit 5-xyano-2-flobenzoic (1000 mg, 6,06 mmol) trong DCM (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1,5 giờ. Cô hỗn hợp trong chân không, và hòa tan phần cặn thu được trong DCM (3 ml) và làm lạnh xuống $0^\circ C$. Bổ sung metylamin (16,65 ml, 33,3 mmol) trong THF (2 ml) và để phản ứng có khuấy ở nhiệt độ $0^\circ C$ trong thời gian 0,5 giờ. Dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước và cô phần cặn thô trong chân không. Pha loãng phần cặn thô bằng nước và lọc chất rắn thu được, súc rửa bằng nước, và làm khô dưới chân không. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 179,1 (M+H); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,08 (dd, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,7, 4,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,41 (dd, $J = 10,2, 8,7$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H).

Bước 2 và bước 3: Điều chế tert-butyl 4-flo-3-(metylcarbamoyl)benzylcarbamamat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4. LCMS: m/z 183,2 (M+H); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,09 (dd, $J = 6,5, 2,2$ Hz, 1H), 7,91 (ddd, $J = 8,6, 4,6, 2,2$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 10,2, 8,7$ Hz, 1H), 2,93 (s, 3H).

Hợp chất trung gian 24: 4-(aminometyl)-2,6-difloanilin



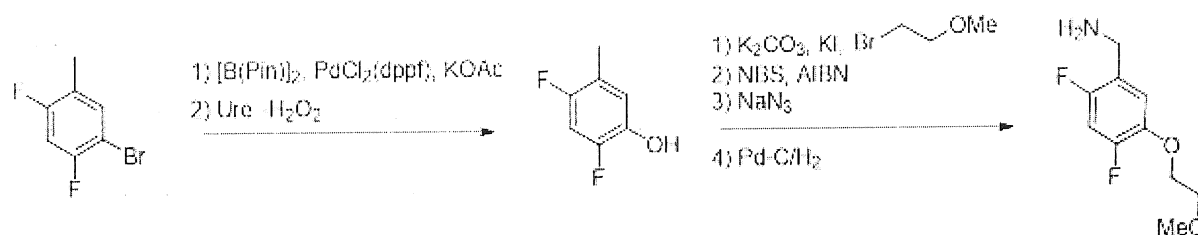
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-2,6-diflobenzyl)carbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2,6-diflobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 203,2 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2,6-difloanilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 65).

Hợp chất trung gian 25: (2,4-diflo-5-(2-metoxyetoxy)phenyl)metanamin



Bước 1: Điều chế 2-(2,4-diflo-5-metylphenyl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan

Bổ sung KOAc (1,0 g, 9,66 mmol) và PdCl₂(dppf) (0,39 g, 0,483 mmol) vào dung dịch đã khử khí của bispinacolat dibor (1,2 g, 4,83 mmol) và 1-bromo-2,4-diflo-5-metylbenzen (1,0 g, 4,83 mmol) trong dioxan (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong ống đã bịt kín ở nhiệt độ 100 °C trong thời gian 16 giờ, sau đó lọc qua tầng Celite. Cô dịch lọc, sau đó pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc = từ 100/0 đến 90/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,7 g, 2,75 mmol, hiệu suất 57%).

Bước 2: Điều chế 2,4-diflo-5-metylphenol

Bổ sung sản phẩm cộng ure-hydro peroxit (266 mg, 2,83 mmol) ở nhiệt độ 0 °C vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 (600 mg, 2,36 mmol) trong MeOH (5 ml). Khuấy

hỗn hợp phản ứng trong thời gian 12 giờ ở nhiệt độ trong phòng sau đó cô và pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục trung gian (700 mg) mà được cho trực tiếp dưới dạng chất thô vào phản ứng tiếp theo.

Bước 3: Điều chế 1,5-diflo-2-(2-metoxietoxy)-4-metylbenzen

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 19, bằng cách sử dụng sản phẩm trong bước 2 thay vì 4-flo-3-hydroxy benzonitril, để thu được hợp chất nêu ở đề mục (380 mg, hiệu suất 38%).

Bước 4: Điều chế 1-(bromometyl)-2,4-diflo-5-(2-metoxietoxy)benzen

Bổ sung NBS (245 mg, 1,39 mmol) và AIBN (22 mg, 0,138 mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch của sản phẩm trong bước 3 trong CCl_4 (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng và sau đó làm ấm lên 50°C trong thời gian 2 giờ và lên 80°C trong thời gian 12 giờ. Sau đó cô hỗn hợp, pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Làm khô pha hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 80/20) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu không màu (150 mg, hiệu suất 38%).

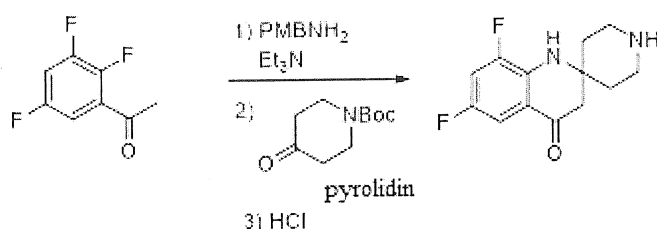
Bước 5: Điều chế 1-(azidometyl)-2,4-diflo-5-(2-metoxietoxy)benzen

Bổ sung natri azit (69 mg) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 4 (150 mg, 0,533 mmol) trong DMF (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, sau đó pha loãng bằng EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Cho sản phẩm thô trực tiếp vào bước phản ứng tiếp theo.

Bước 6: Điều chế (2,4-diflo-5-(2-metoxietoxy)phenyl)metanamin

Bổ sung Pd/C (10 mg) vào dung dịch đã khử khí của sản phẩm trong bước 5 (60 mg, 0,246 mmol) trong EtOH (20 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng dưới bong bóng H_2 trong thời gian 8 giờ. Sau đó lọc phản ứng qua miếng Celite, và cô dịch lọc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, hiệu suất 52%). LCMS: m/z 218 (M+H).

Hợp chất trung gian 26: 6',8'-diflo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on



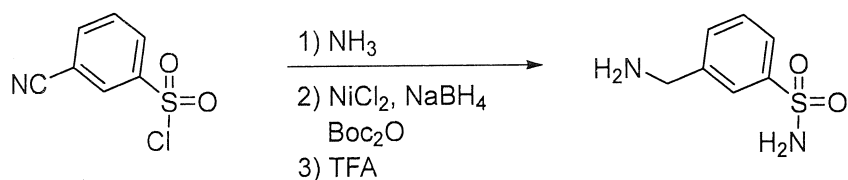
Bước 1: Điều chế 1-(3,5-diflo-2-((4-metoxymethyl)amino)phenyl)ethan-1-on

Bổ sung p-metoxymethyl amin (11,6 ml, 88,9 mmol) và TEA (12 ml, 82,7 mmol) vào dung dịch có khuấy của 1-(2,3,5-trifluorophenyl)ethan-1-on (12,0 g, 69,0 mmol) trong DMSO (12 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 10 phút ở nhiệt độ trong phòng, sau đó gia nhiệt lên 150 °C trong thời gian 4 giờ. Sau đó dập tắt hỗn hợp phản ứng bằng nước, chiết bằng EtOAc và rửa bằng nước và dung dịch nước muối và làm khô trên Na₂SO₄ và cô. Tinh chế dầu thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan từ 0% đến 10%) và tái kết tinh trong n-pentan để thu được hợp chất nêu ở đề mục (1,3 g, hiệu suất 6%) dưới dạng dầu màu vàng.

Bước 2: Điều chế 6',8'-diflo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với phương pháp điều chế Hợp chất trung gian 2 và phân lập dưới dạng chất rắn màu vàng (0,69 g, hiệu suất 59%). LCMS: m/z 253 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7,46 – 7,38 (1H, m), 7,13 – 7,10 (1H, d), 6,37 (1H, s), 2,82 – 2,77 (2H, m), 2,72 (2H, s), 2,63 – 2,49 (2H, m), 1,64 – 1,60 (4H, m).

Hợp chất trung gian 27: 3-(aminometyl)benzensulfonamid



Bước 1: Điều chế 3-xyanobenzenesulfonamid

Bổ sung dung dịch NH₃ 25 % trong nước (4,95 mmol) ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch có khuấy của 3-xyanobenzenesulfonyl clorua (0,5 g, 2,47 mmol) trong THF (5 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó cô phản ứng, và pha loãng bằng EtOAc và nước. Làm khô lớp hữu cơ trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất

giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g, hiệu suất 88%).

Bước 2: Điều chế tert-butyl (3-sulfamoylbenzyl)carbamat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 3-xyanobenzensulfonamit thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 70/30 đến 55/45), để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (0,15 g, hiệu suất 65%). LCMS: m/z 248,9 (M-H).

Bước 3: Điều chế 3-(aminometyl)benzensulfonamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2, bằng cách sử dụng tert-butyl (3-sulfamoylbenzyl)carbamat thay vì N-Boc 4-(aminometyl)-2-floanilin. Thu được sản phẩm bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (0,11 g, hiệu suất 90%). LCMS: m/z 187,3 (M+H).

Hợp chất trung gian 28: 3-(aminometyl)-2,6-diflo-N-(2-metoxyletyl)anilin



Hợp chất trung gian 13, bước 1

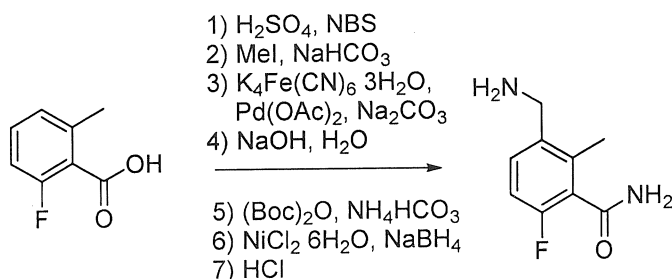
Bước 1: Điều chế tert-butyl 2,4-diflo-3-((2-metoxyletyl)amino)benzylcarbamat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 18, bước 1, bằng cách sử dụng tert-butyl 3-amino-2,4-diflobenzylcarbamate (Hợp chất trung gian 13, bước 1) thay vì tert-butyl (2-amino-4-flobenzyl)carbamate, và 1-bromo-2-metoxyletan thay vì bromoetan. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc = từ 100/0 đến 50/50) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,345 g, hiệu suất 63%). LCMS: m/z 317,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế 3-(aminometyl)-2,6-diflo-N-(2-metoxyletyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2, bằng cách sử dụng tert-butyl 2,4-diflo-3-((2-metoxyletyl)amino)benzylcarbamate thay vì N-Boc 4-(aminometyl)-2-floanilin. Phân lập hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối TFA (0,650 g, hiệu suất 100%). LCMS: m/z 217,2 (M+H).

Hợp chất trung gian 29: 3-(aminometyl)-6-flo-2-metylbenzamid



Bước 1: Điều chế methyl 2-(2-flo-5-metylphenyl)axetat

Bổ sung NBS (2,41 g, 13,62 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit 2-flo-6-metylbenzoic (2 g, 12,97 mmol) trong H_2SO_4 đặc (60 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ 0°C . Đưa hỗn hợp này về nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá và chiết bằng ete. Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (2,3 g, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 231(M-2H).

Bước 2: : Điều chế methyl 3-bromo-6-flo-2-metylbenzoat

Bổ sung NaHCO_3 (1,08 g, 12,87 mmol) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 1 (1 g, 4,29 mmol) trong DMF (10 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút sau đó là bổ sung MeI (1,21 g, 8,58 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào nước đá và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, rửa bằng nước và nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,85 g, hiệu suất 85%) dưới dạng chất lỏng màu vàng. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế.

Bước 3: Điều chế methyl 3-xyano-6-flo-2-metylbenzoat

Vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 2 (1 g, 4,04 mmol) trong DMA (10 ml) là kali hexaxyanoferrat (II) trihydrat (0,43 g, 1,01 mmol), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (45 mg, 0,2 mmol), và Na_2CO_3 . Sục hỗn hợp này bằng argon và khuấy ở nhiệt độ 140°C trong thời gian 16 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (20 ml), và lọc trên miếng Celite. Bổ sung nước và EtOAc vào dịch lọc. Tách lớp hữu cơ và rửa bằng nước muối, làm khô

trên Na_2SO_4 , lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng ICO sắc ký silicagel ($\text{EtOAc}/\text{hexan} = 3:7$) tinh chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,35 g, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Bước 4: Điều chế axit 3-xyano-6-flo-2-metylbenzoic

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 22, bước 4, bằng cách sử dụng sản phẩm trong bước 3 (0,35 g, 1,911 mmol) và natri hydroxit (0,144 g, 3,623 mmol) lần lượt thay vì sản phẩm thu được đối với hợp chất trung gian 22, bước 3 và lithi hydroxit. Cô hỗn hợp trong chân không và chiết trong EtOAc. Loại bỏ lớp hữu cơ và axit hóa lớp nước bằng dung dịch HCl 3N và chiết trong DCM. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 , lọc, cô trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,3 g, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 177,9 (M-H).

Bước 5: Điều chế 3-xyano-6-flo-2-metylbenzamid

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 22, bước 5, bằng cách sử dụng sản phẩm trong bước 4. Tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel ($\text{EtOAc}/\text{DCM} = 45/55$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (80 mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

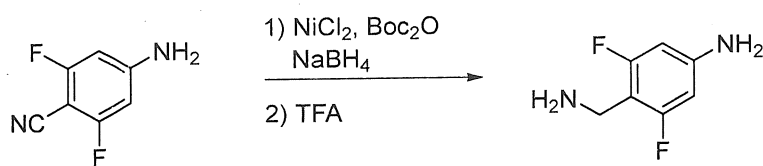
Bước 6: Điều chế tert-butyl 2-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylphenyl)axetat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 3-xyano-6-flo-2-metylbenzamid thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. Sau đó tinh chế phần cặn thô bằng sắc ký silicagel ($\text{MeOH}/\text{DCM} = 1/9$) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (75 mg, 0,265 mmol, 59%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Bước 7: Điều chế 3-(aminometyl)-6-flo-2-metylbenzamid

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2, bằng cách sử dụng tert-butyl 2-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylphenyl)axetat thay vì N-Boc 4-(aminometyl)-2-floanilin. Cô hỗn hợp trong chân không. Lọc chất rắn thu được và làm khô dưới chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, hiệu suất 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 183 (M+H).

Hợp chất trung gian 30: 4-(aminometyl)-3,5-difloanilin



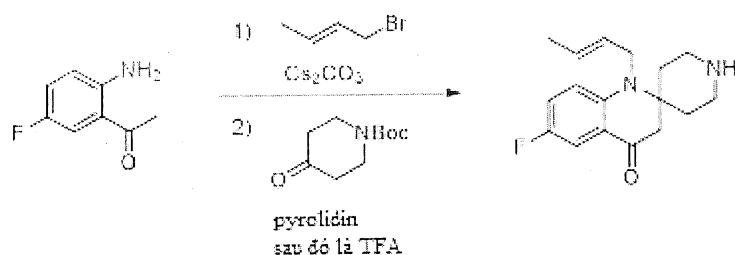
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-2,6-diflobenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2,6-diflobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 203,2 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-3,5-difloanilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 80).

Hợp chất trung gian 31: (E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on



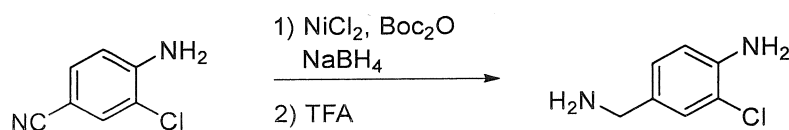
Bước 1: Điều chế (E)-1-(2-(but-2-en-1-ylamino)-5-flophenyl)ethanon

Bổ sung 1-(2-amino-5-flophenyl)ethanon (250 mg, 1,632 mmol) vào dung dịch của Cs₂CO₃ (532 mg, 1,632 mmol) trong DMF (15 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Sau đó bổ sung từng giọt (E)-1-bromobut-2-en (0,237 ml, 2,285 mmol) vào dung dịch này và gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 80 °C trong thời gian 48 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước và chiết lớp nước bằng Et₂O (3x20 ml). Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄ và tinh chế bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc = từ 100/0 đến 70/30) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (280 mg, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,65 (dt, J = 10,3, 3,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 1H), 6,75 (dd, J = 9,4, 4,7 Hz, 1H), 5,72 – 5,62 (m, 1H), 5,59 – 5,47 (m, 1H), 3,85 – 3,75 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 1,71 – 1,64 (m, 3H).

Bước 2: Điều chế (E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on

Bổ sung tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (558 mg, 2,80 mmol) và pyrrolidin (0,231 ml, 2,80 mmol) vào dung dịch có khuấy của sản phẩm trong bước 1 (280 mg, 1,284 mmol) trong MeOH (10 ml). Gia nhiệt phản ứng đến hồi lưu trong 72 giờ. Sau đó pha loãng hỗn hợp phản ứng bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc = từ 100/0 đến 70/30) để thu được (E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on được bảo vệ bằng Boc (370 mg). Sau đó hòa tan hợp chất trung gian Boc này trong HCl 4N trong dioxan (1,399 ml, 5,60 mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 giờ. Muối HCl của hợp chất mong muốn kết tủa và được phân lập bằng cách lọc (240 mg, hiệu suất 42 %) dưới dạng bột màu vàng. Xác nhận nhận dạng cấu trúc của sản phẩm này dưới dạng dẫn xuất của nó (Ví dụ 85).

Hợp chất trung gian 32: 4-(aminometyl)-2-cloanilin



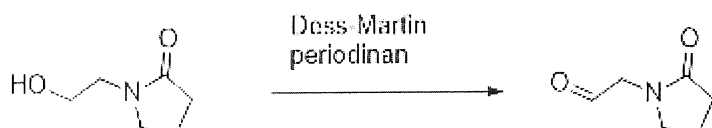
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-3-clobenzyl)carbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-3-clobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 201,1 ($M+H-t\text{Bu}$).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2-cloanilin

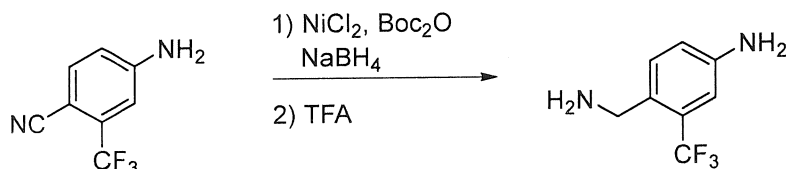
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 87).

Hợp chất trung gian 33: 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)axetaldehyt



Khuấy hỗn hợp của 1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-2-on (67 mg, 0,52 mmol) và Dess-Martin periodinan (280 mg, 0,660 mmol) trong DCM (2 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ, cho đi qua miếng silic dioxit (rửa giải bằng DCM sau đó EtOAc 10% trong DCM). Cô dịch lọc bằng máy bay hơi quay (70 mmHg) mà không gia nhiệt. Sử dụng sản phẩm thô trực tiếp trong bước tiếp theo (Ví dụ 90).

Hợp chất trung gian 34: 4-(aminometyl)-3-(triflometyl)anilin



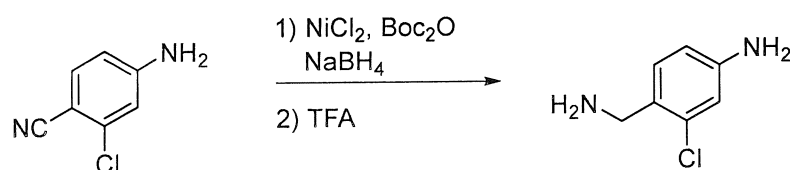
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-2-triflometylbenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2-(triflometyl)benzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 235,2 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-3-(triflometyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 104).

Hợp chất trung gian 35: 4-(aminometyl)-3-cloanilin



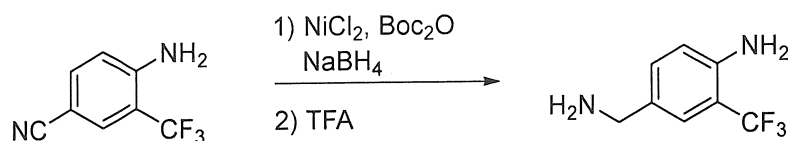
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-2-clobenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2-clobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 201,2 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-3-cloanilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 111).

Hợp chất trung gian 36: 4-(aminometyl)-2-(triflometyl)anilin



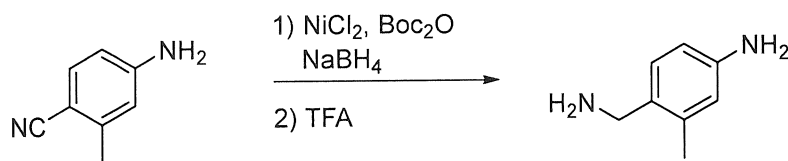
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-3-triflometylbenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-3-(triflometyl)benzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 190,1 (M-Boc).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2-(triflometyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. LCMS: m/z 190,1 (M).

Hợp chất trung gian 37: 4-(aminometyl)-3-metylanilin



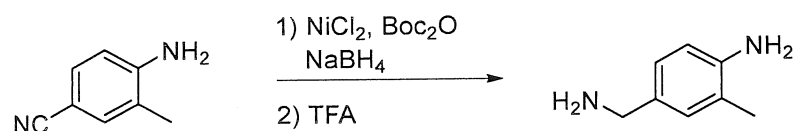
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-3-triflometylbenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-2-metylbenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: không quan sát thấy m/z.

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2-(triflometyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 116).

Hợp chất trung gian 38: 4-(aminometyl)-2-metylanilin



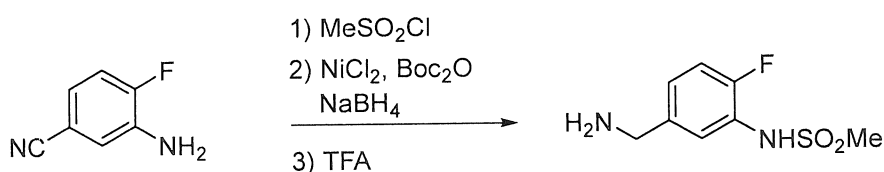
Bước 1: Điều chế tert-butyl (4-amino-3-triflometylbenzyl)carbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-amino-3-metylbenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 181,2 (M+H-tBu).

Bước 2: Điều chế 4-(aminometyl)-2-(triflometyl)anilin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Không quan sát thấy m/z đối với sản phẩm (LCMS). Xác nhận sự nhận dạng của cấu trúc dưới dạng dẫn xuất của nó trong bước tiếp theo (Ví dụ 119).

Hợp chất trung gian 39: N-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)metansulfonamit



Bước 1: Điều chế N-(5-xyano-2-flophenyl)metansulfonamit

Bổ sung metylsulfonyl clorua (256 μ l, 3,31 mmol) từng giọt vào dung dịch đã được làm lạnh trong nước đá của 3-amino-4-flobenzonitril (500 mg, 3,67 mmol) trong pyridin (8162 μ l). Khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Cô phản ứng và phân chia phần cạn giữa HCl trong nước 1N và EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng nước muối, làm khô trên MgSO_4 và lọc. Cô dịch lọc để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu hồng nhạt (708 mg, hiệu suất 90%). HRMS: m/z 215,0292 (M+H).

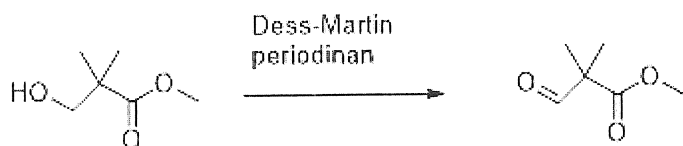
Bước 2: Điều chế tert-butyl 4-flo-3-(metylsulfonamido)benzylcarbamate

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1. LCMS: m/z 317,0 (M-H).

Bước 3: Điều chế N-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)metansulfonamit

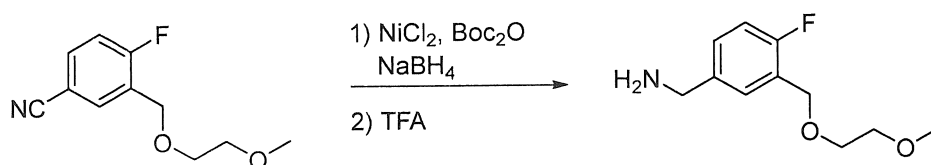
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Lọc hỗn hợp through cột SCX bằng cách sử dụng NH_3 7N trong Metanol. Cô chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (50 mg, hiệu suất 72,9%). LCMS: m/z 218,1 (M+H).

Hợp chất trung gian 40: Metyl 2,2-dimetyl-3-oxopropanoat



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 33, bằng cách sử dụng metyl 3-hydroxy-2,2-dimetylpropanoat thay vì 1-(2-hydroxyetyl)pyrrolidin-2-on. Sử dụng sản phẩm thô trực tiếp trong bước tiếp theo (Ví dụ 140).

Hợp chất trung gian 41: (4-flo-3-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)metanamin



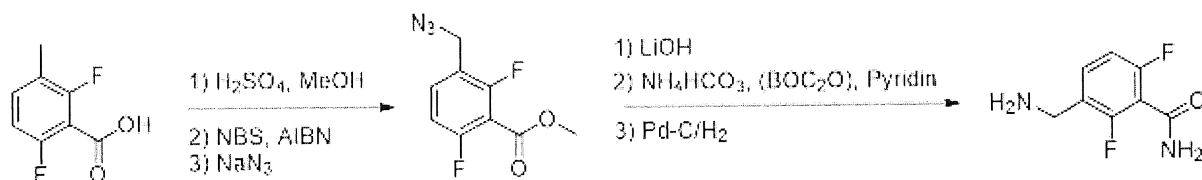
Bước 1: Điều chế tert-butyl 4-flo-3-((2-metoxyetoxy)metyl)benzylcarbammat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 1, bằng cách sử dụng 4-flo-3-((2-metoxyetoxy)metyl)benzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril. LCMS: m/z 214,0 ($\text{M}+\text{H}-\text{Boc}$).

Bước 2: Điều chế (4-flo-3-((2-metoxyetoxy)metyl)phenyl)metanamin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bước 2. Lọc hỗn hợp through cột SCX bằng cách sử dụng NH_3 7N trong Metanol. Cô chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (95 mg, hiệu suất 78%). LCMS: m/z 214,0 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất trung gian 42: 3-(aminometyl)-2,6-diflobenzamit



Bước 1: Điều chế metyl 2,6-diflo-3-metylbenzoat

Bổ sung H_2SO_4 (2 ml) từ từ ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch của axit 2,6-diflo-3-metylbenzoic (1,0 g, 5,81 mmol) trong MeOH (10 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng có khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ 70°C , sau đó cô dưới áp suất giảm. Sau đó pha

loãng phần cặn bằng nước lạnh, được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa và chiết bằng DCM. Rửa lớp hữu cơ bằng dung dịch nước muối và làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu (600 mg, hiệu suất 55%), mà được đưa trực tiếp vào bước phản ứng tiếp theo.

Bước 2: Điều chế metyl 3-(bromometyl)-2,6-diflobenzoat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 25, bước 4, bằng cách sử dụng metyl 2,6-diflo-3-metylbenzoat thay vì 1,5-diflo-2-(2-metoxymetoxymetyl)-4-metylbenzen. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (hexan/ EtOAc = từ 100/0 đến 90/10) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (310 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 3: Điều chế metyl 3-(azidometyl)-2,6-diflobenzoat

Thu được hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 25, bước 5, bằng cách sử dụng metyl 3-(bromometyl)-2,6-diflobenzoat thay vì 1-(bromometyl)-2,4-diflo-5-(2-metoxymetoxymetyl)benzen. Đưa sản phẩm thô (250 mg, hiệu suất 95%) trực tiếp sang bước phản ứng tiếp theo.

Bước 4: Điều chế axit 3-(azidometyl)-2,6-diflobenzoic

Bổ sung $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (230 mg, 5,50 mmol) và nước (1,5 ml) vào dung dịch của metyl 3-(azidometyl)-2,6-diflobenzoat (250 mg, 1,10 mmol) trong THF (8 ml) và MeOH (2 ml). Để cho hỗn hợp phản ứng này có khuấy trong thời gian 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng, sau đó cô dưới áp suất giảm. Axit hóa phần cặn bằng dung dịch HCl 2 N và chiết bằng EtOAc . Rửa lớp hữu cơ đã tách bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó cô dưới áp suất giảm để tạo ra sản phẩm thô (200 mg, 0,93 mmol) mà được đưa trực tiếp vào bước phản ứng tiếp theo. LCMS: m/z 211,8 (M-H).

Bước 5: Điều chế 3-(azidometyl)-2,6-diflobenzamit

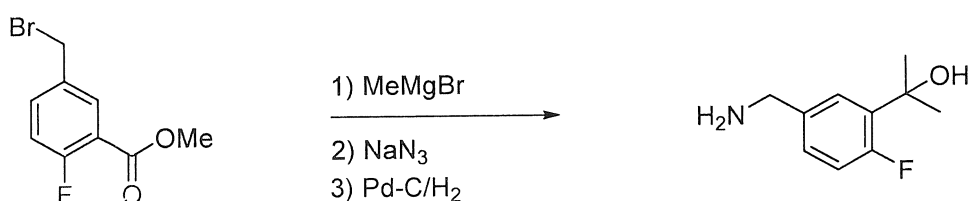
Bổ sung pyridin (0,159 ml, 1,87 mmol) sau đó là $(\text{Boc})_2\text{O}$ (0,63 g, 2,90 mmol) và NH_4HCO_3 (230 mg, 2,90 mmol) vào dung dịch có khuấy của axit 3-(azidometyl)-2,6-diflobenzoic (200 mg, 0,93 mmol) trong DMF (10 ml). Khuấy khối phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Sau đó đập tắt hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng EtOAc . Rửa lớp hữu cơ đã tách bằng dung dịch nước muối, làm khô trên Na_2SO_4 và sau đó cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc

ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 50/50) để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục (120 mg, hiệu suất 63% dưới dạng chất rắn màu trắng). LCMS: m/z 212,9 (M+H).

Bước 6: Điều chế 3-(aminometyl)-2,6-diflobenzamit

Thu được hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 25, bước 6, bằng cách sử dụng 3-(azidometyl)-2,6-diflobenzamit thay vì 11-(azidometyl)-2,4-diflo-5-(2-metoxietoxy)benzen. Phân lập sản phẩm thô (120 mg, hiệu suất 69%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 187,0 (M+H).

Hợp chất trung gian 43: 2-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)propan-2-ol



Bước 1: Điều chế 2-(5-(bromometyl)-2-flophenyl)propan-2-ol

Bổ sung dung dịch MeMgBr 3,0 M trong Et₂O (10,7 ml, 32,3 mmol) ở nhiệt độ 0 °C vào dung dịch của metyl 5-(bromometyl)-2-flobenzoat (2,5 g, 10,12 mmol) trong Et₂O (100 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ sau đó làm lạnh xuống 0 °C và xử lý bằng dung dịch NH₄Cl và EtOAc. Sau khi khuấy 15 phút, tách lớp hữu cơ, rửa bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế hợp chất thô bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = 70/30) để thu được sản phẩm mong muốn (1,5 g, hiệu suất 60%) dưới dạng chất lỏng màu vàng.

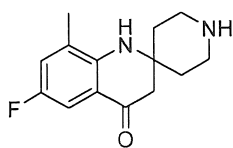
Bước 2: Điều chế 2-(5-(azidometyl)-2-flophenyl)propan-2-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 25, bước 5 bằng cách sử dụng 2-(5-(bromometyl)-2-flophenyl)propan-2-ol. Đưa sản phẩm thô (1,1 g, hiệu suất 59%) trực tiếp vào phản ứng tiếp theo.

Bước 3: Điều chế 2-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)propan-2-ol

Thu được hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 25, bước 6 bằng cách sử dụng 2-(5-(azidometyl)-2-flophenyl)propan-2-ol. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = 97/3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,27 g, hiệu suất 28%).

Hợp chất trung gian 44: 6'-flo-8'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on



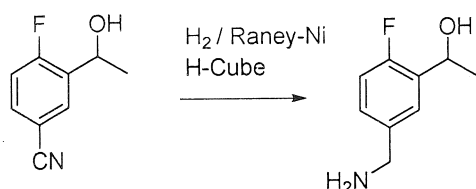
Bước 1: Điều chế 1-(2-amino-5-flo-3-metylphenyl)ethan-1-on

Bổ sung etoxy vinyl tributyl tin (2,6 g, 7,35 mmol) và $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (57 mg, 0,05 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới argon vào dung dịch của 2-bromo-4-flo-6-metylanilin (1,0 g, 4,90 mmol) trong DMF (20 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng trong ống đã bịt kín trong thời gian 15 giờ ở nhiệt độ 110 °C. Sau đó khuấy hỗn hợp phản ứng với dung dịch HCl 20% trong thời gian 2 giờ, pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc (2x50 ml). Làm khô lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 30/70) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (600 mg, hiệu suất 73 %).

Bước 2: Điều chế 6'-flo-8'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on

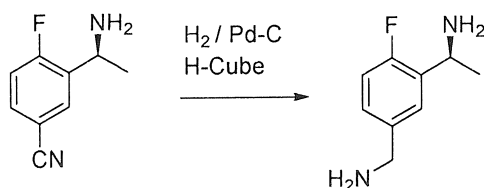
Bổ sung tert-butyl 4-oxopiperidin-1-carboxylat (1,07 g, 5,38 mmol) và pyrrolidin (0,44 ml, 7,18 mmol) vào dung dịch của 1-(2-amino-5-flo-3-metylphenyl)ethan-1-on (600 mg, 3,59 mmol) trong EtOH (50 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 120 °C trong thời gian 48 giờ trong ống đã bịt kín, sau đó cô và pha loãng bằng nước và chiết bằng EtOAc. Làm khô lớp hữu cơ trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký silicagel (hexan/EtOAc = từ 100/0 đến 30/70) để thu được 6'-flo-8'-metyl-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-4'(3'H)-on được bảo vệ bằng Boc (380 mg). Pha loãng hợp chất trung gian Boc trong dioxan (4 ml) và bổ sung 2 ml HCl 4N trong dioxan. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, cô dưới áp suất giảm, và chất rắn thu được rửa bằng ete và làm khô dưới chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng muối HCl (300 mg, hiệu suất 34%, chất rắn màu vàng). LCMS: m/z 249,1 ($\text{M}+\text{H}$).

Hợp chất trung gian 45: 1-(5-(aminometyl)-2-flophenyl)ethanol



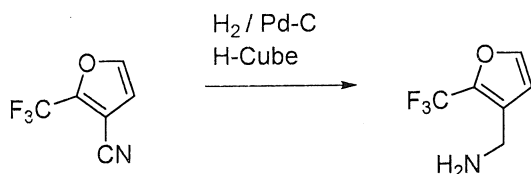
Dung dịch 4-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)benzonitril (320 mg, 1,973 mmol) trong metanol (10 ml) được chạy H-cube PRO™ qua Raney Ni CatCarts® ở nhiệt độ 20 °C với áp suất H₂ ở 50 bar (1 ml / phút) trong thời gian 1 giờ. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (120 mg, hiệu suất 37%). LCMS: m/z 170,1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,52 – 7,45 (m, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 1H), 6,99 (dd, J=10,4, 8,4 Hz, 1H), 5,11 (q, J = 6,4 Hz, 1H), 3,79 (s, 2H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

Hợp chất trung gian 46: (R)-1-(5-(aminometyl)-2-florophenyl)-2,2,2-trifloethanamin



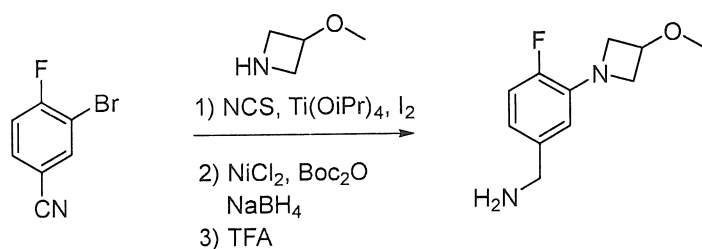
Dung dịch của (R)-3-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzonitril (218 mg, 1 mmol) trong metanol (20 ml) được chạy H-cube PRO™ qua Pd/C CatCarts® ở nhiệt độ 20 °C với áp suất H₂ ở 1 bar trong thời gian 1 giờ ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút. Rót hỗn hợp thô vào 2 x cột SCX 5 g. Sục rửa cột bằng MeOH (4 x 10 ml). Rửa giải sản phẩm từ cột bằng cách sử dụng dung dịch methanoic amoniác 7N (2 x 20 ml). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (178 mg, hiệu suất 80%). LCMS: m/z 223,3 (M+H). Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế.

Hợp chất trung gian 47: (2-(triflometyl)furan-3-yl)metanamin



Dung dịch của 2-(triflometyl)furan-3-carbonitril (150 mg, 0,931 mmol) trong metanol (10 ml) được chạy H-cube PRO™ qua Pd/C CatCarts® ở nhiệt độ 25 °C với áp suất H₂ ở 1 bar trong thời gian 1 giờ ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút ở nhiệt độ 20 °C với áp suất H₂ ở 50 bar. Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, hiệu suất 39%). LCMS: m/z 166,1 (M+H). Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Hợp chất trung gian 48: (4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)phenyl)metanamin



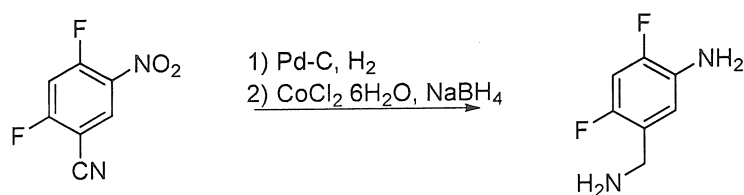
Bước 1: Điều chế 4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)benzonitril

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách tham chiếu Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8325–8328. Bổ sung dung dịch THF 1,3 M của isopropylmagie clorua lithi clorua (3846 μ l, 5,00 mmol), và 3-bromo-4-flobenzonitril (1 g, 5,00 mmol) vào bình thót cổ đã được làm khô trong lò được làm lạnh $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Khuấy hỗn hợp trong thời gian 3 giờ ở nhiệt độ $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, và sau đó nghiền nhỏ với iot. Khuấy 3-metoxiazetidin (0,247 g, 2 mmol), và N-closucxinimit (0,668 g, 5,00 mmol) trong toluen (5 ml) vào lọ 10 ml đã được làm khô trong lò dưới N₂. Sau 20 phút, bổ sung toluen (5 ml) và dung dịch 0,7 M của (5-xyano-2-flophenyl)magie bromua trong THF, và titan isopropoxit (1,421 g, 5,00 mmol) trong khi khuấy vào lọ 10 ml đã được làm khô trong lò riêng rẽ ở nhiệt độ $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ dưới N₂. Sau 5 phút nữa, làm lạnh N-cloanilin xuống $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, và bổ sung dung dịch $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ này bằng xy lanh. Đưa nhiệt độ bề từ từ về nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau 3 giờ, dập tắt hỗn hợp bằng dung dịch bão hòa trong nước của K₂CO₃ (10 ml). Pha loãng hỗn hợp đã xử lý này bằng EtOAc (50 ml) và lọc. Chiết tiếp lớp nước bằng EtOAc (2 x 50 ml). Kết hợp các dịch chiết hữu cơ, làm khô bằng Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Thực hiện tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silicagel với gradien từ hexan nguyên chất đến (85:15) hexan/EtOAc. Sau đó tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan, 85/15) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (0,728 g, hiệu suất 85 %). LCMS: MS m/z 207,3 (M+H).

Bước 2 và Bước 3: Điều chế (4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)phenyl)metanamin

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với hợp chất trung gian 4, bằng cách sử dụng 4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)benzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril thay vì 4-amino-3-flobenzonitril tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, hiệu suất 28% qua 2 bước) dưới dạng dầu không màu. LCMS: m/z 211,2 (M+H).

Hợp chất trung gian 49: 5-(aminometyl)-2, 4-difloanilin



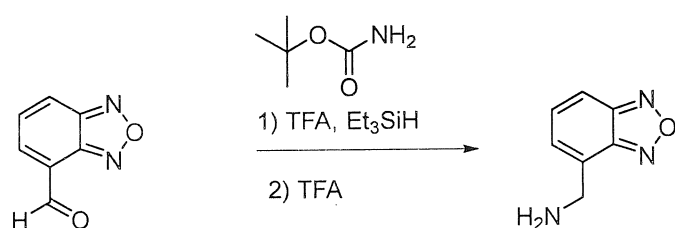
Bước 1: Điều chế 5-amino-2,4-diflobenzonitril

B sung Pd/C 10% ướt (0,112 g, 1,056 mmol) vào dung dịch có khuấy của 2,4-diflo-5-nitrobenzonitril (1,94 g, 10,56 mmol) trong MeOH (40 ml) dưới khí N₂. Hydro hóa hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Lọc hỗn hợp phản ứng qua miếng Celite và rửa giải bằng MeOH. Cô dịch lọc trong chân không, sau đó tinh chế bằng sắc ký silicagel (heptan/EtOAc = từ 100/0 đến 50/50) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,21 g, hiệu suất 74%) sau khi cô trong chân không. LCMS: m/z 153,1 (M-H); ¹H NMR (400 MHz, DMFS-d₆) δ 7,44 (dd, J = 11,3, 9,5 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 9,3, 6,6 Hz, 1H), 5,56 (s, 2H).

Bước 2: Điều chế 5-(aminometyl)-2,4-difloanilin

Bổ sung coban(II) clorua hexahydrat(CoCl₂·6H₂O) (1,87 g, 7,84 mmol) sau đó là bổ sung từng phần NaBH₄ (0,89 g, 23,53 mmol) ở nhiệt độ 0 °C vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 (1,2 g, 7,84 mmol) trong metanol (50 ml). Đưa hỗn hợp này về nhiệt độ trong phòng và khuấy trong thời gian 12 giờ nữa. Dập tắt hỗn hợp bằng cách điều chỉnh độ pH đến 13 bằng amoni hydroxit và chiết bằng EtOAc (3 x 50 ml). Rửa lớp hữu cơ kết hợp bằng nước muối, làm khô trên Na₂SO₄, và cô trong chân không. Tinh chế chất thô bằng HPLC pha đảo điều chế (TFA, phương pháp 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (564 mg, hiệu suất 46%). LCMS: m/z 159,01 (M-H); ¹H NMR (400 MHz, DMF-d₇) δ 7,07 – 6,91 (m, 1H), 6,82 (dd, J = 10,0, 7,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H).

Hợp chất trung gian 50: benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetanamin



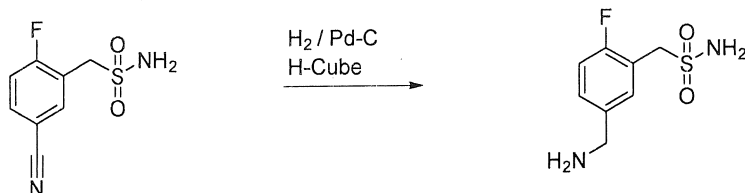
Bước 1: Điều chế tert-butyl (benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetyl)carbammat

Bổ sung tert-butyl carbamat (1,18 g 10,13 mmol), triethylsilan (1,61 ml, 10,13 mmol), và TFA (0,5 ml) ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch có khuấy của benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-carbaldehyt (0,5 g, 3,37 mmol) trong axetonitril (20 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Rót hỗn hợp này vào NaHCO₃ bão hòa trong nước, và chiết bằng EtOAc. Rửa lớp hữu cơ bằng natri clorua bão hòa, và làm khô trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục thô (450 mg, hiệu suất 53%) mà được đưa sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 250,1 (M+H).

Bước 2: Điều chế benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetanamin

Khuấy dung dịch của phần cặn thô trong bước 1 trong TFA (3 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 1 giờ. Sau khi loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không, và nghiền nhỏ phần cặn thô với pentan (10 ml) và diethyl ete (10 ml), làm khô trong chân không để tạo ra sản phẩm nêu ở đề mục thô (322 mg). Đưa sản phẩm thô sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 150,1 (M+H).

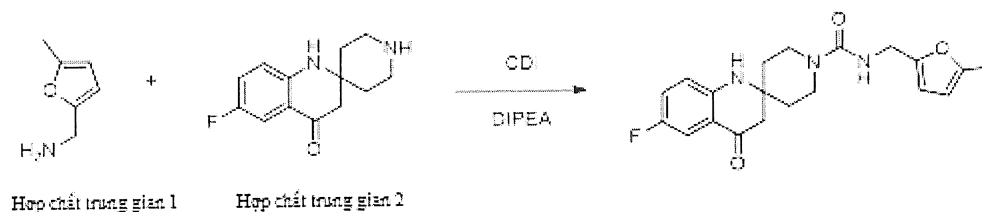
Hợp chất trung gian 51: (5-(aminometyl)-2-flophenyl)metansulfonamit



Dung dịch (5-xyano-2-flophenyl)metansulfonamit (480 mg, 2,241 mmol) trong metanol (15 ml) được chạy H-cube PROTm qua Pd/C CatCarts® ở nhiệt độ 40 °C với áp suất H₂ ở 30 bar trong thời gian 1 giờ ở tốc độ dòng chảy bằng 1 ml/phút. Rót hỗn hợp thô vào 2 x cột SCX 5 g. Sục rửa cột bằng MeOH (4 x 10 ml). Rửa giải sản phẩm từ cột bằng cách sử dụng dung dịch methanoic amoniác 7N (2 x 20 ml). Loại bỏ các chất dễ bay hơi trong chân không để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (484 mg, hiệu suất 99%). LCMS: m/z 219.0 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,46 (dd, J = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,37 (ddd, J = 7,4, 4,9, 2,3 Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 4,40 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H).

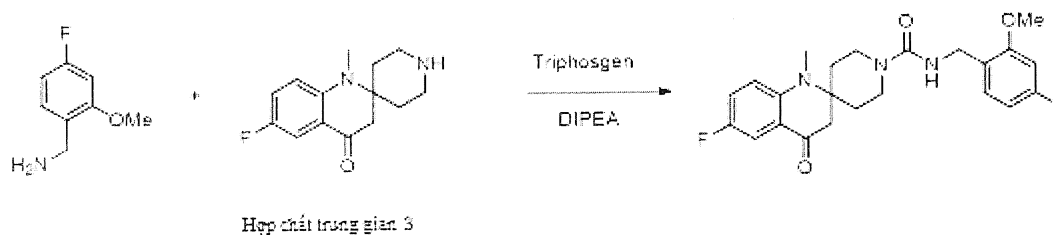
TỔNG HỢP CÁC VÍ DỤ

Ví dụ 1: 6'-flo-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung CDI (40 mg, 0,25 mmol) vào dung dịch của (5-metylfuran-2-yl)metanamin (Hợp chất trung gian 1) (50 mg, 0,23 mmol) trong hỗn hợp của DMF (1 ml) và axetonitril (2 ml) trong bể nước đá. Sau đó bổ sung bazơ Hunig (0,079 ml, 0,45 mmol), và khuấy hỗn hợp trong thời gian 30 phút ở nhiệt độ này. Trong bình thót cổ riêng rẽ, khuấy dung dịch của Hợp chất trung gian 2 dưới dạng muối HCl (69 mg, 0,20 mmol) và bazơ Hunig (0,079 ml, 0,45 mmol) trong DMF (1 ml) và axetonitril (1 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 5 phút. Sau đó bổ sung hỗn hợp này vào hỗn hợp phản ứng lạnh của Hợp chất trung gian 1 và CDI nêu trên. Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 40 °C trong thời gian 18 giờ. Rót hỗn hợp này vào dung dịch NaHCO₃ bão hòa trong nước, và chiết sản phẩm bằng EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên Na₂SO₄, lọc, và cô trong chân không. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM), sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 372,4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,28 - 7,16 (m, 2H), 6,96 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,01 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 5,99 - 5,91 (m, 1H), 4,14 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,50 - 3,26 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 4H).

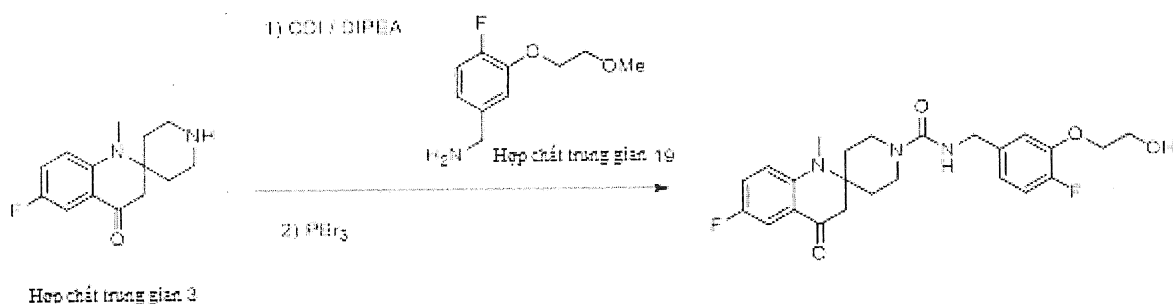
Ví dụ 2: 6'-flo-N-(4-flo-2-metoxibenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung triphosgen (34,4 mg, 0,116 mmol) và DIPEA (0,135 ml, 0,773 mmol) ở nhiệt độ -20 °C vào dung dịch của (4-flo-2-metoxiphenyl)metanamin (60 mg, 0,39 mmol)

trong THF (7,5 ml), và khuấy hỗn hợp phản ứng trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -20°C . Sau đó bổ sung vào đó dung dịch của hợp chất trung gian 3 (110 mg, 0,387 mmol) và DIPEA (0,081 ml, 0,464 mmol) trong 5 ml THF ở nhiệt độ -20°C , và để cho hỗn hợp này ấm lên đến nhiệt độ trong phòng và khuấy qua đêm. Làm dừng hỗn hợp phản ứng bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa trong nước, và chiết sản phẩm bằng EtOAc. Cô lớp EtOAc, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (82,6 mg, hiệu suất 50%). LCMS: m/z 429,9 (M); ^1H NMR (400 MHz, DCM-d_2) δ 1,61 (d, $J = 12,4$ Hz, 2H), 1,79 (td, $J = 12,9, 4,6$ Hz, 2H), 2,77 (d, $J = 17,1$ Hz, 5H), 2,84 - 2,96 (m, 2H), 3,73 (d, $J = 6,6$ Hz, 5H), 4,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 4,95 (s, 1H), 6,42 - 6,62 (m, 2H), 6,70 (dd, $J = 9,3, 4,0$ Hz, 1H), 7,01 - 7,21 (m, 2H), 7,39 (dd, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 1H).

Ví dụ 3: 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-metoxietoxy)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

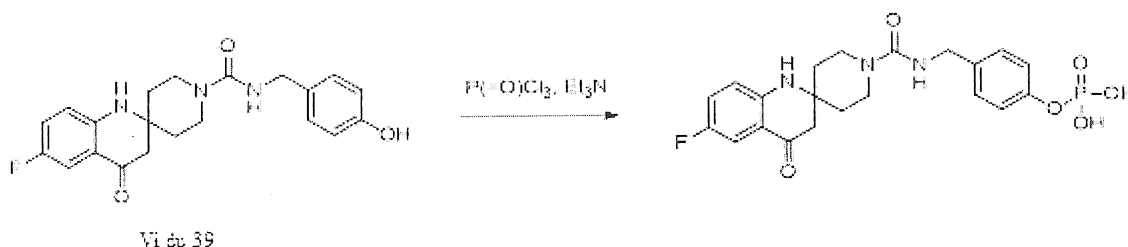
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19 và hợp chất trung gian 3 lần lượt thay vì các hợp chất trung gian 1 và 2. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (200 mg, hiệu suất 70%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 474,2 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Bổ sung từ từ BBr_3 (1M trong THF, 1267 μl , 1,267 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh của sản phẩm trong bước 1 (200 mg, 0,422 mmol) trong DCM (4 ml) ở nhiệt độ 0°C . Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0°C trong thời gian 1 giờ và sau đó dập tắt

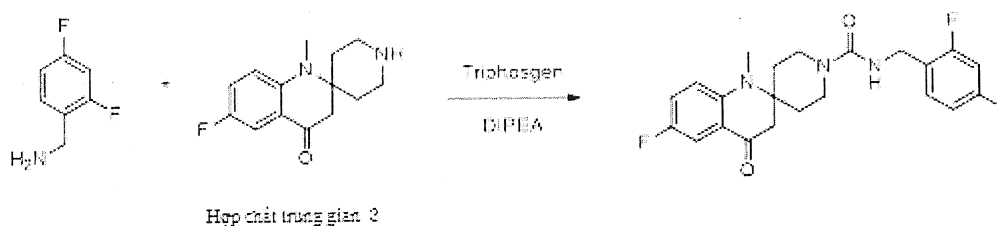
bằng NH_4Cl bão hòa trong nước (15 ml) và chiết bằng DCM (2X5 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (100 mg, hiệu suất 51%). LCMS: m/z 460,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,43 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,24 (ddd, $J = 9,3, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 7,09 - 6,97 (m, 2H), 6,94 (dd, $J = 9,3, 4,0$ Hz, 1H), 6,85 (ddd, $J = 8,3, 4,3, 2,0$ Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,10 (dd, $J = 5,3, 4,3$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 3,88 (dd, $J = 5,4, 4,3$ Hz, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 1,93 (td, $J = 12,8, 4,7$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

Ví dụ 4: 4-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl dihydro phosphat



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 28, bằng cách sử dụng hợp chất ví dụ 39 thay vì hợp chất ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 0) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 464,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,26 - 7,07 (m, 5H), 6,86 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,57 - 3,42 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,82 - 1,62 (m, 4H).

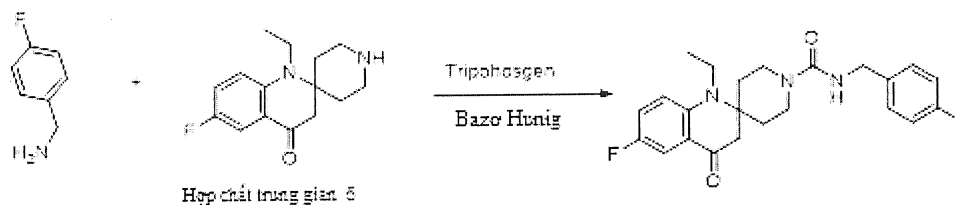
Ví dụ 5: N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (2,4-diflophenyl)metanamin thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề

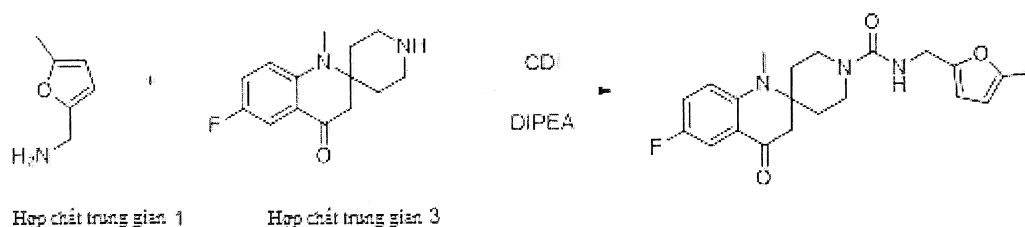
mục (120 mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 418.1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,47 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 6,99 – 6,85 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,97 – 2,90 (m, 5H), 1,93 (td, $J = 13,0, 4,6$ Hz, 2H), 1,76 – 1,67 (m, 2H).

Ví dụ 6: 1'-etyl-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng SFC (cột: Phenomenex Kinetex Biphenyl 21,2x150 mm 5 μm ; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, hiệu suất 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 414,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,40 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 7,07 – 6,99 (m, 2H), 6,90 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,00 (dd, $J = 11,8, 2,4$ Hz, 2H), 3,44 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,08 – 2,97 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,90 (td, $J = 13,0, 4,8$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 7: 6'-flo-1'-metyl-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 3 thay vì hợp chất trung gian 2. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 386,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,46 – 7,25 (m,

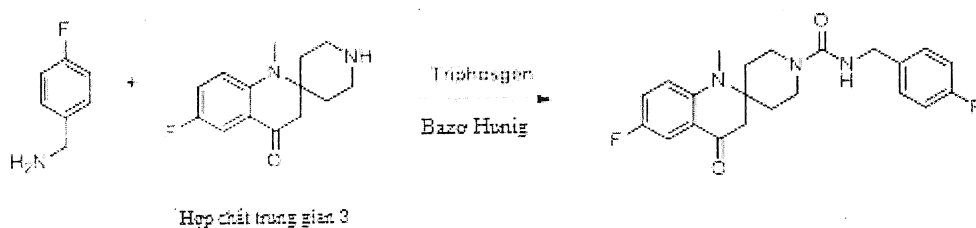
2H), 7,06 - 6,86 (m, 2H), 6,02 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 5,99 - 5,91 (m, 1H), 4,14 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,99 - 3,77 (m, 2H), 3,00 - 2,76 (m, 7H), 2,21 (s, 3H), 1,78-1,72 (m, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 2H).

Ví dụ 8: 6'-flo-N-(4-flo-3-metoxybenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flo-3-metoxyphenyl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 95/5), sau đó là SFC (cột: Princeton DIOL 20x150mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40 mg, hiệu suất 29%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 430,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,43 (dd, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 9,3, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 7,06 - 6,90 (m, 3H), 6,83 (ddd, $J = 8,2, 4,3, 2,0$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,01 - 3,91 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,06 (td, $J = 14,3, 13,2, 2,7$ Hz, 2H), 2,93 (d, $J = 3,0$ Hz, 5H), 1,93 (td, $J = 13,0, 4,7$ Hz, 2H), 1,72 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H).

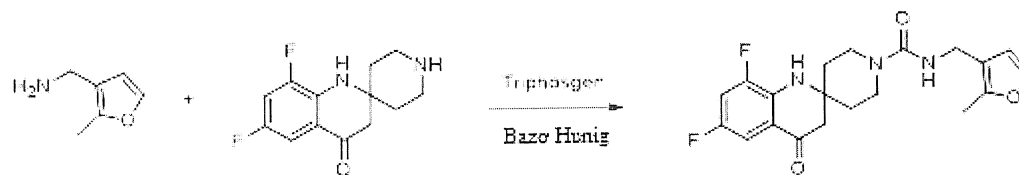
Ví dụ 9: 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flophenyl)metanamin thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 6) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 400,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,31 (m, 2H), 7,31

– 7,23 (m, 2H), 7,17 – 7,06 (m, 3H), 7,00 – 6,92 (m, 1H), 4,20 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 7H), 1,75 (dt, $J = 12,7, 6,5$ Hz, 2H), 1,60 – 1,52 (m, 2H).

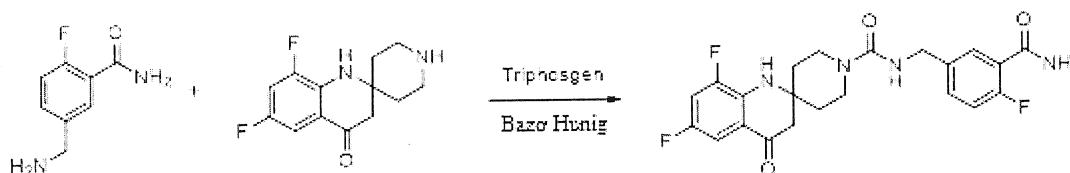
Ví dụ 10: 6',8'-diflo-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (2-metylfuran-3-yl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 390.1 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,26 – 7,12 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,69 – 3,63 (m, 2H), 3,36 – 3,29 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,82 – 1,73 (m, 4H).

Ví dụ 11: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

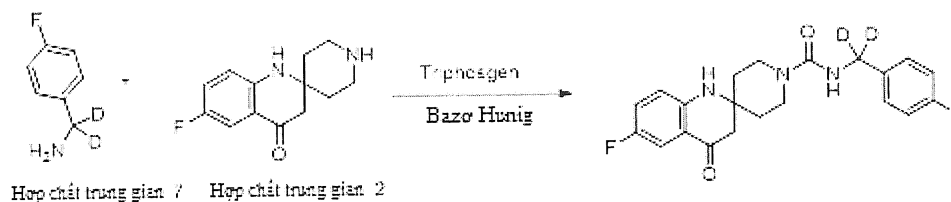


Hợp chất trung gian 6

Hợp chất trung gian 26

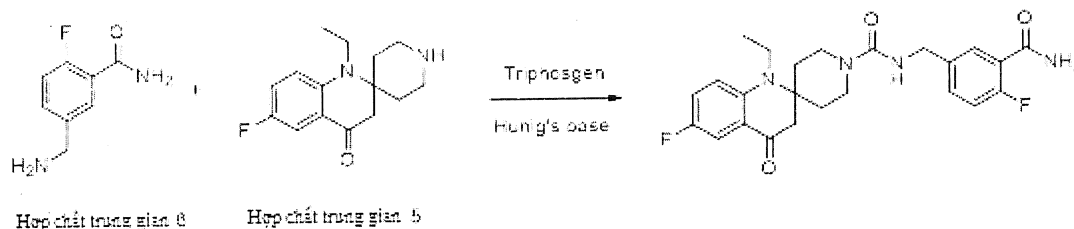
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 6 và 26 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (57 mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 477.2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,47 (ddd, $J = 7,4, 4,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,25 – 7,10 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,70 (dt, $J = 14,2, 5,1$ Hz, 2H), 3,41 – 3,33 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,87 – 1,73 (m, 4H).

Ví dụ 12: 6'-flo-N-((4-flophenyl)metyl-d₂)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 7 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng by HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5), sau đó là SFC (cột: Princeton DIOL 20x150mm 5 µm; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 388,3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,33 - 7,26 (m, 3H), 7,12 (ddd, J = 9,0, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,85 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 4H), 3,33 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 2,66 (s, 2H), 1,72 (tdt, J = 13,3, 7,7, 4,6 Hz, 4H).

Ví dụ 13: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



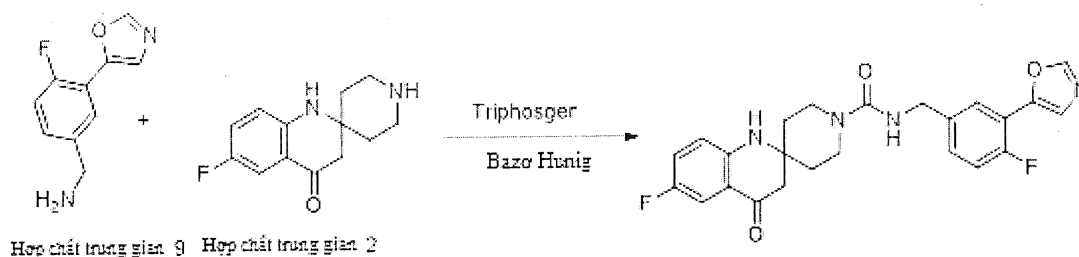
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 6 và 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (55 mg, hiệu suất 26%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 477.2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,76 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 6,0, 2,4 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 9,4, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 10,9, 8,5 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,01 (d, J = 13,8 Hz, 2H), 3,45 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 11,9 Hz, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,99 - 1,72 (m, 4H), 1,25 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 14: 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-metoxetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



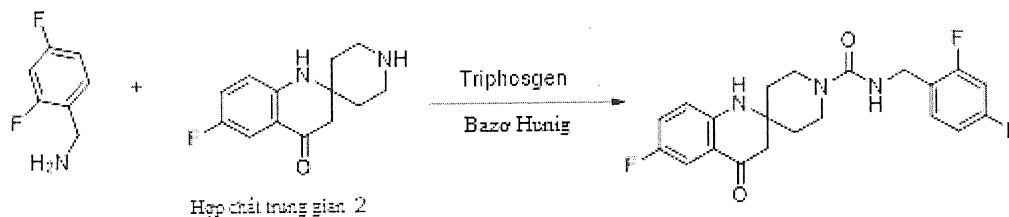
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 8 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 444,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,41 (dd, $J = 8,6, 3,3$ Hz, 1H), 7,35 - 7,27 (m, 2H), 7,23 (ddd, $J = 9,4, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 7,05 - 7,00 (m, 2H), 6,96 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,97 (d, $J = 14,0$ Hz, 2H), 3,61 - 3,50 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,08 - 2,98 (m, 2H), 2,92 (s, 2H), 1,93 (td, $J = 13,0, 4,7$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H).

Ví dụ 15: 6'-flo-N-(4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



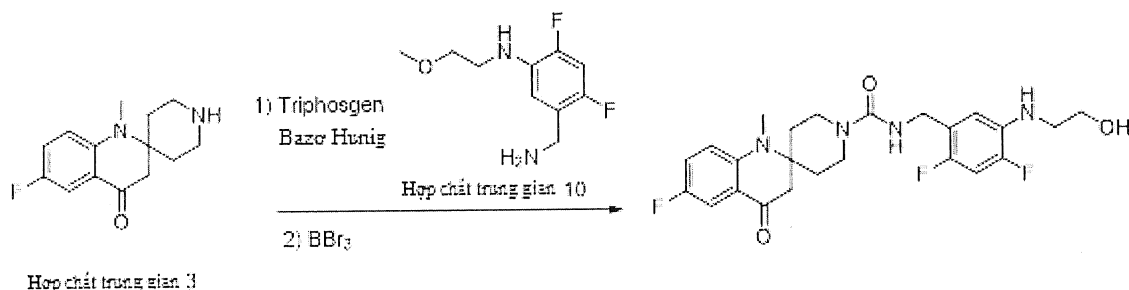
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 9 (muối TFA) và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm trên đĩa TLC điều chế bằng cách sử dụng MeOH 5 % trong DCM làm pha động, để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (49 mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 452,9 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (1H, s), 7,69 - 7,67 (1H, d), 7,54 - 7,53 (1H, d), 7,33 - 7,31 (2H, m), 7,24 - 7,20 (2H, m), 6,92 - 6,90 (1H, m), 6,82 (1H, s), 4,26 - 4,25 (2H, d), 3,46 - 3,38 (4H, m), 2,61 (2H, s), 1,59 - 1,55 (4H, m).

Ví dụ 16: N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (2,4-diflophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng SFC điều chế (cột: Princeton DIOL 20x150mm 5 μ m; pha động: MeOH), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 404,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,40 - 7,26 (m, 2H), 7,12 (ddd, J = 9,0, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 3H), 4,36 (s, 2H), 3,57 - 3,46 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,72 (tdt, J = 13,3, 7,8, 4,6 Hz, 4H).

Ví dụ 17: N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



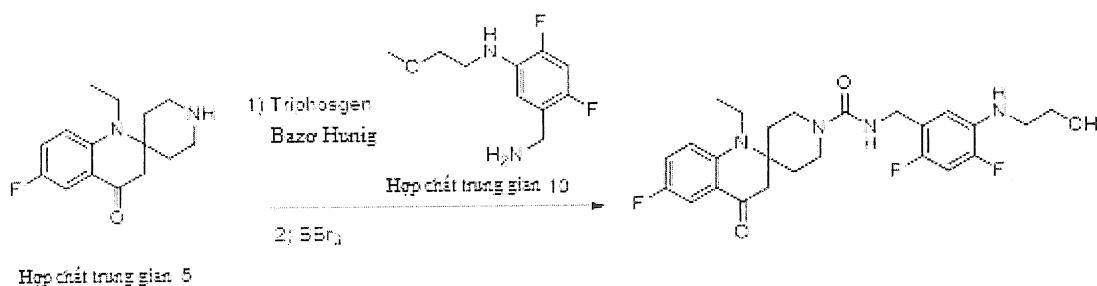
Bước 1: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 10 thay vì (4-flo-2-metoxylphenyl)metanamin. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (48 mg, hiệu suất 16,2%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 491,2 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 3, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng prep HPLC (Bazơ, phương pháp 4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, hiệu suất 44,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. HRMS: m/z 477,2110 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,43 (dd, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 6,81 (dd, $J = 11,4, 9,7$ Hz, 1H), 6,75 (dd, $J = 9,6, 7,4$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,23 (t, $J = 5,7$ Hz, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 1,92 (td, $J = 13,0, 4,6$ Hz, 2H), 1,75 – 1,65 (m, 2H).

Ví dụ 18: N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-((2-metoxyletyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

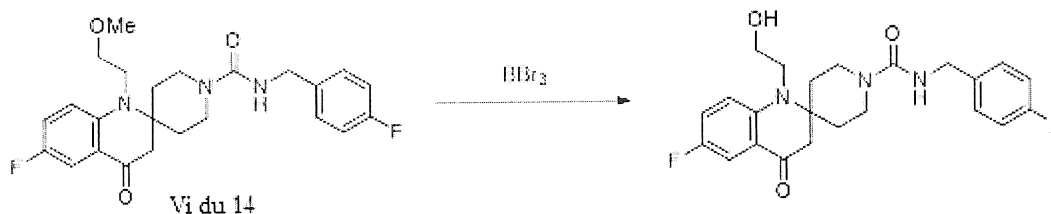
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 10 và 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyletyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cặn thô bằng SFC điều chế (cột: Princeton DEAP 20x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. HRMS: m/z 505,2423 ($M+H$).

Bước 2: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 3, bước 2. Sau đó tinh chế sản phẩm bằng SFC điều chế (cột: Princeton DEAP 20x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 27,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng. HRMS: m/z 491,2265 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,38 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,22 (m, $J = 9,4, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 6,88 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 6,85 – 6,61 (m, 2H), 4,31 (s, 2H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,71 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H),

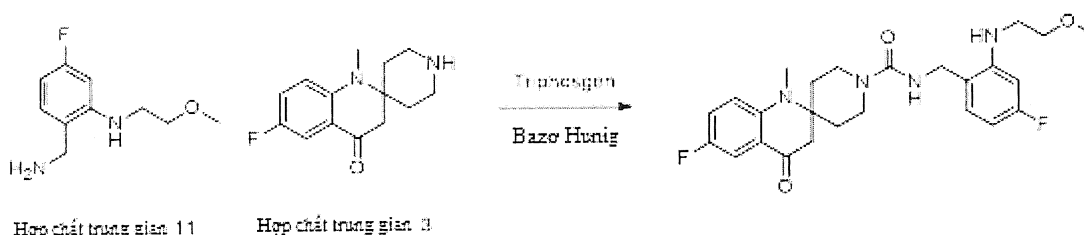
3,42 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 1,89 (td, $J = 13,0, 4,8$ Hz, 2H), 1,76 (d, $J = 13,5$ Hz, 2H), 1,22 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 19: 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-hydroxyetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung từ từ tribromoboran 1M trong DCM (0,293 ml, 0,293 mmol) vào dung dịch của ví dụ 14 (65 mg, 0,147 mmol) trong DCM khô (2 ml) ở nhiệt độ 0 °C. Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ 0 °C trong thời gian 30 phút sau đó dập tắt bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa trong nước và chiết bằng DCM và EtOAc. Làm khô các lớp hữu cơ kết hợp trên Na_2SO_4 và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cặn bằng tinh chế bằng SFC điều chế (cột: Princeton DEAP 20x150 mm 5 μm ; pha động: MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, hiệu suất 53%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 430,3 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 7,56 (dd, $J = 8,3, 3,2$ Hz, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 2H), 7,20 (td, $J = 8,4, 7,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8,7$ Hz, 3H), 4,39 (s, 2H), 3,96 - 3,79 (m, 4H), 3,53 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H), 3,04 (t, $J = 11,9$ Hz, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,15 - 2,05 (m, 2H), 1,83 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H).

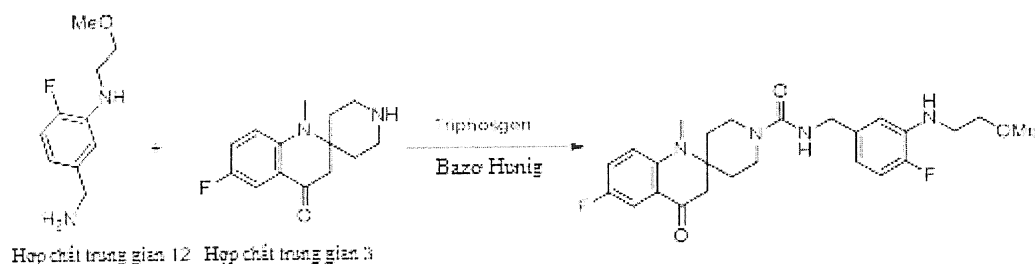
Ví dụ 20: 6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 11 thay vì (4-flo-2-metoxylphenyl)metanamin. Tinh chế phân cặn thô bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (40mg, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 473,0 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,42 (dd, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, J

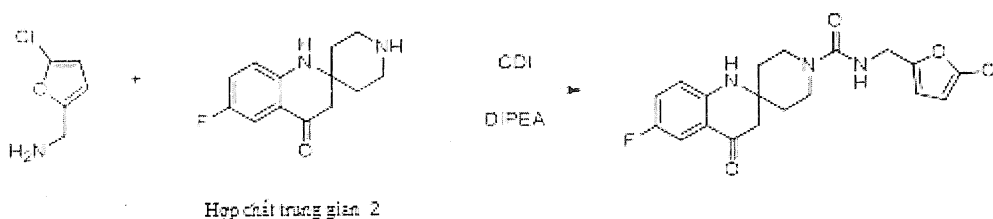
= 9,3, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 8,2, 6,8$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 6,33 (dd, $J = 12,1, 2,5$ Hz, 1H), 6,26 (td, $J = 8,4, 2,5$ Hz, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,94 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 3,61 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,26 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,11 - 2,98 (m, 2H), 2,92 (d, $J = 4,5$ Hz, 5H), 1,92 (td, $J = 12,7, 4,7$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 13,3$ Hz, 2H).

Ví dụ 21: 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-metoxietoxy)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 12 thay vì (4-flo-2-metoxiphenyl)metanamin. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 90/10), sau đó là HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (156 mg, hiệu suất 40%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 473,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,36 (ddd, $J = 10,5, 4,9, 2,6$ Hz, 2H), 7,10 - 6,81 (m, 3H), 6,64 (dd, $J = 8,7, 1,9$ Hz, 1H), 6,51 - 6,32 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,91 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,49 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (d, $J = 4,9$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 10,2$ Hz, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,75 (td, $J = 12,9, 4,5$ Hz, 2H), 1,56 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H).

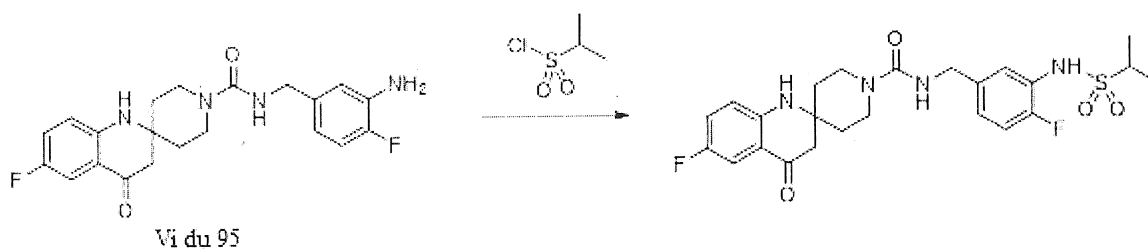
Ví dụ 22: N-((5-clofuran-2-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (5-clofuran-2-yl)metanamin (được điều chế theo J. Med. Chem. 2016, 59, 3471) thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm

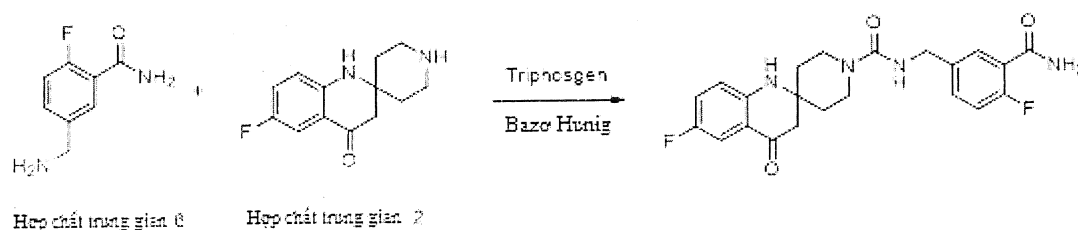
bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27 mg, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 392,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 5,6$ Hz, 1H), 6,97 - 6,85 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,36 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,26 (d, $J = 3,2$ Hz, 1H), 4,16 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,52 - 3,28 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,69 - 1,45 (m, 4H).

Ví dụ 23: 6'-flo-N-(4-flo-3-((1-metyletyl)sulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung 2-propansulfonyl clorua (9,81 μ l, 0,087 mmol) vào dung dịch có khuấy của ví dụ 95 (35 mg, 0,087 mmol) trong DCM (437 μ l) và pyridin (437 μ l). Để phản ứng có khuấy ở nhiệt độ 50 °C. Tinh chế nguyên liệu thô bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (7,3 mg, hiệu suất 16%). LCMS: m/z 507,1 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,52 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,18 - 7,07 (m, 3H), 6,88 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,54 (t, $J = 5,5$ Hz, 4H), 3,30 - 3,24 (m, 1H), 2,71 (s, 2H), 1,78 (h, $J = 7,6, 7,0$ Hz, 4H), 1,38 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).

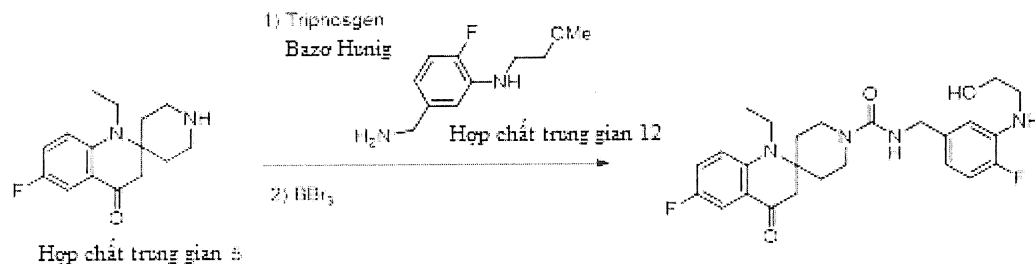
Ví dụ 24: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 6 và 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất

39%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 429,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,75 (dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,47 (m, $J = 7,3, 4,8, 2,4$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 6,88 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,7$ Hz, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,82 - 1,68 (m, 4H).

Ví dụ 25: 1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



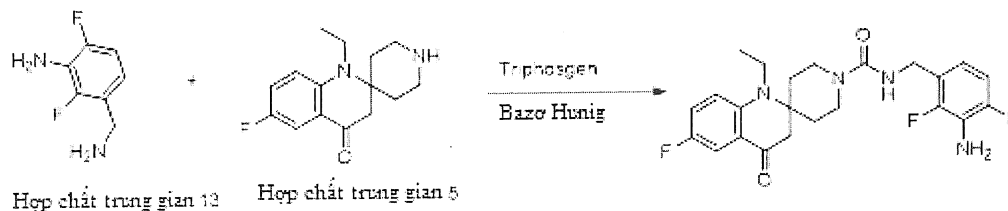
Bước 1: Tổng hợp 1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 12 và 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxylphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 487,3 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp 1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

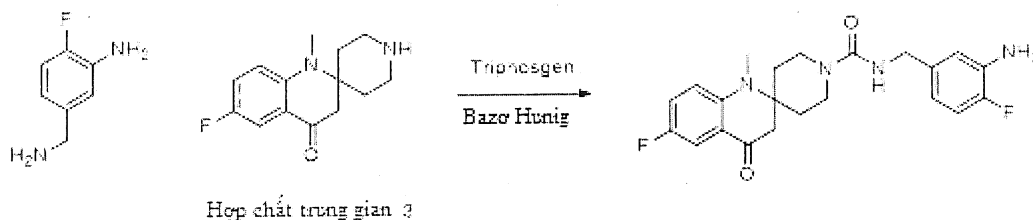
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 19, bằng cách sử dụng sản phẩm trong bước 1 thay vì ví dụ 14. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3 mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 473,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,38 - 7,27 (m, 2H), 7,06 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,64 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 6,43 (ddd, $J = 8,0, 4,5, 2,0$ Hz, 1H), 5,16 (q, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,13 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 13,8$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,11 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,87 (d, $J = 11,5$ Hz, 4H), 1,81 - 1,56 (m, 4H), 1,14 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H).

Ví dụ 26: N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



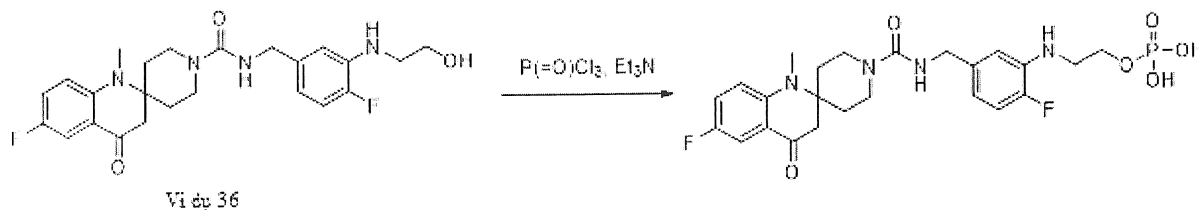
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 13 và 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 5%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 447,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,51 (dd, $J = 8,5, 3,3$ Hz, 1H), 7,16 (ddd, $J = 9,3, 7,7, 3,2$ Hz, 1H), 6,81 - 6,73 (m, 2H), 6,71 - 6,63 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,40 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,49 (s, 1H), 3,37 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,05 - 2,93 (m, 2H), 2,84 (s, 2H), 1,90 (dt, $J = 12,6, 6,7$ Hz, 2H), 1,79 (d, $J = 13,2$ Hz, 3H), 1,25 (d, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 27: N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



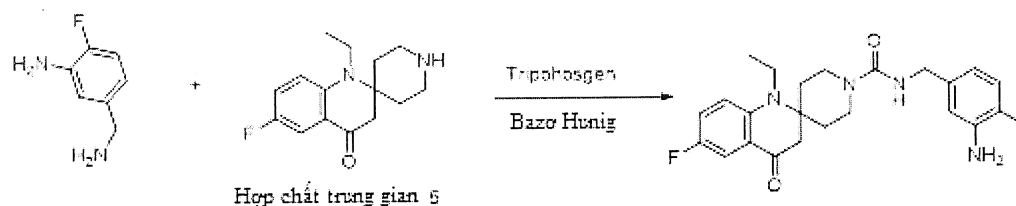
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 5-(aminometyl)-2-floanilin thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 415,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,43 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,25 (ddd, $J = 9,3, 8,0, 3,3$ Hz, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,2, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 4,22 (d, $J = 4,2$ Hz, 2H), 3,95 (d, $J = 13,9$ Hz, 2H), 3,10 - 3,00 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 1,99 - 1,86 (m, 2H), 1,71 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H).

Ví dụ 28: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung phospho oxyclorea (0,122 ml, 1,309 mmol) từng giọt vào dung dịch của ví dụ 36 (300 mg, 0,654 mmol) và trietylamin (0,547 ml, 3,93 mmol) trong THF (5 ml) trong bể nước đá. Lấy hỗn hợp phản ứng ra khỏi bể nước đá sau 5 phút và để cho ấm lên đến nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút. Dập tắt hỗn hợp từ từ bằng H₂O và chuyển sang phễu tách. Chiết lớp nước bằng EtOAc/THF (1:1) (3x100 ml). Kết hợp các dịch chiết hữu cơ và cô trong chân không. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 1) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (222 mg, hiệu suất 60,5 %) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 539,2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,42 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,24 (ddd, J = 9,3, 7,9, 3,3 Hz, 1H), 6,95 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,1 Hz, 1H), 6,52 (ddd, J = 8,2, 4,5, 2,1 Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 2H), 4,01 - 3,92 (m, 2H), 3,38 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,11 - 3,00 (m, 2H), 2,98 - 2,87 (m, 5H), 1,93 (td, J = 12,8, 4,7 Hz, 2H), 1,79 - 1,64 (m, 2H).

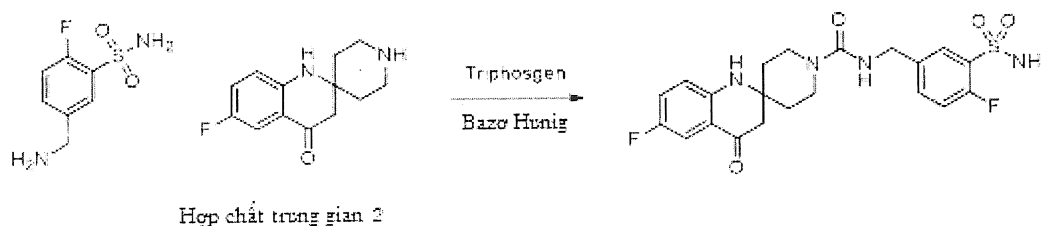
Ví dụ 29: N-(3-amino-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 5-(aminometyl)-2-floanilin và hợp chất trung gian 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 90/10), sau đó là HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (19 mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 429,3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, MeOH-

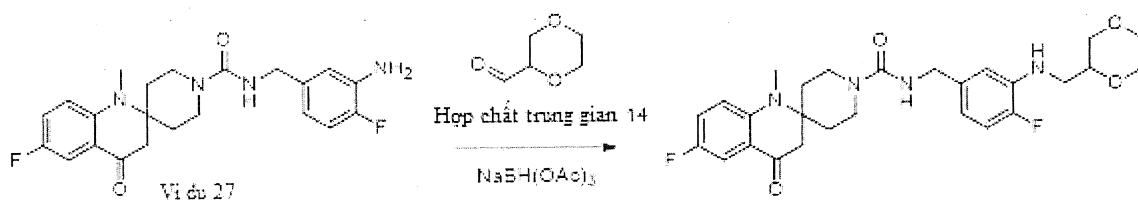
d_4) δ 7,40 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 9,4, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 6,96 - 6,83 (m, 2H), 6,78 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 6,56 (ddd, $J = 8,2, 4,4, 2,2$ Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 4,06 - 3,92 (m, 2H), 3,44 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,91 (td, $J = 13,0, 4,8$ Hz, 2H), 1,78 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 30: 6'-flo-N-(4-flo-3-sulfamoylbenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 5-(aminometyl)-2-flobenzensulfonamit và hợp chất trung gian 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (110 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 465,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,70 (dd, $J = 7,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,20 - 7,08 (m, 2H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,76 - 3,68 (m, 2H), 3,54 - 3,51 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 4H).

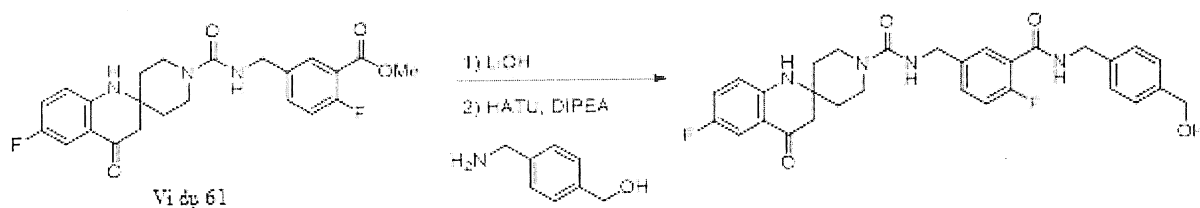
Ví dụ 31: N-(3-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Khuấy hỗn hợp của ví dụ 27 (50 mg, 0,121 mmol), hợp chất trung gian 14 (nguyên liệu thô) và $NaBH(OAc)_3$ (52 mg, 0,25 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ, phân chia giữa DCM và dung dịch NH_4Cl trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (9 mg, hiệu suất 14%). LCMS: m/z 515,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,43 (dd,

$J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1 H), 6,94 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,70 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,56 - 6,50 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,84 - 3,75 (m, 3H), 3,73 - 3,65 (m, 2H), 3,62 - 3,53 (m, 1H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 3,21 (dd, $J = 13,4, 4,9$ Hz, 1H), 3,13 (dd, $J = 13,4, 6,6$ Hz, 1H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,93 (td, $J = 13,1, 4,7$ Hz, 2H), 1,76-1,67 (m, 2H).

Ví dụ 32: 6'-flo-N-(4-flo-3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp axit 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-ylcarboxamido)metyl)benzoic

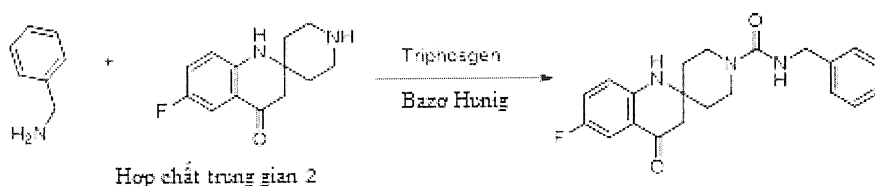
Bổ sung LiOH (0,641 g, 26,7 mmol) vào ví dụ 61 (5,93 g, 13,37 mmol) trong THF (10 ml) và nước (10 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 16 giờ. Cô các chất dễ bay hơi trong chân không. Nghiền nhỏ phần cặn thô với MeOH/DCM, lọc, và làm khô trong lò chân không trong thời gian 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 430,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,63 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 7,17 - 7,08 (m, 1H), 7,07 - 6,98 (m, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,82 - 1,66 (m, 4H).

Bước 2: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Bổ sung DIPEA (0,047 ml, 0,271 mmol) sau đó là HATU (0,103g, 0,271 mmol) vào dung dịch khan của sản phẩm trong bước 1 (0,080 g, 0,180 mmol) trong DMF (1 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 15 phút, và bổ sung (4-(aminometyl)phenyl)metanol (0,025g, 0,18 mmol). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Pha loãng hỗn hợp này bằng EtOAc (5 ml) và rửa bằng amoni clorua bão hòa (2 x 5 ml), và NaCl bão hòa (1x 5 ml). Làm khô lớp hữu cơ bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô các chất dễ bay hơi trong chân không. Hòa tan phần cặn thô trong MeOH và tinh chế bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra

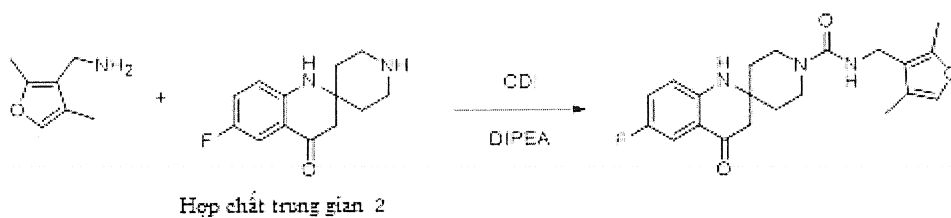
hợp chất nêu ở đề mục (63 mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 549,2341 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,65 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,26 (m, 5H), 7,21 – 7,07 (m, 2H), 6,90 – 6,79 (m, 1H), 4,62 – 4,56 (m, 4H), 4,35 (s, 2H), 3,51 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,82 – 1,66 (m, 4H).

Ví dụ 33: N-benzyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng benzyl amin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/EtOAc = từ 60/40 đến 20/80), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (74 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 368,05 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 - 7,27 (2H, m), 7,24 - 7,20 (5H, m), 7,12 - 7,08 (1H, m), 6,92 - 6,90 (1H, m), 6,80 (1H, s), 4,23 - 4,22 (2H, m), 3,46 - 3,40 (4H, m), 2,61 (2H, s), 1,60 - 1,55 (4H, m).

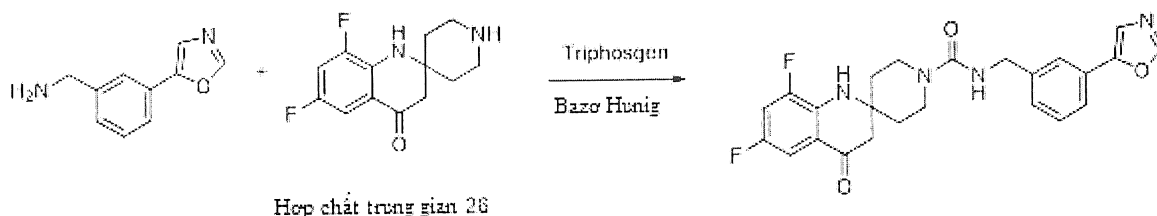
Ví dụ 34: N-((2,4-dimetylfuran-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (2,4-dimetylfuran-3-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC (Axit formic, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 386,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,29 - 7,10 (m, 3H), 6,94

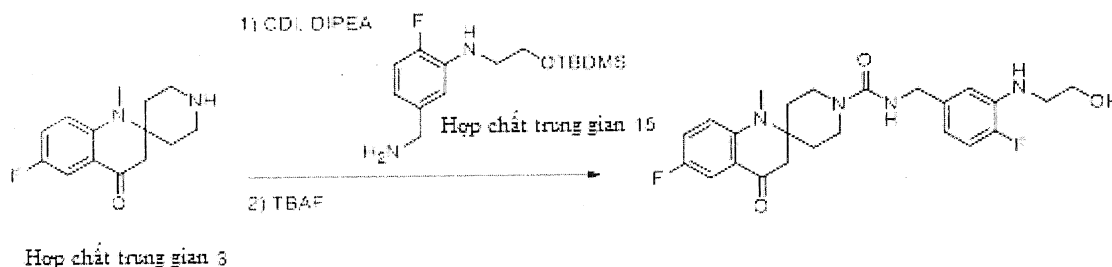
- 6,85 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,64 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 3,95 (d, $J = 5,1$ Hz, 2H), 3,56 - 3,21 (m, 4H), 2,59 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,64 - 1,44 (m, 4H).

Ví dụ 35: 6',8'-diflo-N-(3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (3-(oxazol-5-yl)phenyl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 453,2 (M+H).

Ví dụ 36: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp N-(3-((2-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)etyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

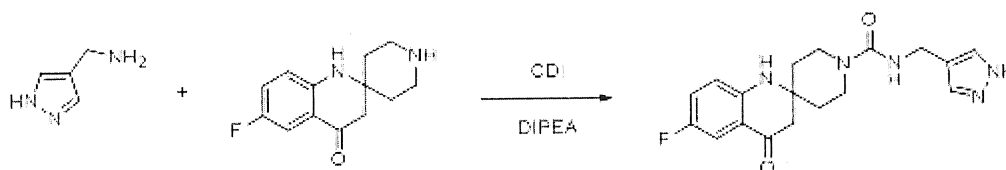
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 15 và hợp chất trung gian 3 lần lượt thay vì hợp chất trung gian 1 và hợp chất trung gian 2. LCMS: m/z 573,6 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Hấp thụ sản phẩm trong bước 1 trong THF (20 ml). Bổ sung vào đó TBAF (dung dịch THF 1M, 6,70 ml, 6,70 mmol). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ và nó phân chia giữa trong nước NH_4Cl và EtOAc. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết

hợp trên Na_2SO_4 và cô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,33 g, hiệu suất 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 459,5 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,44 - 7,28 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 5,9$ Hz, 1H), 7,00 - 6,87 (m, 2H), 6,63 (dd, $J = 8,7, 2,0$ Hz, 1H), 6,42 (ddd, $J = 8,1, 4,5, 2,0$ Hz, 1H), 5,24 - 5,07 (m, 1H), 4,77 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 4,13 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 4,01 - 3,81 (m, 2H), 3,57 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 3,12 (q, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,98 - 2,79 (m, 7H), 1,76 (td, $J = 12,8, 4,6$ Hz, 2H), 1,64 - 1,49 (m, 2H).

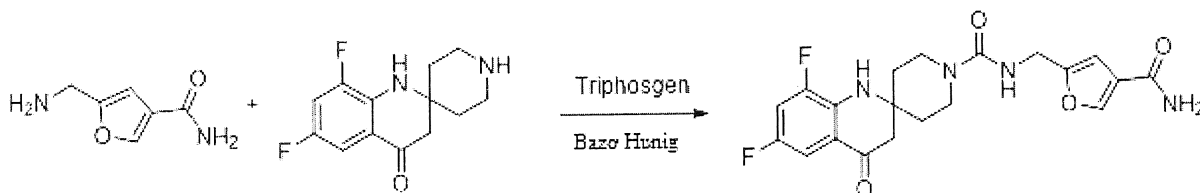
Ví dụ 37: N-((1H-pyrazol-4-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (1H-pyrazol-4-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH), sau đó là HPLC (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 358,3 ($\text{M}+\text{H}$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,57 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,30 - 7,12 (m, 2H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 6,86 - 6,73 (m, 2H), 4,07 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,53 - 3,19 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 4H).

Ví dụ 38: N-((4-carbamoylfuran-2-yl)metyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

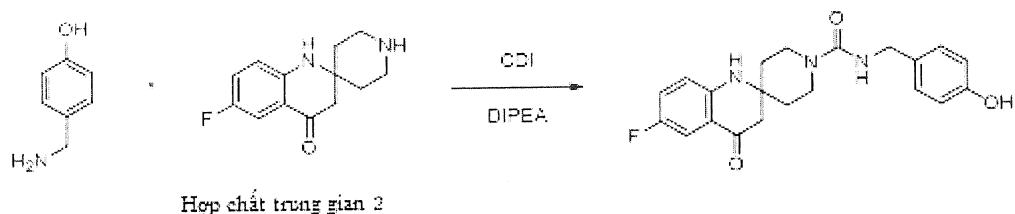


Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 5-(aminometyl)furan-3-carboxamit và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần

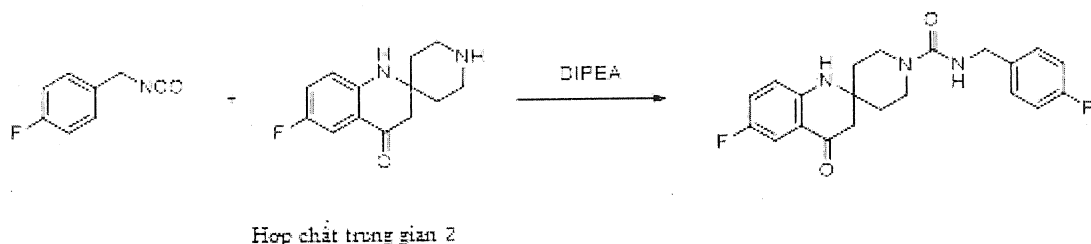
cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 418,9 (M+H).

Ví dụ 39: 6'-flo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-hydroxybenzylamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, hiệu suất 8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 384,3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,22 (s, 1H), 7,28 - 7,16 (m, 2H), 7,09 - 7,00 (m, 2H), 6,97 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,94 - 6,86 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,71 - 6,63 (m, 2H), 4,10 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,49 - 3,28 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,66 - 1,46 (m, 4H).

Ví dụ 40: 6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung dung dịch của Hợp chất trung gian 2 dưới dạng muối TFA (1,42 g, 4,08 mmol) và bazơ Hunig (2,136 ml, 12,23 mmol) trong THF (1 ml) vào dung dịch của 4-flobenzyl isoxyanat (0,709 g, 4,69 mmol) trong THF (1 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 18 giờ. Rót phản ứng vào NaHCO_3 bão hòa trong nước và chiết bằng EtOAc. Kết hợp các chất hữu cơ, làm khô bằng Na_2SO_4 , lọc, và cô các chất dễ bay hơi trong chân không. Cho phần cận thô đi qua nút silicagel rửa giải bằng MeOH/DCM (5/95). Cô dung môi trong chân không và nghiền nhỏ chất rắn với dietyl ete để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,1 g, hiệu suất 69%). LCMS: m/z 386,2 (M+H); ^1H NMR (400

MHz, metanol- d_4) δ 7,32 - 7,25 (m, 3H), 7,12 (ddd, $J = 9,2, 8,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,05 - 6,98 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,57 - 3,43 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,80 - 1,63 (m, 4H).

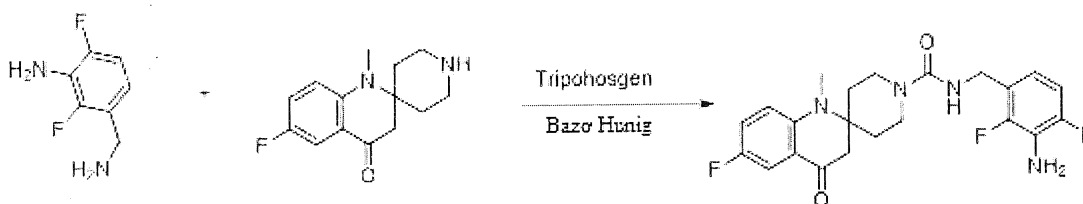
Ví dụ 41: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 6 Hợp chất trung gian 3

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 6 và 3 lần lượt thay vì các hợp chất trung gian 1 và 2. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM = 1:9) sau đó là HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (656 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 443,1886 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,80 - 7,73 (m, 1H), 7,53 - 7,41 (m, 2H), 7,32 - 7,22 (m, 1H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,03 - 3,93 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 2H), 2,97 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,03 - 1,91 (m, 2H), 1,78 - 1,70 (m, 2H).

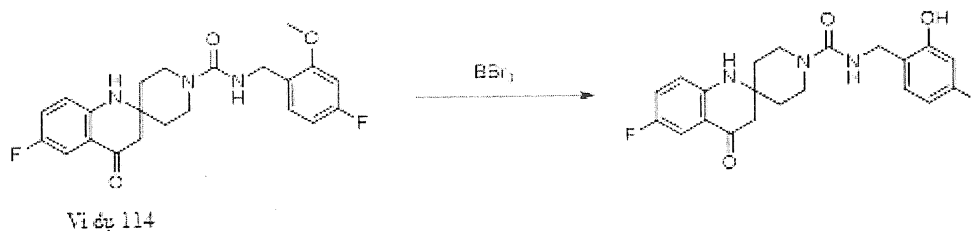
Ví dụ 42: N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 13 Hợp chất trung gian 3

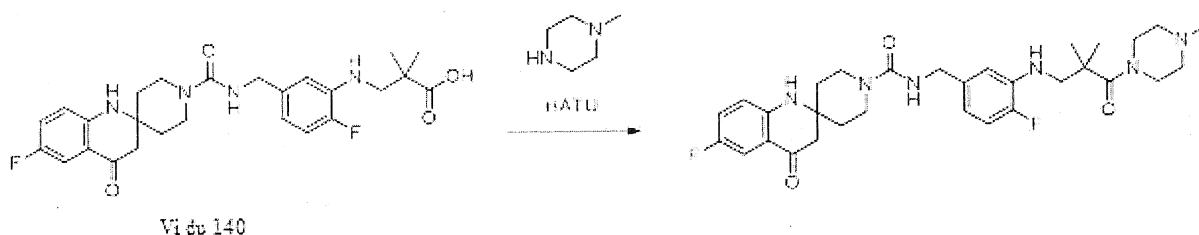
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 13 thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 433,3 ($M+H$).

Ví dụ 43: 6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung BBr₃ (0,6 ml, 6,47 mmol) ở nhiệt độ trong phòng dưới khí nitơ vào dung dịch có khuấy của ví dụ 114 (900 mg, 2,15 mmol) trong DCM (15 ml) và khuấy phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 4 giờ. Làm lạnh phản ứng xuống 0 °C và dập tắt bằng MeOH, sau đó pha loãng bằng EtOAc và rửa bằng nước, làm khô trên Na₂SO₄ và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 90/10), để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (500 mg, hiệu suất 58 %) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 402,3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10,5 (1H, s), 7,24 - 7,19 (3H, m), 7,09 - 7,05 (1H, t), 6,90 - 6,87 (1H, m), 6,79 (1H, s), 6,59 - 6,52 (2H, m), 4,11 - 4,10 (2H, d), 3,45 - 3,32 (4H, m), 2,60 (2H, m), 1,58 - 1,55 (4H, m).

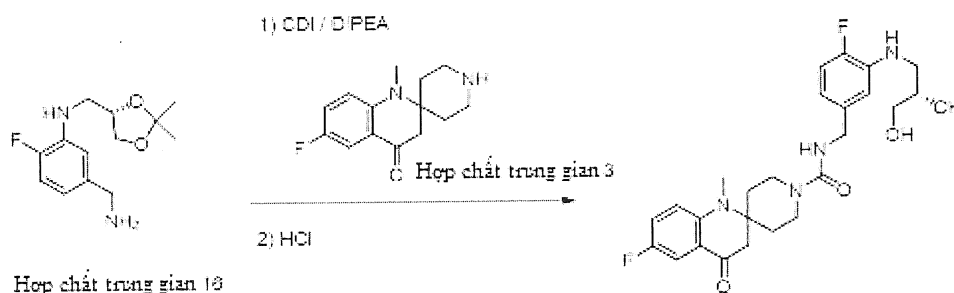
Ví dụ 44: N-(3-((2,2-dimetyl-3-(4-metyl piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất ví dụ 140 bằng cách thủy phân methyl este tương ứng (43 mg, 0,081 mmol) như được mô tả trong ví dụ 140, bước 1. Hấp thụ sản phẩm axit carboxylic thô (Ví dụ 140) trong DMF (6 ml) và tách vào hai lọ có thể tích bằng nhau. Bổ sung HATU (145 mg, 0,381 mmol) và N-Me piperazin (150 μl, 1,35 mmol) vào một trong lọ. Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 2 giờ, phân chia giữa EtOAc và dung dịch NH₄Cl trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (11 mg, hiệu suất 44%). LCMS: m/z 597,4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,42 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,93 (dd, J =

9,4, 4,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 11,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,75 - 3,64 (m, 4H), 3,27 (s, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,49 - 2,39 (m, 4H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (td, $J = 13,0, 4,6$ Hz, 2H), 1,75-1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

Ví dụ 45: (S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp (S)-N-(3-(((2,2-dimetyl-1,3-dioxolan-4-yl)metyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

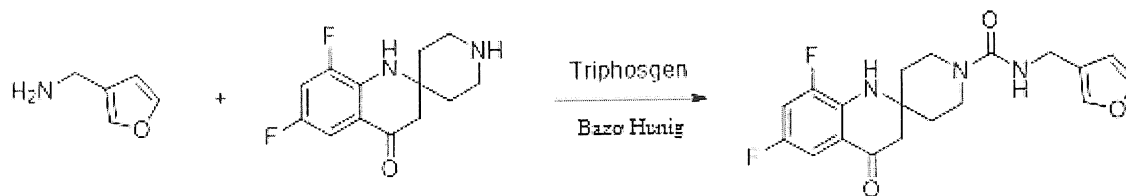
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 16 và hợp chất trung gian 3 lần lượt thay vì hợp chất trung gian 1 và hợp chất trung gian 2. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng dầu màu vàng (320 mg). LCMS: m/z 529,4 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp (S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Bổ sung dung dịch HCl trong nước (3 M, 5 ml, 15 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 (318 mg, 0,602 mmol) trong THF (5 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 20 phút, cô, và nó phân chia giữa EtOAc và K_2CO_3 trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên $MgSO_4$, cô, và tinh chế bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (101 mg, hiệu suất 34% qua 2 bước). LCMS: m/z 489,3 (M+H); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,42 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,27 - 7,22 (m, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,4, 4,1$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,5, 2,1$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 8,2, 4,5, 2,2$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 1H), 3,61 - 3,53 (m, 2H), 3,37 -

3,33 (m, 1H), 3,17 – 3,00 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,96 – 1,87 (m, 2H), 1,77 – 1,61 (m, 2H).

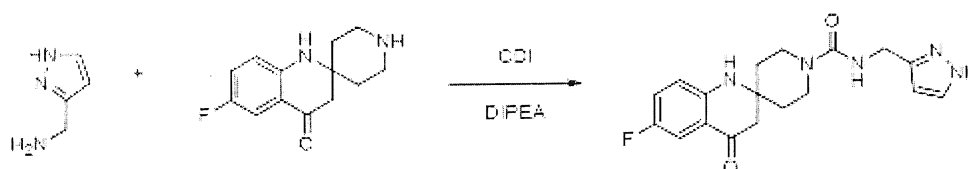
Ví dụ 46: 6',8'-diflo-N-(furan-3-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng furan-3-ylmetanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 376,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,32 (s, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 2H), 6,29 (s, 2H), 4,07 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 3,59 – 3,53 (m, 2H), 3,23 (s, 1H), 2,68 (s, 2H), 1,72 – 1,63 (m, 4H).

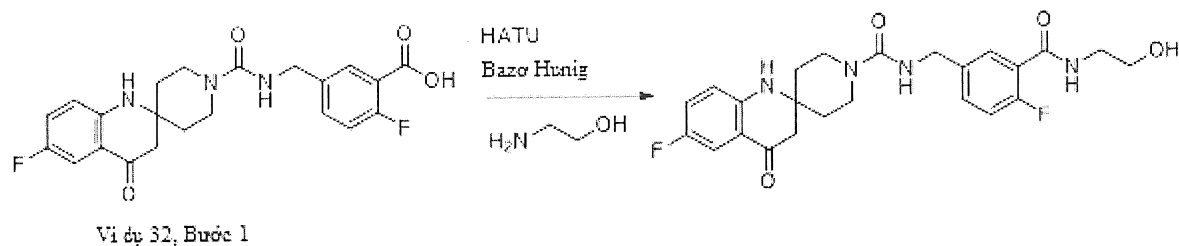
Ví dụ 47: N-((1H-pyrazol-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

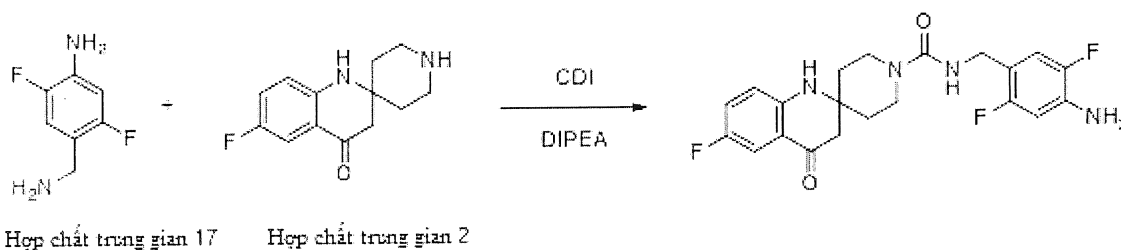
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (1H-Pyrazol-3-yl)metylamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (39 mg, hiệu suất 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 358,4 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,30 - 7,14 (m, 2H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 4,21 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,54 - 3,25 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,71 - 1,43 (m, 4H).

Ví dụ 48: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



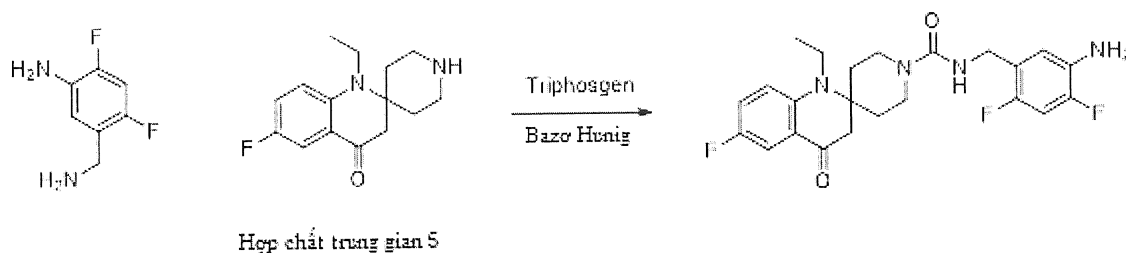
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM = 1:9) sau đó là HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (656 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 473,2002 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,59 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,45 – 7,25 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H), 7,13 – 6,94 (m, 2H), 6,83 – 6,68 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,61 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,52 – 3,34 (m, 6H), 2,57 (s, 2H), 1,79 – 1,56 (m, 4H).

Ví dụ 49: N-(4-amino-2,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



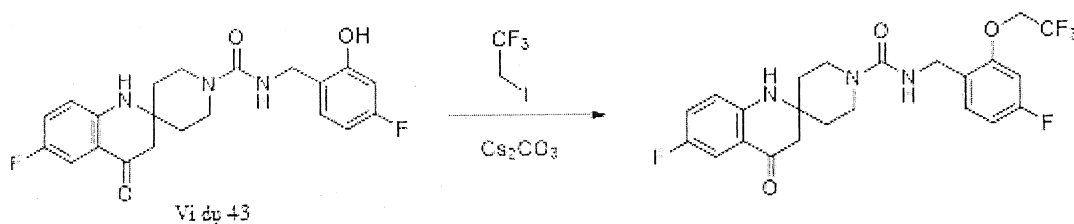
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 17 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, hiệu suất 50%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: $m/z = 441,3$ ($M+Na$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 - 7,15 (m, 2H), 6,96 - 6,84 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,47 (dd, $J = 11,6, 7,5$ Hz, 1H), 5,28 (s, 2H), 4,08 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,67 - 1,47 (m, 4H).

Ví dụ 50: N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



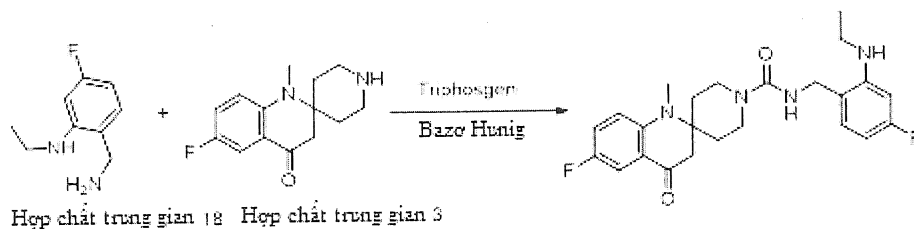
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (2,4-diflophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (6 mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 447,2004 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,50 (d, 1H), 7,20 – 7,10 (m, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,80 – 6,73 (m, 1H), 6,73 – 6,67 (m, 1H), 4,34 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,36 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,04 – 2,92 (m, 2H), 2,83 (s, 2H), 1,93 – 1,74 (m, 4H), 1,25 – 1,19 (m, 3H).

Ví dụ 51: 6'-flo-N-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



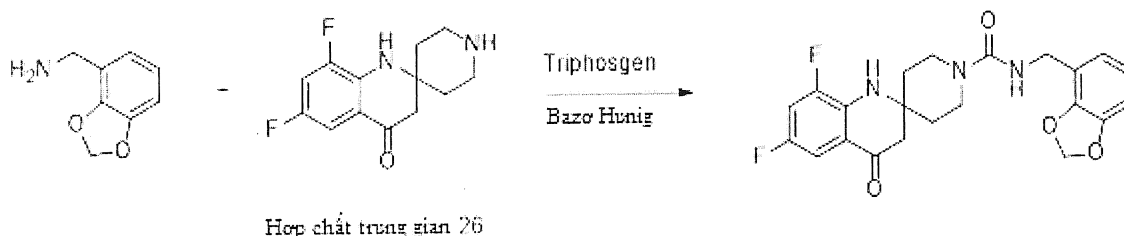
Bổ sung 1,1,1-triflo-2-iodoetan (34 mg, 0,16 mmol) và xesi cacbonat (60,8 mg, 0,186 mmol) vào dung dịch của ví dụ 43 (50 mg, 0,124 mmol) trong DMF (1,2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp phản ứng này lên 70 °C qua đêm. Pha loãng hỗn hợp phản ứng này bằng nước, và chiết bằng EtOAc. Cô lớp EtOAc, và tinh chế bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 5), sau đó là sắc ký cột silicagel (heptan/EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, hiệu suất 6%). LCMS: m/z 484,1 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 1,83 (m, 4H), 2,71 (s, 2H), 3,30 – 3,52 (m, 4H), 4,40 (s, 2H), 4,46 (q, $J = 8,1$ Hz, 2H), 6,64 (dd, $J = 10,2, 2,4$ Hz, 1H), 6,70 – 6,82 (m, 2H), 7,09 – 7,17 (m, 1H), 7,36 (dd, $J = 8,3, 6,7$ Hz, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,9, 3,0$ Hz, 1H). Không quan sát thấy proton NH.

Ví dụ 52: N-(2-(etylamin)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



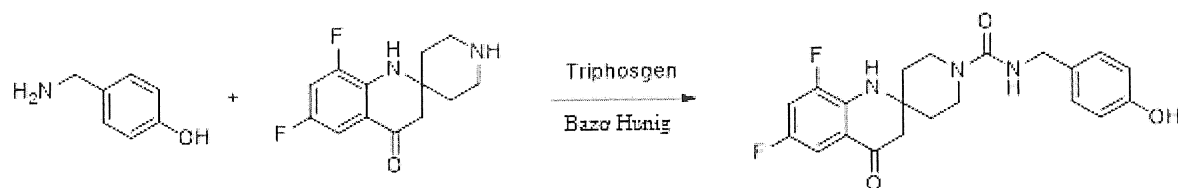
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 18 thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin. Tinh chế sản phẩm bằng SFC (cột: Phenomenex Kinetex Biphenyl 21,2x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH), sau đó là HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 6) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, hiệu suất 17%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 443,3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,34 (ddd, J = 8,9, 6,7, 3,2 Hz, 2H), 7,10 - 6,86 (m, 3H), 6,29 - 6,21 (m, 2H), 6,10 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,88 (d, J = 13,6 Hz, 2H), 3,01 (dt, J = 12,1, 6,1 Hz, 2H), 2,87 (d, J = 27,5 Hz, 7H), 1,75 (td, J = 12,6, 4,0 Hz, 2H), 1,56 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,17 (t, J = 7,1 Hz, 3H).

Ví dụ 53: N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 429,9 (M+H).

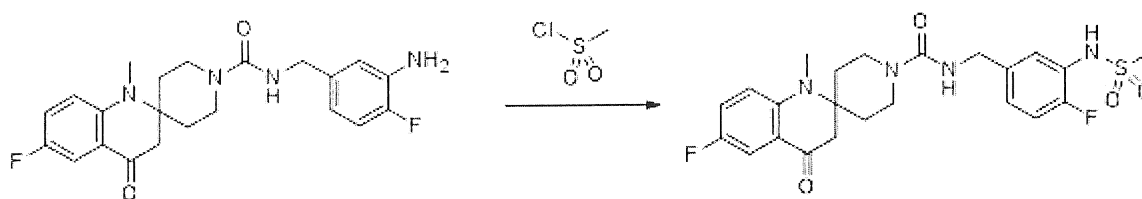
Ví dụ 54: 6',8'-diflo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 4-(aminometyl)phenol và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 402,1 (M+H).

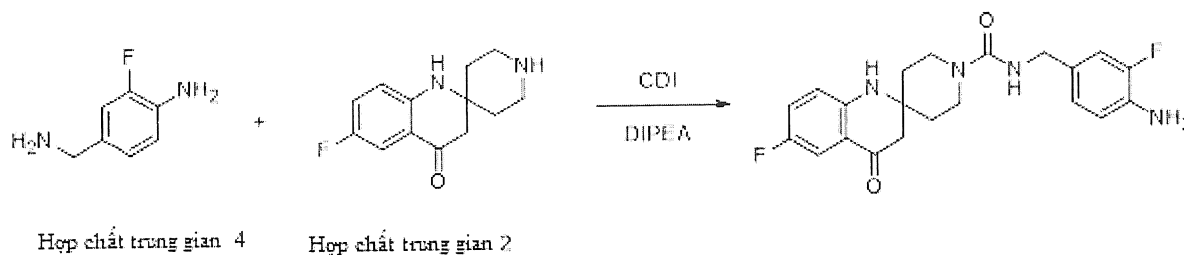
Ví dụ 55: 6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Ví dụ 27

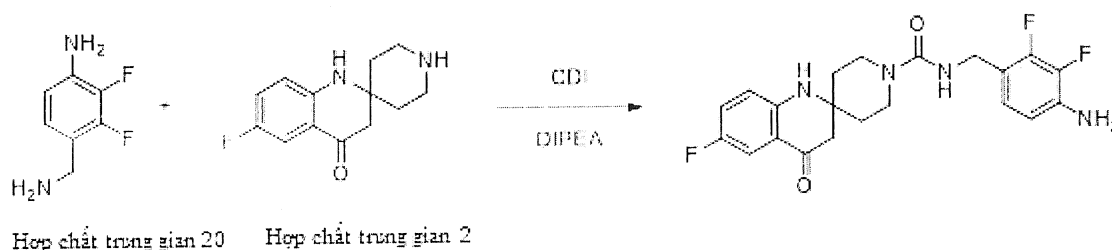
Bổ sung pyridin (3,32 μ l, 0,041 mmol) và mesyl clorua (3,24 μ l, 0,041 mmol) vào dung dịch có khuấy của ví dụ 27 (17 mg, 0,041 mmol) trong DCM (300 μ l). Gia nhiệt phản ứng ở nhiệt độ 50 °C trong thời gian 2 giờ. Tinh chế nguyên liệu bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 2) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (8 mg, hiệu suất 39,2%). LCMS: m/z 493,1 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,33 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 2H), 7,15 (ddd, J = 9,3, 8,0, 3,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 2H), 6,85 (dd, J = 9,3, 4,0 Hz, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,87 (d, J = 14,0 Hz, 2H), 3,02 - 2,93 (m, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 1,87 (td, J = 13,1, 4,8 Hz, 2H), 1,62 (d, J = 12,2 Hz, 2H).

Ví dụ 56: N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



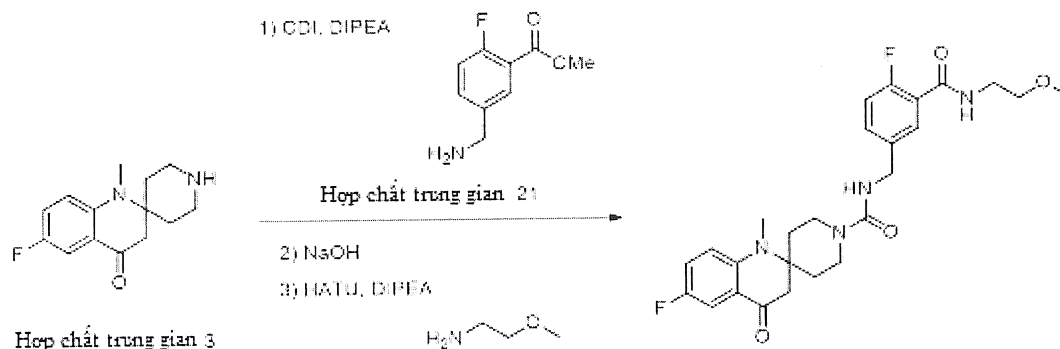
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 4 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối TFA. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là tái kết tinh trong nước/axetonitril (95/5 thể tích/thể tích) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (331 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng kết tinh. LCMS: m/z 401,2 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,96 (t, $J = 5,8$ Hz, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 6,76 (dd, $J = 8,1, 1,9$ Hz, 1H), 6,67 (dd, $J = 9,3, 8,1$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,51 - 3,26 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 4H).

Ví dụ 57: N-(4-amino-2,3-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 20 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối TFA. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (25 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 419,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,30 - 7,15 (m, 2H), 6,99 - 6,86 (m, 2H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 6,49 (td, $J = 8,4, 1,7$ Hz, 1H), 5,34 (s, 2H), 4,12 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,49 - 3,27 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,65 - 1,45 (m, 4H).

Ví dụ 58: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxyletyl)carbamoyle)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp metyl 2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoat

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 21 và 3 lần lượt thay vì các hợp chất trung gian 1 và 2. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/Heptan = 3/7) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (1,2 g, hiệu suất 30%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 458,5 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp axit 2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoic

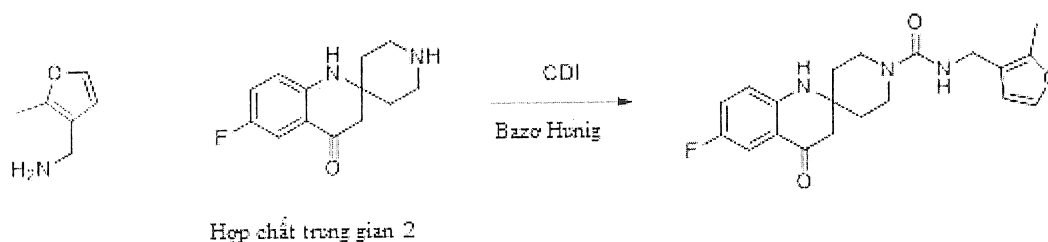
Bổ sung dung dịch 6N của NaOH (2 ml, 12 mmol) vào sản phẩm trong bước 1 (1,2 g, 2,62 mmol) trong THF (10 ml) và nước (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Cô các chất dễ bay hơi trong chân không. Bổ sung dung dịch trong nước 3N của HCl từng giọt có khuấy vào phần cận thô. Sản phẩm kết tủa từ dung dịch, lọc, và làm khô trong lò chân không trong thời gian 16 giờ để thu được hợp chất nêu ở đề mục. (0,3 g, hiệu suất 27%). LCMS m/z 444,3 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7,76-7,73 (1H, m), 7,49 (1H, m), 7,37-7,20 (4H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 4,23-4,21 (2H, d), 3,91-3,87 (2H, d), 2,91 (3H, s), 2,84 (3H, s), 1,80-1,73 (2H, m), 1,58-1,54 (2H, d).

Bước 3: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxyletyl)carbamoyle)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2. Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM = 1:9) sau đó là HPLC pha đảo

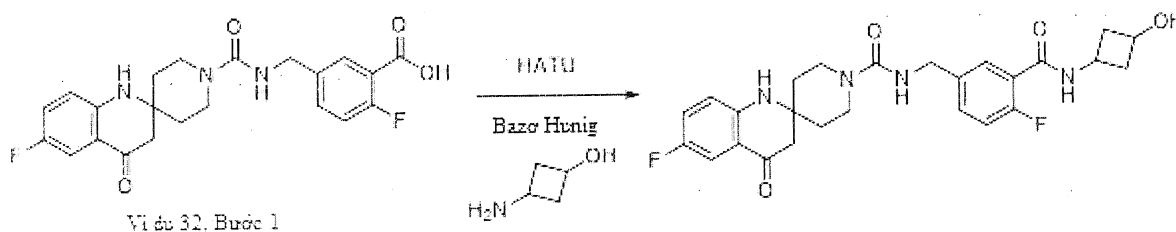
điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, hiệu suất 66%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 501,2364 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,69 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,99 – 2,93 (m, 5H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,70 (m, 2H).

Ví dụ 59: 6'-flo-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (2-metylfuran-3-yl)metanamin của Hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là bazơ tự do. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (656 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 372,1728 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,25 - 7,10 (m, 2H), 7,06 - 6,96 (m, 1H), 6,74 (dd, $J = 9,1, 4,2$ Hz, 1H), 6,19 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,44 - 3,29 (m, 4H), 2,54 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,70 - 1,52 (m, 4H).

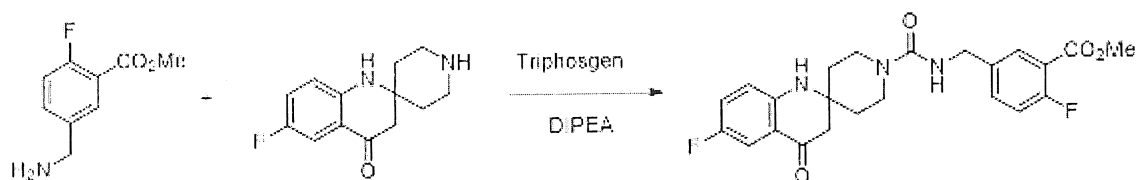
Ví dụ 60: 6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxycyclobutyl)carbamoil)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng 3-aminoxyclobutanol thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế phân cận thô HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (88 mg, hiệu suất 98%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh.

HRMS: m/z 499,2166 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,50 – 7,42 (m, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 1H), 7,20 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,08 – 6,98 (m, 2H), 6,80 – 6,72 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,98 – 3,85 (m, 2H), 3,47 – 3,37 (m, 4H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 2,57 (s, 2H), 1,90 – 1,78 (m, 2H), 1,72 – 1,55 (m, 4H).

Ví dụ 61: metyl 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoat



Hợp chất trung gian 21

Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 21 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (158 mg, hiệu suất 17,22%). LCMS: m/z 444,1 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,86 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,57 - 7,50 (m, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,21 - 7,11 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,59 - 3,50 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,81 - 1,68 (m, 4H).

Ví dụ 62: N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



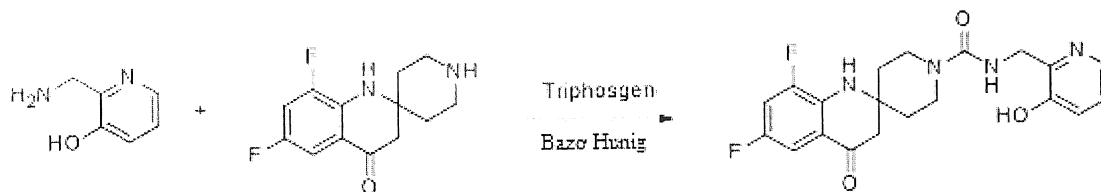
Hợp chất trung gian 22

Hợp chất trung gian 3

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 22 thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin. Tinh chế phần cần thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (180 mg, hiệu suất 75%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 457,3 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7,48 (1H, s), 7,37-7,32 (2H, m), 7,18-7,05 (4H, m), 7,03-

6,94 (2H, m), 4,18-4,17 (2H, d), 3,92-3,88 (2H, m), 3,40 (3H, s), 2,91 (3H, s), 2,85 (3H, s), 1,77-1,74 (2H, m), 1,58-1,54 (2H, m).

Ví dụ 63: 6',8'-diflo-N-((3-hydroxypyridin-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 2-(aminometyl)pyridin-3-ol và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphehyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 403,1 (M+H).

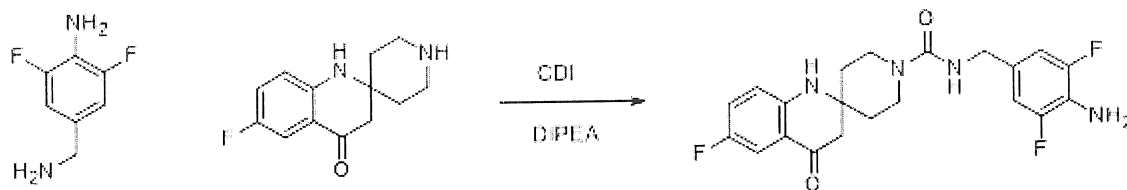
Ví dụ 64: 6'-flo-N-(4-flo-3-(metylcarbamoil)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 23 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 23 thay vì (4-flo-2-metoxyphehyl)metanamin. Hợp chất trung gian 2 là bazơ tự do. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 443,1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,67 (dd, J = 7,1, 2,4 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 1H), 7,31 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,21 – 7,06 (m, 2H), 6,92 – 6,81 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,52 (t, J = 5,7 Hz, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,84 – 1,65 (m, 4H).

Ví dụ 65: N-(4-amino-3,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

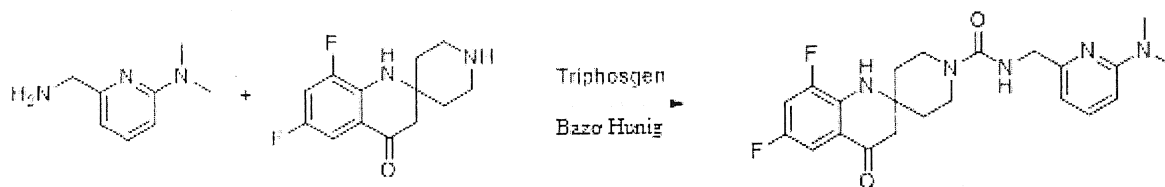


Hợp chất trung gian 24

Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 24 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối TFA. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, hiệu suất 27%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 419,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,03 (t, $J = 5,7$ Hz, 1H), 6,90 (ddd, $J = 8,3, 4,5, 1,3$ Hz, 1H), 6,85 - 6,71 (m, 3H), 5,03 (s, 2H), 4,07 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,50 - 3,25 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,66 - 1,48 (m, 4H).

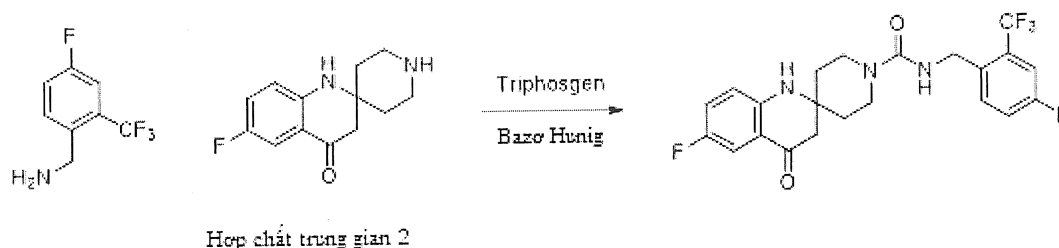
Ví dụ 66: N-((6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

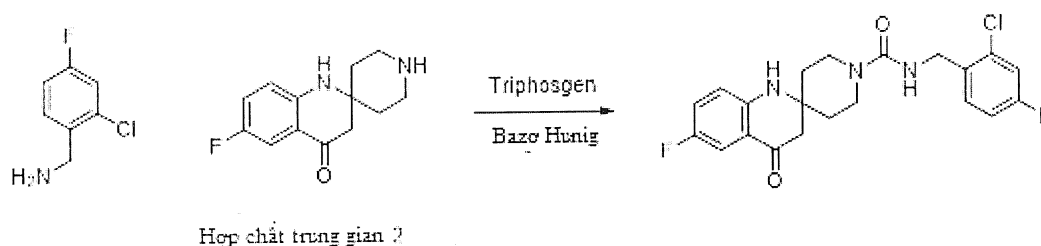
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 6-(aminomethyl)-N,N-dimethylpyridin-2-amin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 430,3 (M+H).

Ví dụ 67: 6'-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



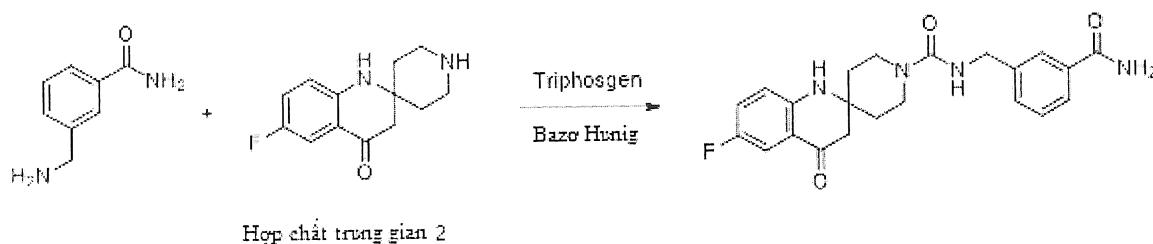
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flo-3-(triflometyl)phenyl)metanamin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 454,1537 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,57 – 7,49 (m, 1H), 7,47 – 7,39 (m, 1H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 9,2, 8,1, 3,1$ Hz, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 3,61 – 3,46 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,83 – 1,67 (m, 4H).

Ví dụ 68: N-(2-clo-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



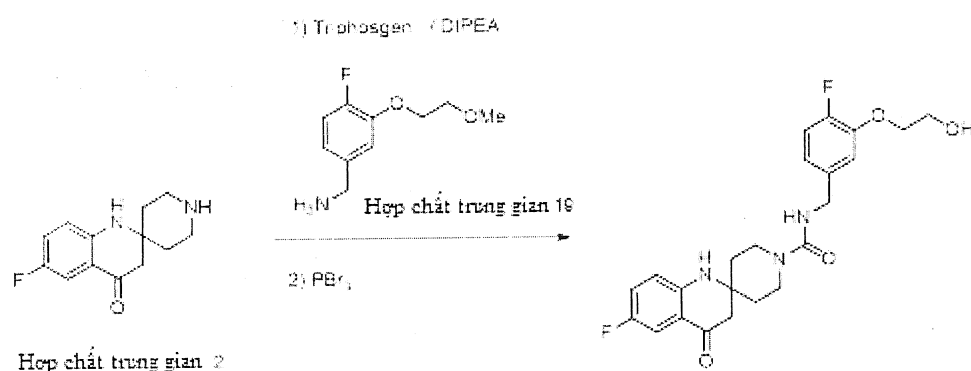
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (2-clo-4-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 420,1313 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,40 – 7,27 (m, 2H), 7,21 (dd, $J = 8,6, 2,6$ Hz, 1H), 7,14 (ddd, $J = 9,2, 8,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,06 (td, $J = 8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,87 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,84 – 1,67 (m, 4H).

Ví dụ 69: N-(3-carbamoylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 3-(aminometyl)benzamid và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphe-nyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (58 mg, hiệu suất 25%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 411,1833 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,81 – 7,76 (m, 1H), 7,76 – 7,68 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,44 – 7,35 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 9,0, 8,2, 3,1$ Hz, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,8$ Hz, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,82 – 1,65 (m, 4H).

Ví dụ 70: 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



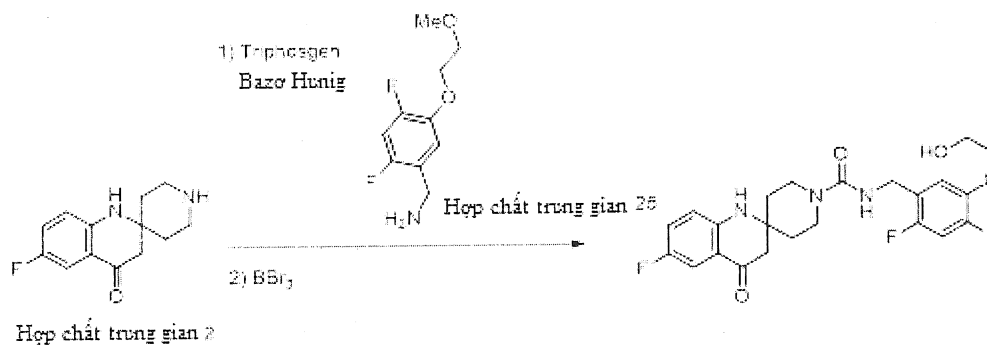
Bước 1: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-metoxietoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 19 và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphe-nyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 460,1 ($M+H$).

Bước 2: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 3, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 3) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (3,1 mg, hiệu suất 23%). LCMS: m/z 446,1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄): δ 7,30 (dd, J = 8 Hz, 1 H), 7,12 (td, J = 8 Hz, 1 H), 7,05-6,98 (m, 2 H), 6,86-6,82 (m, 2 H), 4,29 (s, 2 H), 4,10 (t, J = 4 Hz, 2 H), 3,88 (t, J = 4 Hz, 2 H), 3,53-3,48 (m, 4 H), 2,65 (s, 2 H), 1,79-1,66 (m, 4 H).

Ví dụ 71: N-(2,4-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-(2-metoxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

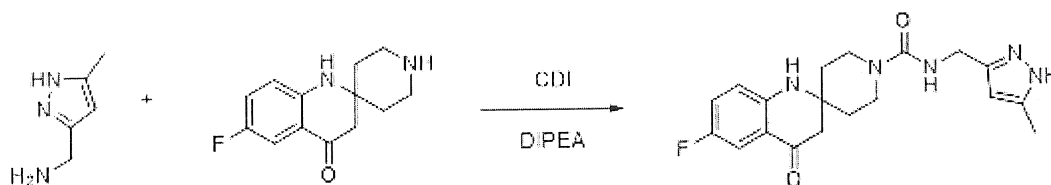
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 25 và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Đưa sản phẩm này trực tiếp sang bước tiếp theo mà không tinh chế. LCMS: m/z 478,0 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp 1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 19. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (cột: Gemini NX 5 μ C18 21,2 mmx150 mm; pha động: amoni hydroxit 0,05% trong nước/ACN) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, hiệu suất 22%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 464 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 7,47 - 7,44 (1H, m), 7,25 - 7,05 (2H, m), 6,86 - 6,81 (1H, t), 6,64 - 6,61

(1H, m), 4,89 - 4,86 (2H, br s), 4,38 - 4,37 (2H, d), 4,31 (1H, s), 3,96 - 3,93 (2H, br), 3,40 - 3,39 (3H, m), 2,68 (1H, s), 2,13 (1H, t), 1,83 - 1,74 (4H, m).

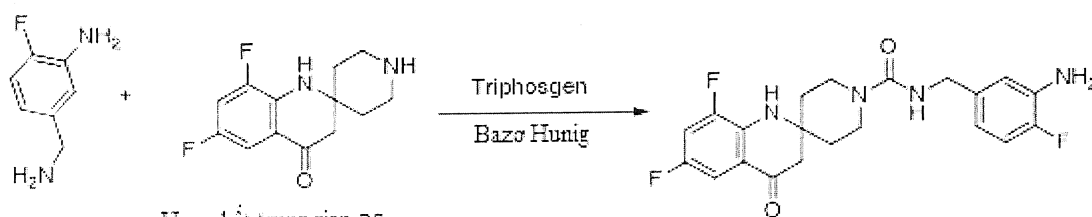
Ví dụ 72: 6'-flo-N-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, hiệu suất 31%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 372,3 (M+H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12,10 (s, 1H), 7,30 - 7,13 (m, 2H), 6,95 - 6,83 (m, 2H), 6,80 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,12 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,51 - 3,21 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 4H).

Ví dụ 73: N-(3-amino-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

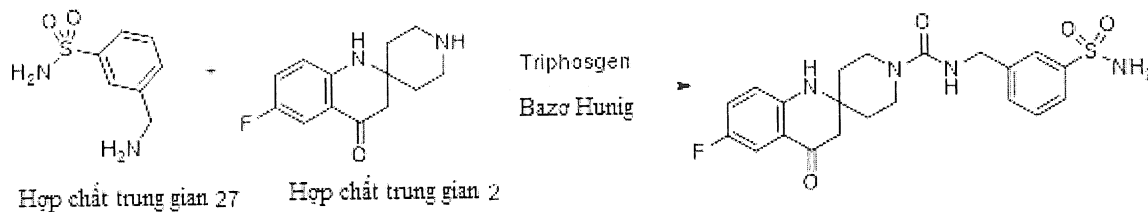


Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 5-(aminometyl)-2-floanilin và hợp chất trung gian 26 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 90/10), sau đó là HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (44 mg, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 419,2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (ddd, J = 11,4, 8,5, 2,9 Hz, 1H), 7,22 - 7,05 (m, 1H), 7,00 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 11,5, 8,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,38 (ddd, J = 8,0, 4,4,

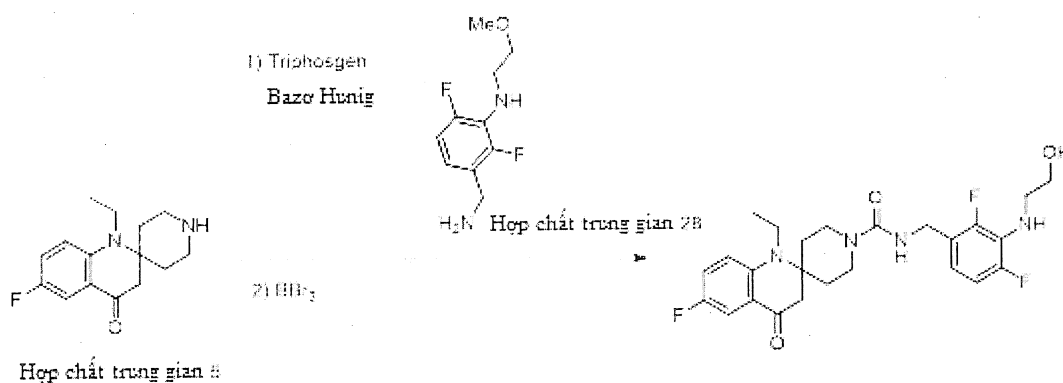
2,1 Hz, 1H), 5,06 (s, 2H), 4,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,78 - 3,50 (m, 2H), 3,08 (dt, $J = 13,4, 6,3$ Hz, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,79 - 1,54 (m, 4H).

Ví dụ 74: 6'-flo-4'-oxo-N-(3-sulfamoylbenzyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 27 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng TLC điều chế (hexan/EtOAc = 20/80) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (60 mg, hiệu suất 60%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 447,05 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,67 - 7,65 (2H, d), 7,51 - 7,44 (2H, m), 7,23 - 7,19 (2H, d), 6,91 - 6,89 (1H, m), 4,26 (2H, s), 3,63 - 3,42 (4H, m), 2,6 (2H, s), 1,60 - 1,55 (4H, m).

Ví dụ 75: N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



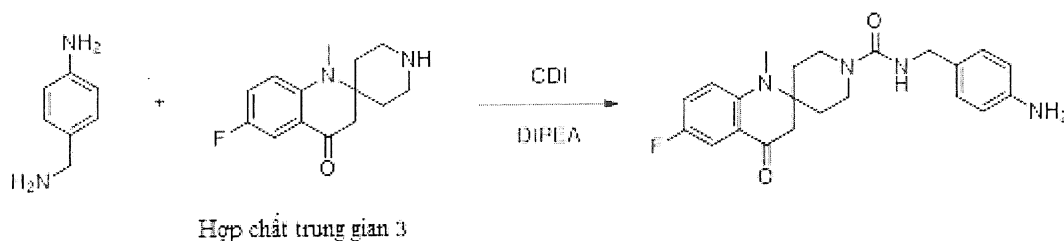
Bước 1: Tổng hợp N-(2,4-diflo-3-((2-metoxietyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 28 và 5 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Baza, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (11 mg, hiệu suất 11%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 505,3 (M+H).

Bước 2: N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

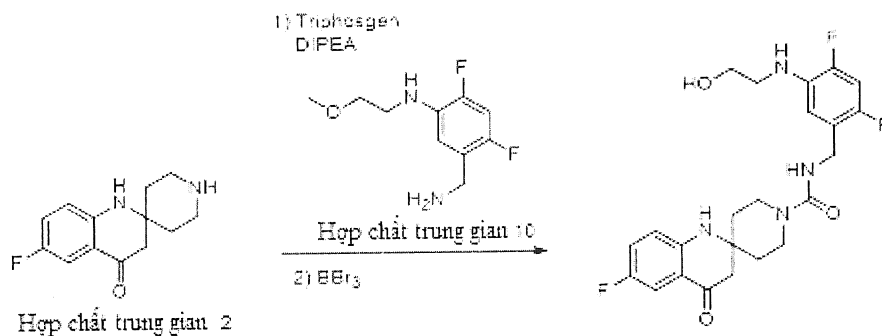
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 19. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (4 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 491,3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 (dd, $J = 8,7, 3,3$ Hz, 1H), 7,23 (ddd, $J = 9,4, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 6,86 - 6,76 (m, 1H), 6,69 (td, $J = 8,2, 5,9$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,00 (d, $J = 14,1$ Hz, 2H), 3,67 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 3,08 - 2,96 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 1,98 - 1,70 (m, 4H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H).

Ví dụ 76: N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-(aminometyl)anilin và hợp chất trung gian 3 lần lượt thay vì hợp chất trung gian 1 và hợp chất trung gian 2. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (42 mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 419,2 (M+Na); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,41 - 7,29 (m, 2H), 7,01 - 6,84 (m, 4H), 6,53 - 6,42 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,96 - 3,83 (m, 2H), 2,95 - 2,80 (m, 7H), 1,75 (td, $J = 12,8, 4,6$ Hz, 2H), 1,62 - 1,48 (m, 2H).

Ví dụ 77: N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



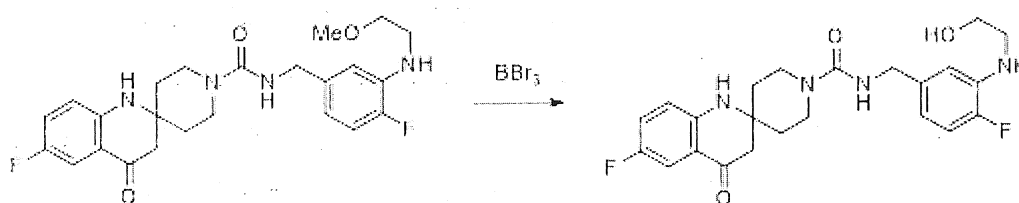
Bước 1: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-((2-metoxyletyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 10 và 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxiphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. HRMS: m/z 477,2118 ($M+H$).

Bước 2: Tổng hợp N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 3, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng SFC điều chế (cột: Princeton AMINO 20x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 462,1879 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,88 – 6,69 (m, 3H), 4,31 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,50 (h, $J = 9,5$ Hz, 4H), 3,23 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,71 (tdt, $J = 13,3, 7,4, 4,6$ Hz, 4H).

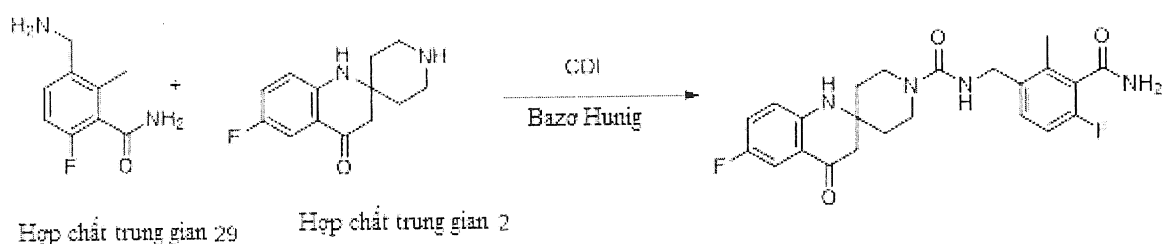
Ví dụ 78: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Ví dụ 99

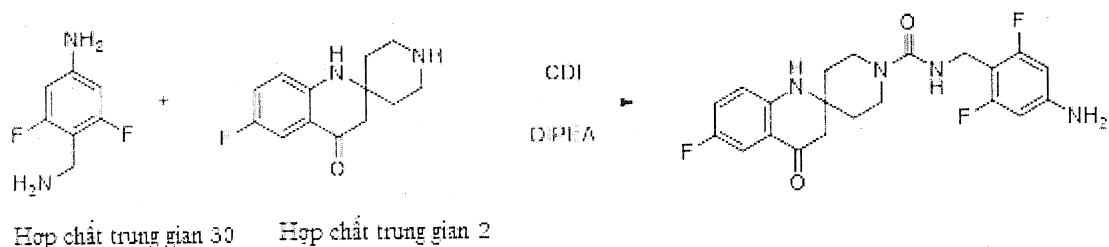
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 19. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, hiệu suất 13%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 445,3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,12 (ddd, $J = 9,0, 8,2, 3,1$ Hz, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 8,5, 2,0$ Hz, 1H), 6,52 (ddd, $J = 8,1, 4,5, 2,1$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,59 – 3,44 (m, 5H), 3,25 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 2,65 (s, 2H), 1,72 (tdt, $J = 13,3, 7,8, 4,6$ Hz, 4H).

Ví dụ 79: N-(3-carbamoyl-4-fluor-2-methylbenzyl)-6'-fluor-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 29 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế nguyên liệu thô trên đĩa TLC điều chế bằng cách sử dụng pha động 7 % của metanol trong DCM làm chất rửa giải để thu được hợp chất nêu ở đề mục (65 gm, hiệu suất 059%). LCMS: m/z 443,9 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,93 (1H, s), 7,65 (1H, d), 7,24-7,18 (3H, m), 7,03-6,98 (2H, m), 6,92-6,89 (1H, m), 6,80 (1H, m), 4,18 (2H, d), 3,44-3,38 (4H, m), 2,61 (2H, s), 2,22 (3H, s), 1,59-1,55 (4H, m)

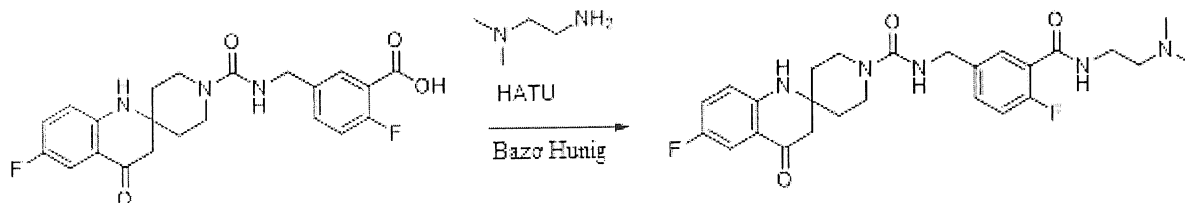
Ví dụ 80: N-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-6'-fluor-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 30 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (14 mg, hiệu suất 21%) dưới

dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 419,3 (M+H). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,28 - 7,14 (m, 2H), 6,97 - 6,84 (m, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,55 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,21 - 6,07 (m, 2H), 5,60 (s, 2H), 4,08 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 3,44 - 3,23 (m, 4H), 2,58 (s, 2H), 1,65 - 1,41 (m, 4H).

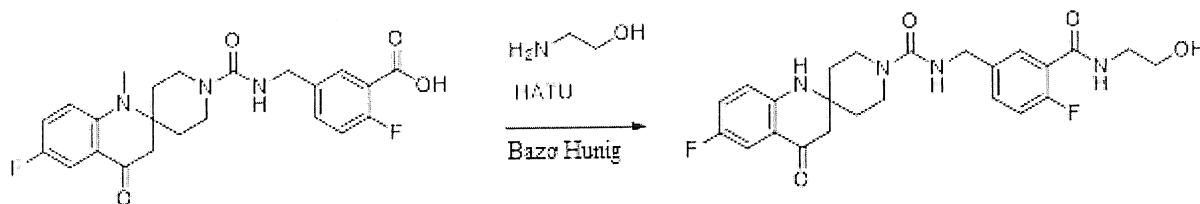
Ví dụ 81: N-(3-((2-(dimethylamino)etyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Ví dụ 32, Bước 1

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng N^1,N^1 -dimetyletan-1,2-diamin thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (135 mg, hiệu suất 97%). HRMS: m/z 500,2529 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,68 (dd, J = 7,0, 2,4 Hz, 1H), 7,43 (ddd, J = 8,4, 4,9, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (dd, J = 8,9, 3,1 Hz, 1H), 7,18 - 7,06 (m, 2H), 6,90 - 6,81 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,57 - 3,44 (m, 6H), 2,66 (s, 2H), 2,57 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,31 (s, 6H), 1,82 - 1,65 (m, 4H).

Ví dụ 82: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

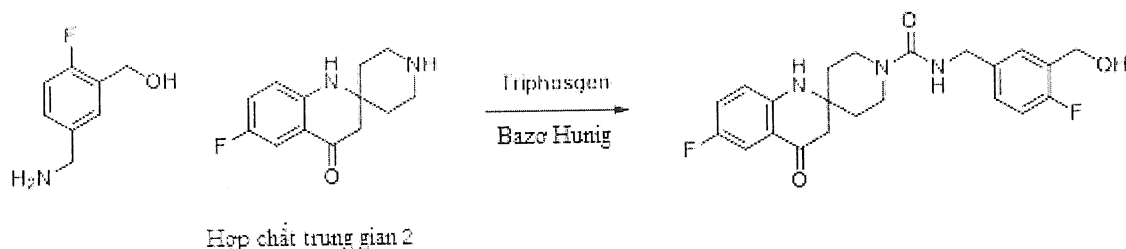


Ví dụ 58, Bước 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng 2-aminoetanol muối HCl thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, hiệu suất 81%). HRMS: m/z 487,2182; ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,69 (dd, J = 7,1, 2,3 Hz, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 7,30 - 7,21 (m, 1H), 7,15 (dd, J = 10,9, 8,4 Hz, 1H), 6,97 - 6,90 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,99 - 3,91 (m, 2H), 3,70 (t, J

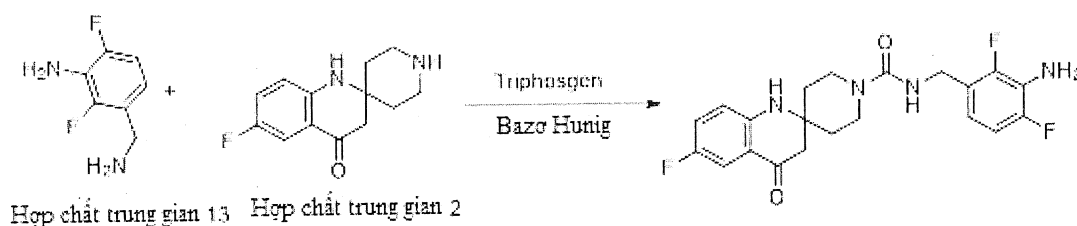
= 5,8 Hz, 2H), 3,51 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,93 (s, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,76 – 1,68 (m, 2H).

Ví dụ 83: 6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (5-(aminometyl)-2-flophenyl)metanol và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (60mg, hiệu suất 35,7%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 416,1780 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,44 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (dd, J = 9,0, 3,0 Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 7,05 – 6,96 (m, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,60 – 3,43 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,82 – 1,65 (m, 4H).

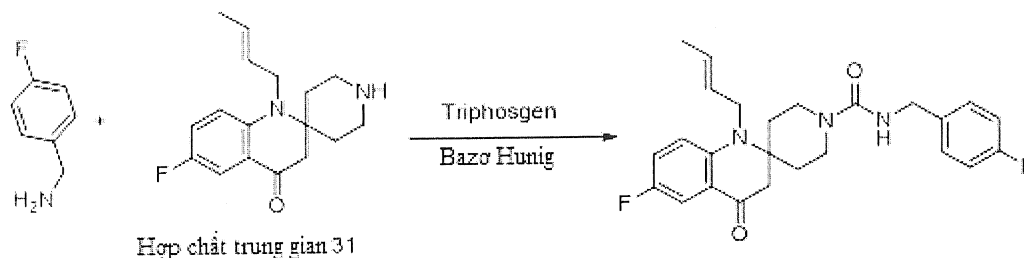
Ví dụ 84: N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 13 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 419,2 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,29 - 7,16 (m, 2H), 6,99 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 6,95 - 6,88 (m, 1H), 6,86 - 6,74 (m,

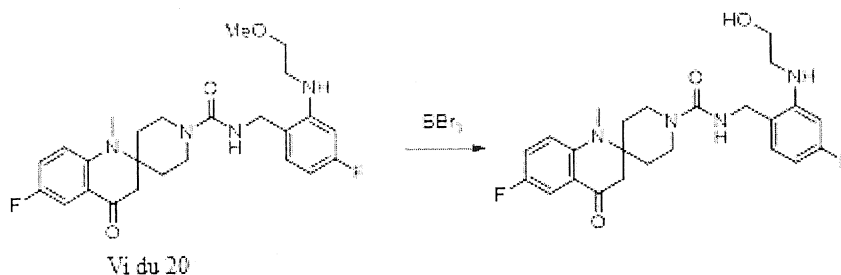
2H), 6,53 - 6,36 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,18 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,46 - 3,35 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,56 (qq, $J = 7,8, 3,8$ Hz, 4H).

Ví dụ 85: (E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 31 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (21 mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 440,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ : 7,39 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,31 (dd, $J = 8,7, 5,4$ Hz, 2H), 7,20 (ddd, $J = 9,4, 7,9, 3,3$ Hz, 1H), 7,07 - 6,97 (m, 2H), 6,82 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 5,84 - 5,71 (m, 1H), 5,56 (dtd, $J = 15,3, 4,5, 1,6$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,05 - 3,90 (m, 4H), 3,06 - 2,96 (m, 2H), 2,95 (s, 2H), 1,89 (td, $J = 13,1, 4,8$ Hz, 2H), 1,78 - 1,67 (m, 5H).

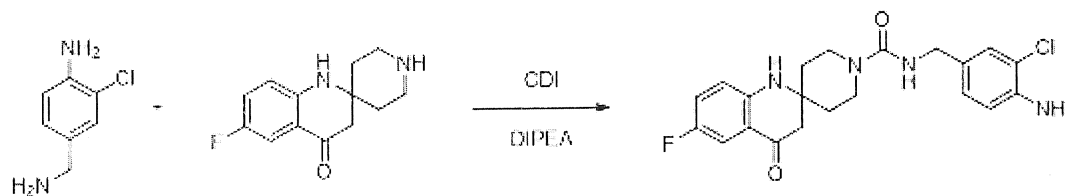
Ví dụ 86: 6'-flo-N-(4-flo-2-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 19. Tinh chế sản phẩm bằng SFC điều chế (cột: Princeton AMINO 20x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (10 mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 459,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 7,53 (dd, $J = 8,5, 3,2$ Hz, 1H), 7,17 (ddd, $J = 9,2, 7,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J = 9,3, 4,0$ Hz, 1H), 6,42 (d, $J = 18,3$ Hz, 2H), 5,01 (s, 1H), 4,35 (d, $J =$

4,2 Hz, 2H), 3,94 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H), 3,81 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H), 3,30 - 3,18 (m, 2H), 3,04 (t, $J = 11,5$ Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,83 (s, 2H), 1,89 (td, $J = 13,1, 4,4$ Hz, 2H), 1,73 (d, $J = 13,2$ Hz, 2H).

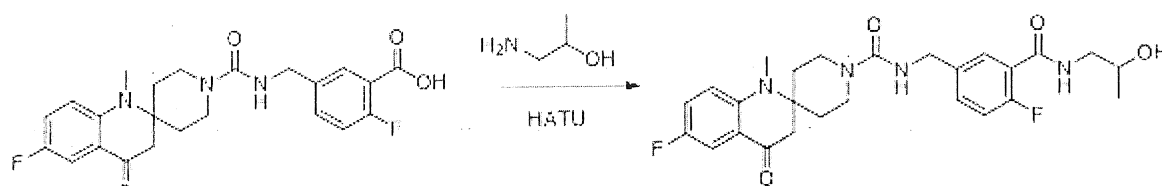
Ví dụ 87: N-(4-amino-3-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 32 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 32 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (13 mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 439,2 ($M+Na$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 6,98 - 6,87 (m, 3H), 6,78 (s, 1H), 6,71 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 5,16 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,66 - 1,47 (m, 4H).

Ví dụ 88: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

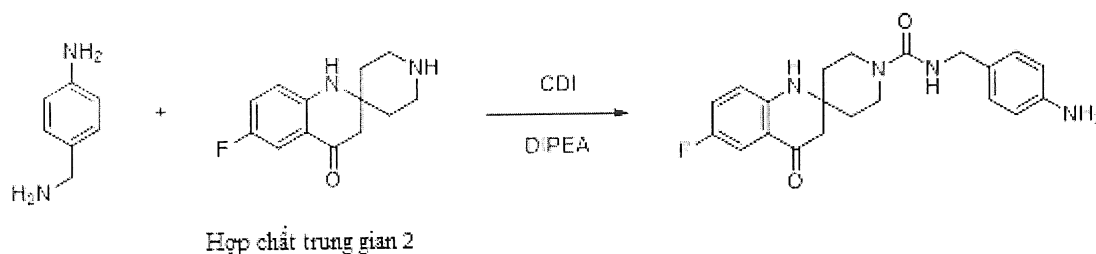


Ví dụ 58, Bước 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng 3-aminopropan-2-ol thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (20 mg, hiệu suất 44%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 501,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,10 (td, $J = 5,9, 3,4$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,4, 2,2$ Hz, 1H), 7,36 (qd, $J = 7,9, 4,9$ Hz, 3H), 7,25 - 7,13 (m, 2H), 7,01 - 6,91 (m, 1H), 4,75 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,90 (dt, $J = 13,4,$

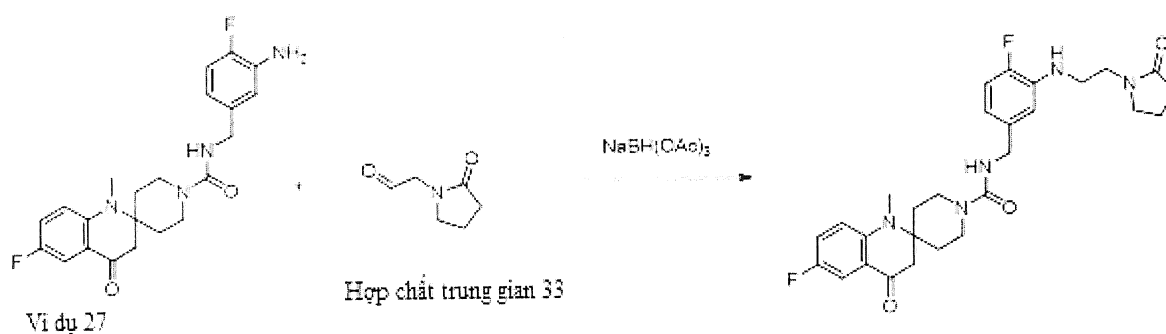
3,4 Hz, 2H), 3,76 (p, $J = 5,8$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 23,4$ Hz, 7H), 1,77 (dt, $J = 12,7, 6,4$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 12,8$ Hz, 2H), 1,07 (d, $J = 6,2$ Hz, 3H).

Ví dụ 89: N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-aminobenzylamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (23 mg, hiệu suất 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 383,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,29 - 7,14 (m, 2H), 6,97 - 6,83 (m, 4H), 6,80 (s, 1H), 6,53 - 6,42 (m, 2H), 4,90 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,48 - 3,27 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,65 - 1,46 (m, 4H).

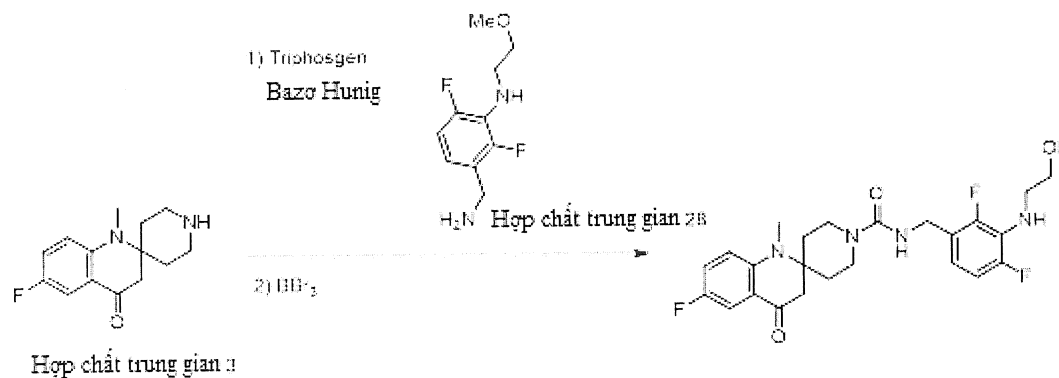
Ví dụ 90: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 31, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 33 thay vì hợp chất trung gian 14. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH), sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7 mg, hiệu suất 5%). LCMS: m/z 526,3 ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,43 (dd, $J = 8,6, 3,2$ Hz, 1H), 7,28 - 7,21 (m, 1H), 6,94 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 6,86 (dd, $J = 11,7, 8,2$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,56 -

6,47 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,00 - 3,89 (m, 2H), 3,54 - 3,47 (m, 4H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,11 - 3,01 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 2,34 (t, $J = 8,1$ Hz, 2H), 2,04 - 1,87 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 2H).

Ví dụ 91: N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



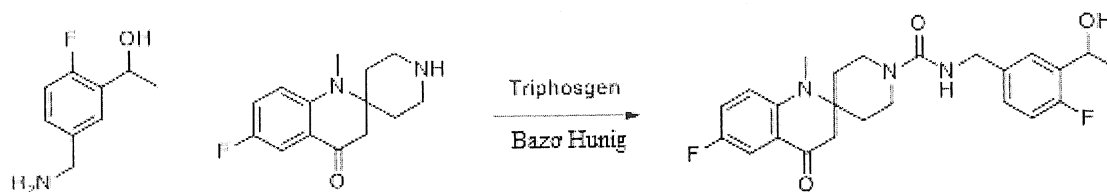
Bước 1: Tổng hợp N-(2,4-diflo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 28 thay vì (4-flo-2-metoxylphenyl)metanamin. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazar, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (30 mg, hiệu suất 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 491,3 ($M+H$).

Bước 2: Tổng hợp N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 19. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazar, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12 mg, hiệu suất 52%) dưới dạng chất rắn màu vàng xộp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 477,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,40 - 7,28 (m, 2H), 7,08 - 6,93 (m, 2H), 6,88 (ddd, $J = 11,7, 8,6, 1,5$ Hz, 1H), 6,57 (td, $J = 8,2, 6,1$ Hz, 1H), 4,82 (dt, $J = 6,3, 3,3$ Hz, 1H), 4,73 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 4,19 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 13,7$ Hz, 2H), 3,50 (q, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,27 (q, $J = 6,0$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 23,3$ Hz, 7H), 1,77 (td, $J = 12,8, 4,5$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H).

Ví dụ 92: 6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

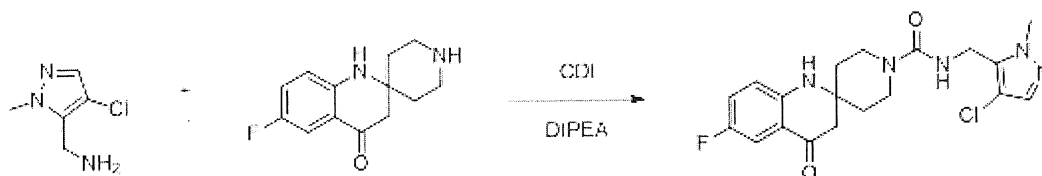


Hợp chất trung gian 46

Hợp chất trung gian 3

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 46 thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (52 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: MS m/z 444,1 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,50 – 7,40 (m, 2H), 7,31 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 1H), 7,02 – 6,91 (m, 2H), 5,11 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,13 – 3,03 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,01 – 1,89 (m, 2H), 1,77 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

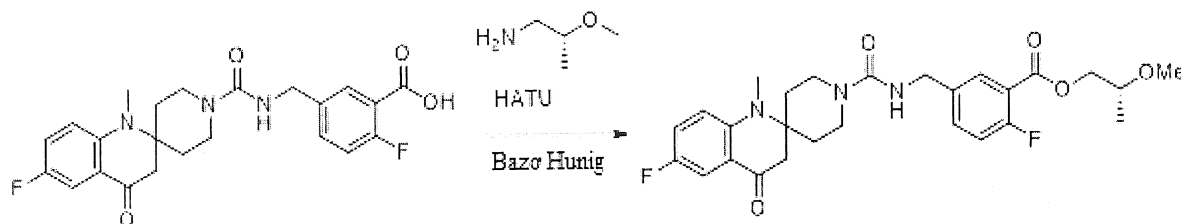
Ví dụ 93: N-((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 406,4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,01 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 6,90 (ddd, J = 8,5, 4,5, 1,1 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,25 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,50 – 3,26 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,65 – 1,45 (m, 4H).

Ví dụ 94: (R)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Ví dụ 58, Bước 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng (R)-1-aminopropan-2-ol thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (43 mg, hiệu suất 71%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 501,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,69 (dd, $J = 7,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,51 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 1H), 6,97 (dd, $J = 9,4, 4,0$ Hz, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,58 (s, 4H), 3,40 (s, 3H), 3,14 – 3,04 (m, 2H), 2,99 – 2,93 (m, 5H), 2,03 – 1,90 (m, 2H), 1,78 – 1,70 (m, 2H).

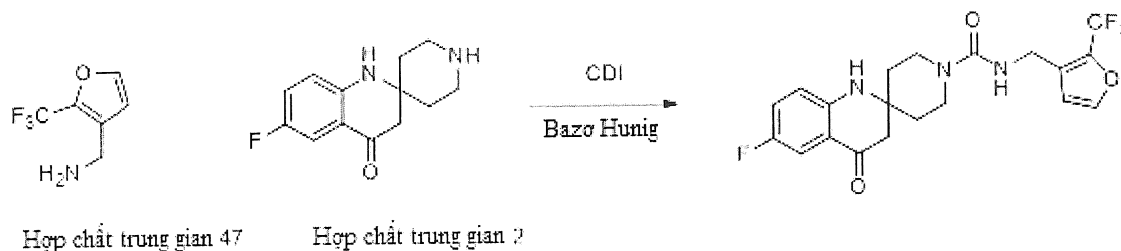
Ví dụ 95: N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

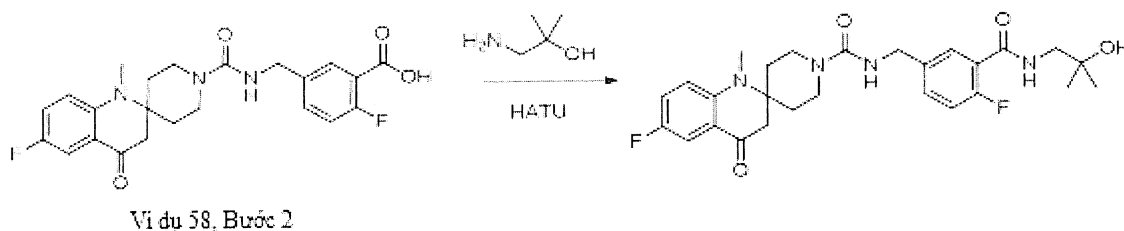
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 5-(aminometyl)-2-floanilin và hợp chất trung gian 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin, và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (140 mg, hiệu suất 37%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 401,1785 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,18 – 7,08 (m, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 6,77 (dd, $J = 8,6, 2,1$ Hz, 1H), 6,61 – 6,53 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,50 (dq, $J = 14,4, 5,1, 4,1$ Hz, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,82 – 1,65 (m, 4H).

Ví dụ 96: 6'-flo-4'-oxo-N-((2-(triflometyl)furan-3-yl)metyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



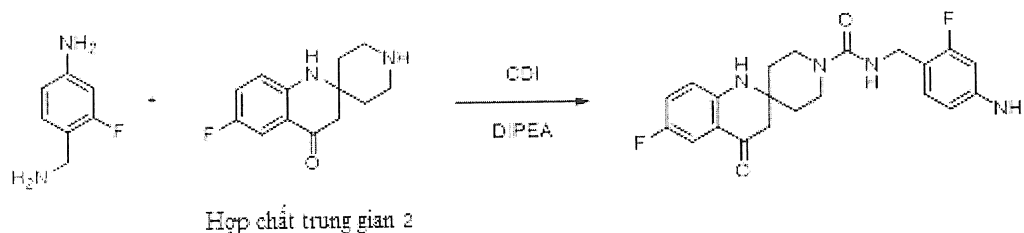
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 47 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là bazơ tự do. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20,8 mg, hiệu suất 10%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 426,1465 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,63 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,32 (dd, $J = 9,1, 3,1$ Hz, 1H), 7,19 – 7,09 (m, 1H), 6,87 (dd, $J = 9,0, 4,3$ Hz, 1H), 6,58 (s, 1H), 4,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 2H), 3,60 – 3,44 (m, 4H), 2,68 (s, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 4H).

Ví dụ 97: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxy-2-metylpropyl)carbamoil)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



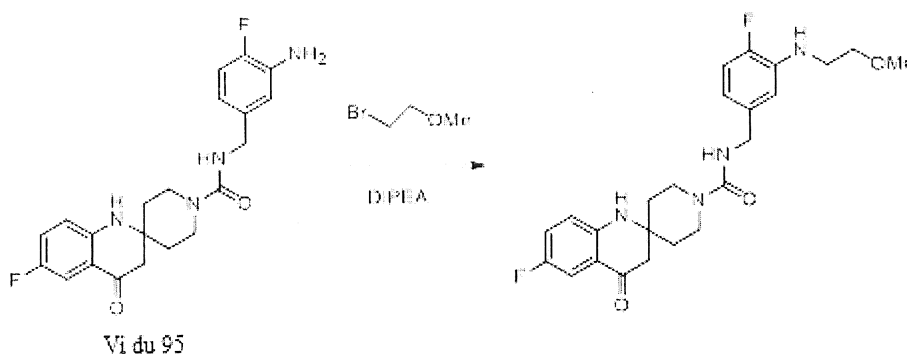
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng 1-amino-2-metylpropan-2-ol thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, hiệu suất 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 515,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,97 (d, $J = 4,5$ Hz, 1H), 7,54 (dd, $J = 7,1, 2,4$ Hz, 1H), 7,43 – 7,27 (m, 3H), 7,27 – 7,12 (m, 2H), 7,04 – 6,87 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (d, $J = 13,4$ Hz, 2H), 3,24 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 23,5$ Hz, 7H), 1,77 (td, $J = 12,7, 4,5$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 12,9$ Hz, 2H), 1,11 (s, 6H).

Ví dụ 98: N-(4-amino-2-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-(aminometyl)-3-floanilin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Axit formic, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, hiệu suất 23%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 401,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,31 - 7,14 (m, 2H), 7,02 - 6,85 (m, 2H), 6,85 - 6,72 (m, 2H), 6,32 (dd, $J = 8,2, 2,2$ Hz, 1H), 6,26 (dd, $J = 12,7, 2,2$ Hz, 1H), 5,22 (s, 2H), 4,09 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,52 - 3,24 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,67 - 1,46 (m, 4H).

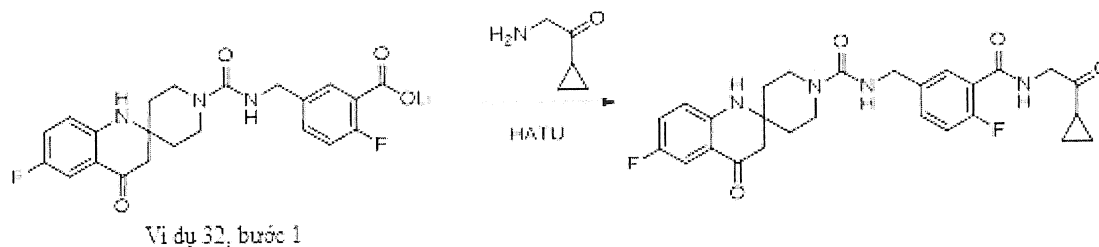
Ví dụ 99: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxyletyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bổ sung Ví dụ 95 (25 mg, 0,062 mmol), DMF (5 ml), 1-bromo-2-metoxyletan (0,029 ml, 0,31 mmol), KI (51,8 mg, 0,312 mmol) và DIPEA (0,055 ml, 0,31 mmol) vào lọ vi sóng. Gia nhiệt hỗn hợp này trong vi sóng trong thời gian 10 giờ ở nhiệt độ 110 °C. Sau đó pha loãng hỗn hợp bằng EtOAc, rửa bằng natri bicacbonat bão hòa trong nước, làm khô trên Na_2SO_4 , lọc, và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất đích nêu ở đề mục (8,9 mg, hiệu suất 30,8%). LCMS: m/z 459,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,16 - 7,07 (m, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,71 (dd, $J = 8,5, 1,9$ Hz, 1H), 6,56 - 6,49 (m, 1H),

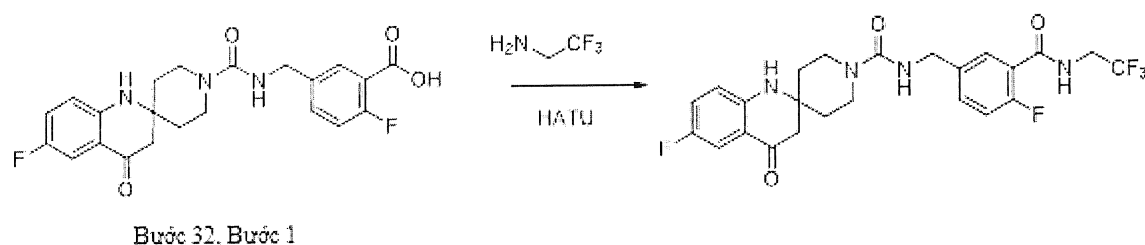
4,25 (s, 2H), 3,59 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,55 – 3,46 (m, 4H), 3,38 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,72 (dt, $J = 13,5, 8,6, 3,8$ Hz, 4H), 1,33 (dd, $J = 6,7, 4,8$ Hz, 1H), 1,11 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H)

Ví dụ 100: N-(3-((2-xyclopropyl-2-oxoetyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



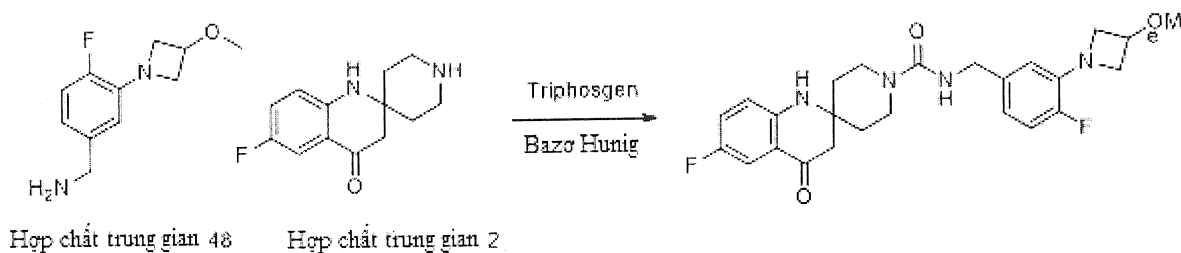
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục trong phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,3 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 511,2 (M+H).

Ví dụ 101: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2,2,2-trifloetyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



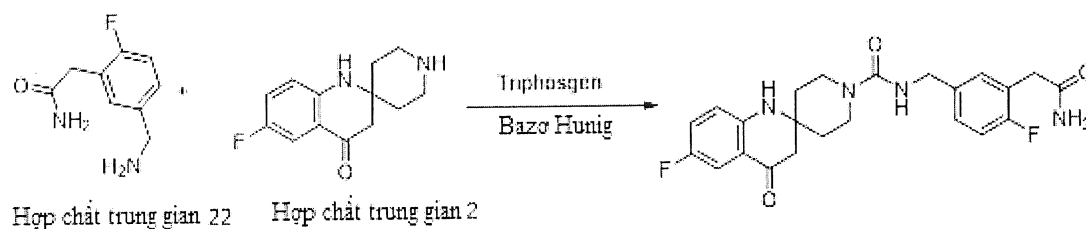
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng 2,2,2-trifloethanamin thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (31 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 571,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,94 (td, $J = 6,3, 2,0$ Hz, 1H), 7,50 (dd, $J = 6,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,42 (ddd, $J = 7,7, 5,0, 2,3$ Hz, 1H), 7,31 - 7,11 (m, 4H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,23 (d, $J = 5,8$ Hz, 2H), 4,08 (dddd, $J = 16,0, 9,7, 6,1, 3,2$ Hz, 2H), 3,49 - 3,32 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,58 (qdd, $J = 13,2, 9,3, 4,4$ Hz, 4H).

Ví dụ 102: 6'-flo-N-(4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



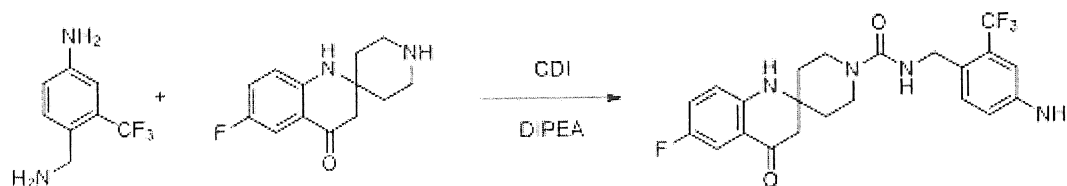
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 48 (44 mg, 0,209 mmol) và 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) sau đó là SFC (cột: Princeton DIOL 20x150mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 470,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (dd, J = 8,9, 3,0 Hz, 1H), 7,12 (ddd, J = 9,2, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,69 – 6,61 (m, 1H), 6,50 (dd, J = 8,8, 2,3 Hz, 1H), 4,35 – 4,26 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,20 – 4,11 (m, 2H), 3,73 – 3,65 (m, 2H), 3,58 – 3,41 (m, 4H), 3,32 (s, 3H), 2,65 (s, 2H), 1,81 – 1,63 (m, 4H).

Ví dụ 103: N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 22 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 85/15) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (27 mg, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 442,9 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,49 (1H, s), 7,24 - 7,04 (6H, m), 6,96 (1H, s), 6,92 - 6,88 (1H, m), 6,79 (1H, s), 4,18 - 4,12 (2H, d), 3,44 - 3,38 (5H, m), 2,66 (2H, s), 1,61 - 1,53 (4H, m).

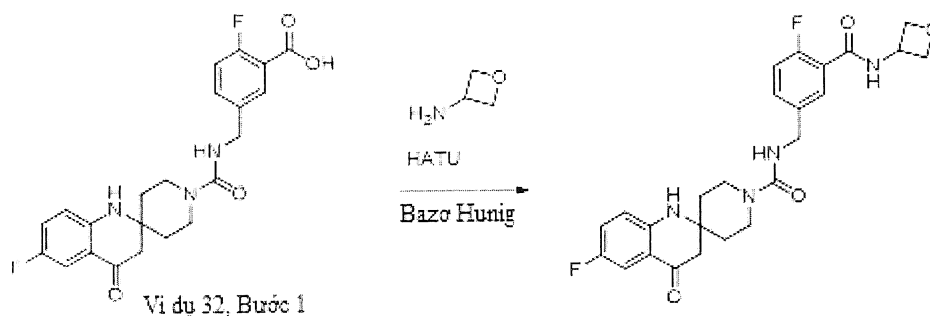
Ví dụ 104: N-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 34 Hợp chất trung gian 2

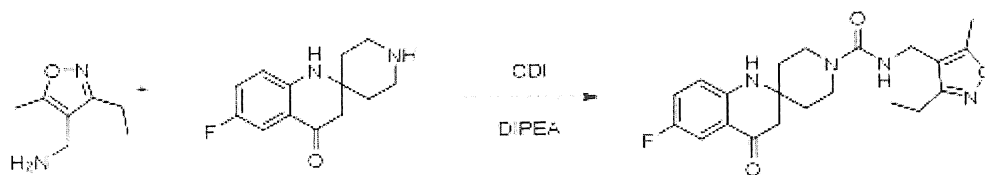
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 34 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Axit formic, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (17 mg, hiệu suất 23 %) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: $m/z = 451,4$ ($M+H$). 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,17 (m, 2H), 7,11 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,87 - 6,83 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 6,75 (dd, $J = 8,5, 2,3$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 4,24 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,50 - 3,37 (m, 4H), 2,62 (s, 2H), 1,68 - 1,50 (m, 4H).

Ví dụ 105: 6'-flo-N-(4-flo-3-(oxetan-3-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng oxetan-3-amin thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol). Tinh chế phân cận thô bằng sắc ký silicagel (EtOAc/hexan = từ 0/100 đến 50/50) sau đó là HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (90 mg, hiệu suất 97%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: $m/z 485,0$ ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,64 - 7,57 (m, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,29 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 7,20 - 7,07 (m, 2H), 6,85 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 5,12 (ddt, $J = 8,2, 7,4, 6,1$ Hz, 1H), 4,97 - 4,90 (m, 2H), 4,68 (t, $J = 6,5$ Hz, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,58 - 3,45 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,81 - 1,69 (m, 4H).

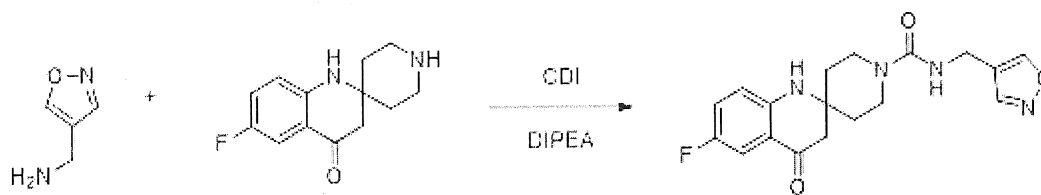
Ví dụ 106: N-((3-etyl-5-metylisoxazol-4-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục trong phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (3-etyl-5-metylisoxazol-4-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 401,4 (M+H).

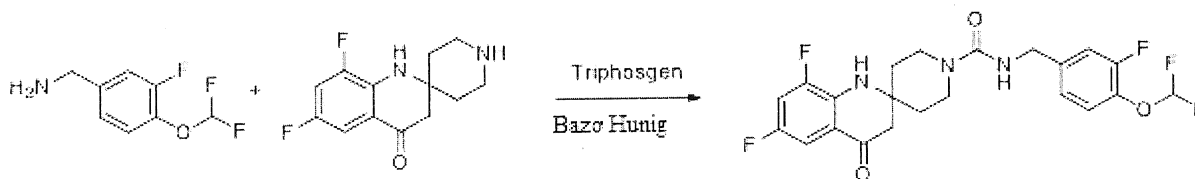
Ví dụ 107: 6'-flo-N-(isoxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 4-aminometylisoxazol.muối HCl thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Axit formic, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (22 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 359,4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 8,54 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 7,15 - 7,08 (m, 1H), 6,84 (dd, J = 12, 4 Hz, 1H), 4,20 (s, 2H), 3,57 - 3,39 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 1,79 - 1,60 (m, 4H).

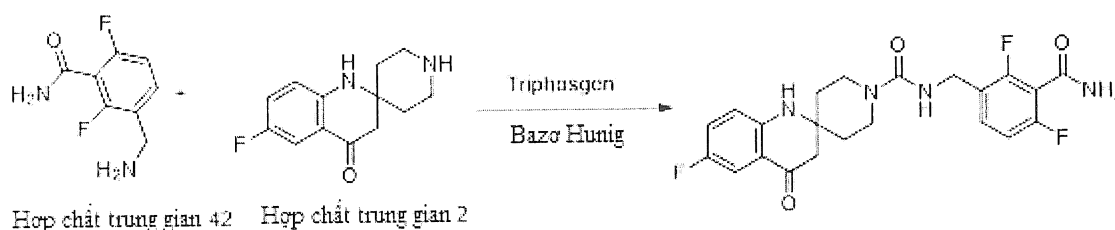
Ví dụ 108: N-(4-(diflometoxy)-3-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

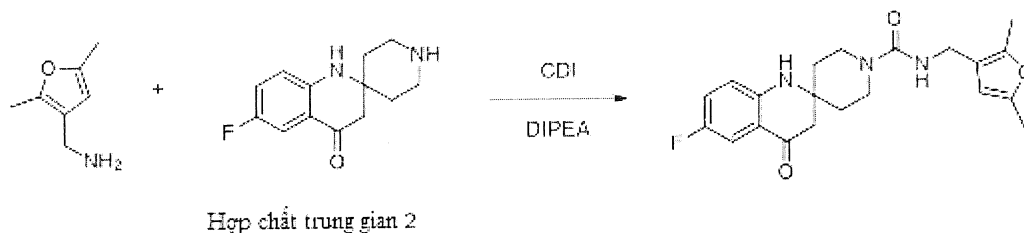
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-(diflometoxy)-3-flophenyl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 470,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,23 – 7,20 (m, 5H), 6,61 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,83 – 1,80 (m, 4H).

Ví dụ 109: N-(3-carbamoyl-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 42 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = từ 100/0 đến 90/10) sau đó là HPLC pha đảo điều chế (Cột: Zorbax xdb C18 5 μ 21,2 mmx150 mm; pha động: Nước/MeCN) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, hiệu suất 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 446,95 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, clorofom- d) δ 7,48 - 7,43 (2H, m), 7,08 - 7,07 (1H, d), 6,91 (1H, m), 6,67 - 6,63 (1H, m), 5,94 (1H, br, s), 5,11 (1H, br, s), 4,42 - 4,37 (3H, m), 3,49 - 3,48 (1H, d), 3,41 - 3,38 (4H, m), 2,67 (2H, s) 1,79 - 1,59 (4H, m).

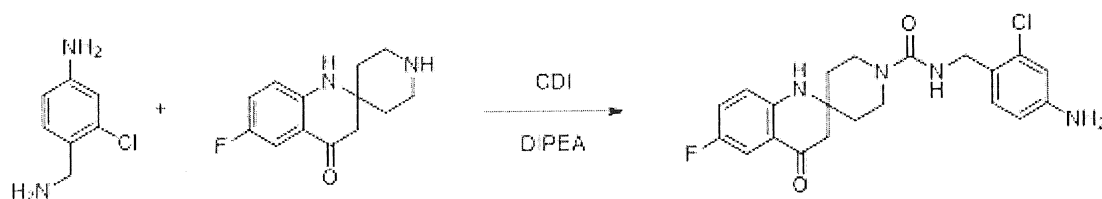
Ví dụ 110: N-((2,5-dimetylfuran-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (2,5-dimetylfuran-3-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Tinh chế sản

phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 5), sau đó là SFC (cột: Princeton DIOL 20x150 mm 5 μ M; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15,6 mg, hiệu suất 10%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 384,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (dd, $J = 8,9, 3,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 9,1, 8,2, 3,1$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 5,86 (d, $J = 1,2$ Hz, 1H), 4,03 (d, $J = 4,6$ Hz, 2H), 3,50 - 3,43 (m, 4H), 2,64 (s, 2H), 2,17 (d, $J = 10,8$ Hz, 6H), 1,70 (qdd, $J = 13,3, 9,1, 4,8$ Hz, 4H).

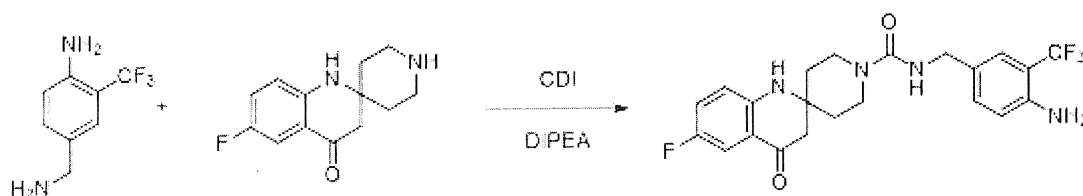
Ví dụ 111: N-(4-amino-2-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 35 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 35 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 439,3 (M+Na); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,26 - 7,17 (m, 2H), 7,00 - 6,88 (m, 2H), 6,84 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,58 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,47 (dd, $J = 8,3, 2,2$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,14 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,51 - 3,34 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,69 - 1,48 (m, 4H).

Ví dụ 112: N-(4-amino-3-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

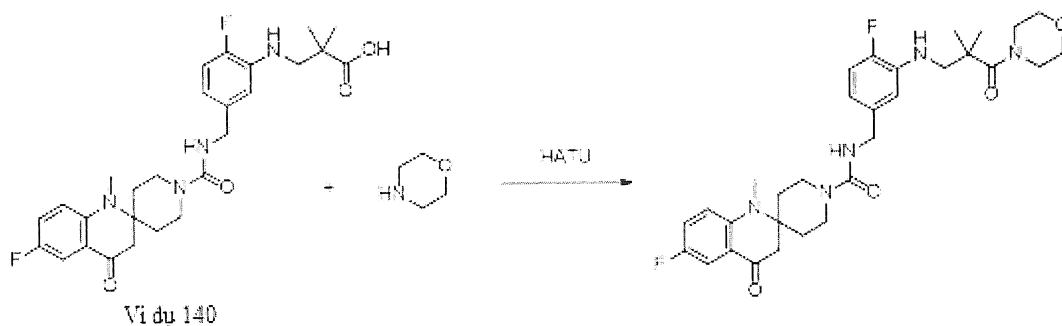


Hợp chất trung gian 36 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 36 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (8 mg, hiệu suất 13%) dưới

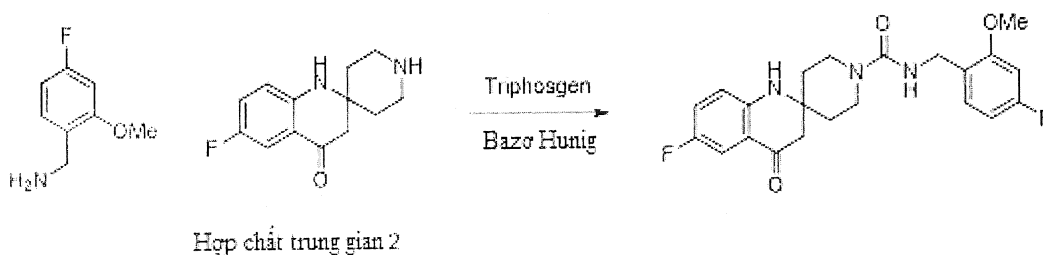
dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 489,3 ($M+39$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,16 (m, 2H), 7,04 - 6,86 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 6,74 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,07 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,50 - 3,32 (m, 4H), 2,59 (s, 2H), 1,67 - 1,46 (m, 4H).

Ví dụ 113: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 44, bằng cách sử dụng morpholin thay vì N-Me piperazin. Tinh chế sản phẩm bằng by HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (9 mg). LCMS: m/z 584,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,42 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,54 - 6,46 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 3,99-3,90 (m, 2H), 3,71 - 3,59 (m, 8H), 3,27 (s, 2H), 3,10 - 3,01 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,92 (td, J = 12,9, 4,7 Hz, 2H), 1,74 - 1,66 (m, 2H), 1,35 (s, 6H).

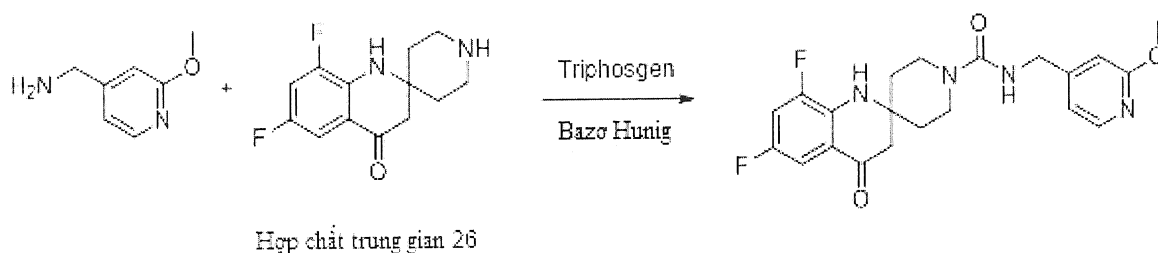
Ví dụ 114: 6'-flo-N-(4-flo-2-metoxibenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (4-flo-2-metoxiphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxiphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cần thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) sau đó là SFC (cột: Princeton DIOL

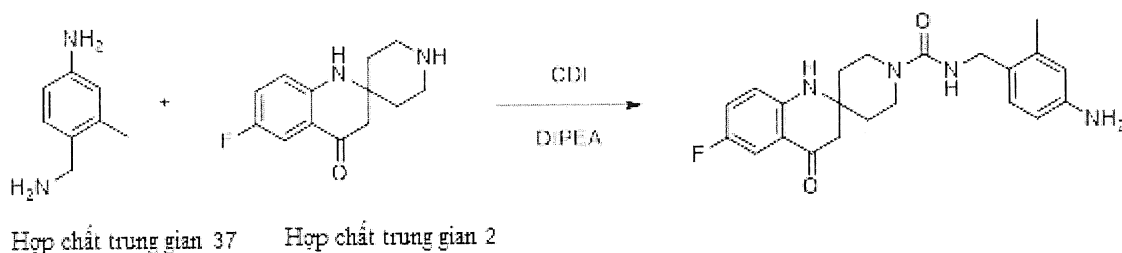
20x150mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, hiệu suất 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: MS m/z 416,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 11,1, 2,4$ Hz, 1H), 6,61 (td, $J = 8,4, 2,4$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,56 – 3,46 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,72 (tdt, $J = 13,2, 7,7, 4,6$ Hz, 4H).

Ví dụ 115: 6',8'-diflo-N-((2-metoxypyridin-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (2-metoxypyridin-4-yl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphehyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 417,1 (M+H).

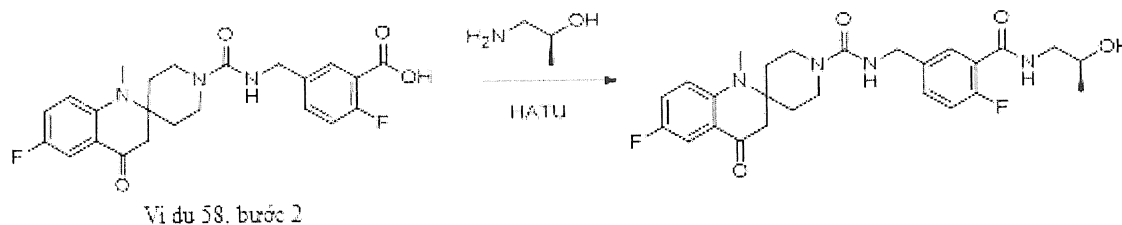
Ví dụ 116: N-(4-amino-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 37 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (28 mg, hiệu suất 38%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 397,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,29 - 7,14 (m, 2H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H),

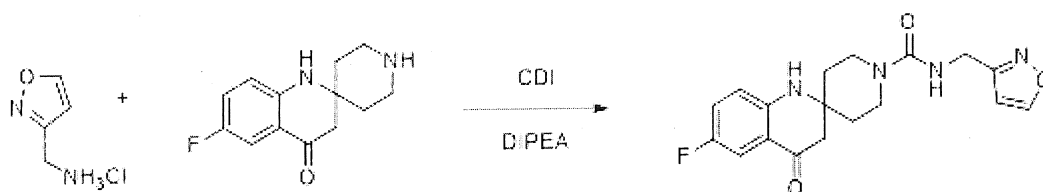
6,78 (s, 1H), 6,64 (t, $J = 5,3$ Hz, 1H), 6,39 - 6,28 (m, 2H), 4,81 (s, 2H), 4,05 (d, $J = 5,3$ Hz, 2H), 3,50 - 3,25 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,68 - 1,44 (m, 4H).

Ví dụ 117: (S)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng sản phẩm từ Ví dụ 58, bước 2, và (S)-1-aminopropan-2-ol. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (20 mg, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 501,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,10 (td, $J = 5,6, 3,3$ Hz, 1H), 7,53 (dd, $J = 7,2, 2,4$ Hz, 1H), 7,46 - 7,29 (m, 3H), 7,28 - 7,12 (m, 2H), 7,04 - 6,88 (m, 1H), 4,74 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,22 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,90 (dt, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 2H), 3,76 (qd, $J = 6,2, 4,9$ Hz, 1H), 3,20 (t, $J = 5,9$ Hz, 2H), 2,88 (d, $J = 23,3$ Hz, 7H), 1,77 (td, $J = 12,8, 4,5$ Hz, 2H), 1,57 (d, $J = 12,7$ Hz, 2H), 1,07 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H).

Ví dụ 118: 6'-flo-N-(isoxazol-3-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

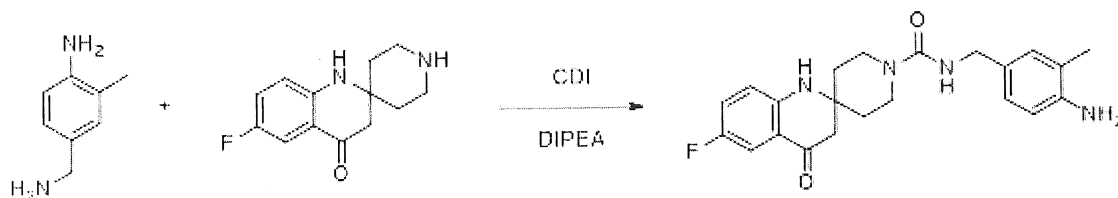


Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 3-aminomethylisoxazole muối HCl thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (EtOAc) sau đó là HPLC pha đảo (TFA, phương pháp 3). Sau khi cô, hấp thụ sản phẩm trong MeOH và cho đi qua hộp chứa để loại bỏ TFA để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (45 mg, hiệu suất 56%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 359,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,56 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 12, 4$ Hz, 1H), 7,17 - 7,07 (m, 1H), 6,85 (dd,

$J = 12, 4 \text{ Hz}$, 1H), 6,42 (d, $J = 1,6 \text{ Hz}$, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,58 - 3,43 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 1,80 - 1,65 (m, 4H).

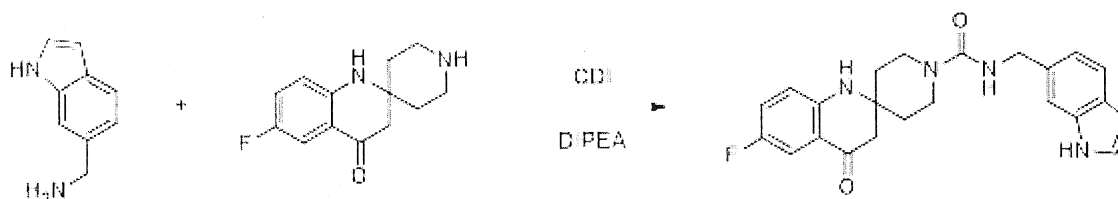
Ví dụ 119: N-(4-amino-3-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 38 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 38 thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 7%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 419,3 ($M+Na$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,27 - 7,16 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,72 (m, 4H), 6,51 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,03 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 2H), 3,48 - 3,33 (m, 4H), 2,59 (s, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,66 - 1,46 (m, 4H).

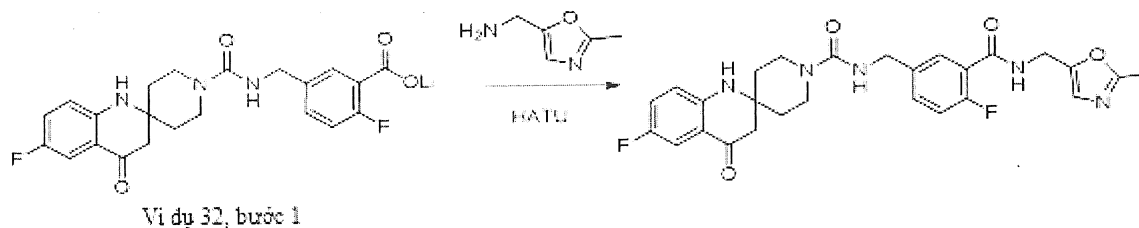
Ví dụ 120: N-((1H-indol-6-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

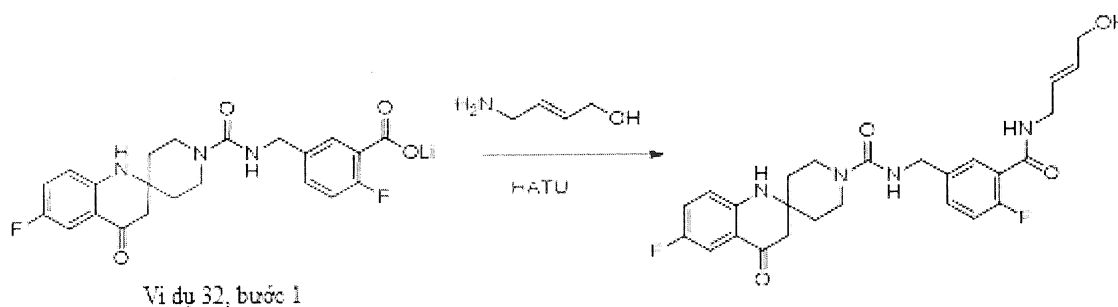
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 6-(aminometyl)indol thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (32 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 407,4 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 7,43 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,31 - 7,17 (m, 4H), 7,08 (t, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 2H), 6,81 (s, 1H), 6,39 - 6,31 (m, 1H), 4,31 (d, $J = 5,7 \text{ Hz}$, 2H), 3,56 - 3,26 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 1,67 - 1,46 (m, 4H).

Ví dụ 121: 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-metyloxazol-5-yl)metyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



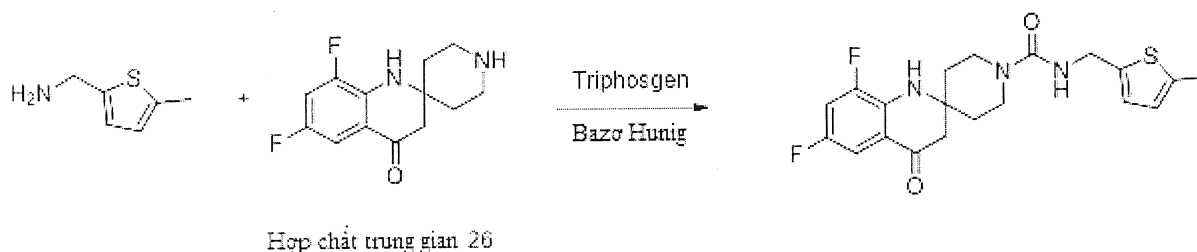
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục trong phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (7,5 mg, hiệu suất 28%) dưới dạng chất rắn sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 524,2 (M+H).

Ví dụ 122: (E)-6'-flo-N-(4-flo-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục trong phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (12,1 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 499,2 (M+H).

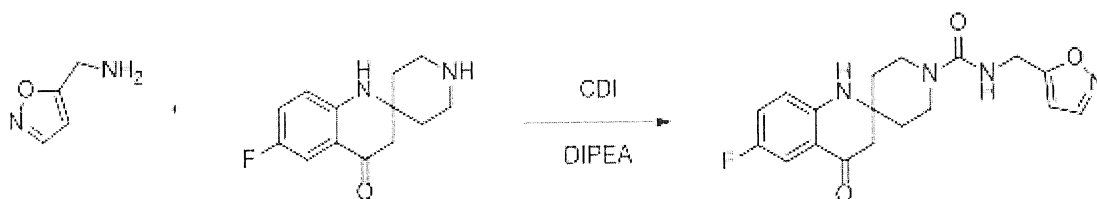
Ví dụ 123: 6',8'-diflo-N-((5-metylthiophen-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (5-metylthiophen-2-yl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt

thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cần thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 406,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,24 - 7,15 (m, 2H), 7,15 (dd, $J = 4$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 4$ Hz, 1,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,70 - 3,64 (m, 2H), 3,37 - 3,33 (m, 2H), 2,80 (s, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,84 - 1,74 (m, 4H).

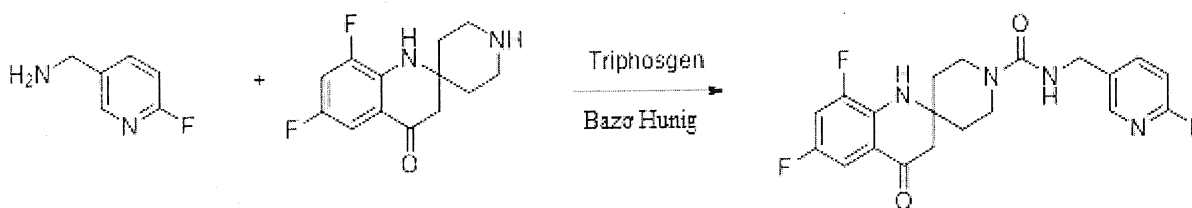
Ví dụ 124: 6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng isoxazol-5-ylmetanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC (Axit formic, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (65 mg, hiệu suất 66%). LCMS: m/z 359,5 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 8,28 (br s, 1H), 7,29 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H), 7,19 - 7,06 (m, 1H), 6,85 (dd, $J = 8, 4$ Hz, 1H), 6,24 (br s, 1H), 4,47 (s, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,84 - 1,63 (m, 4H).

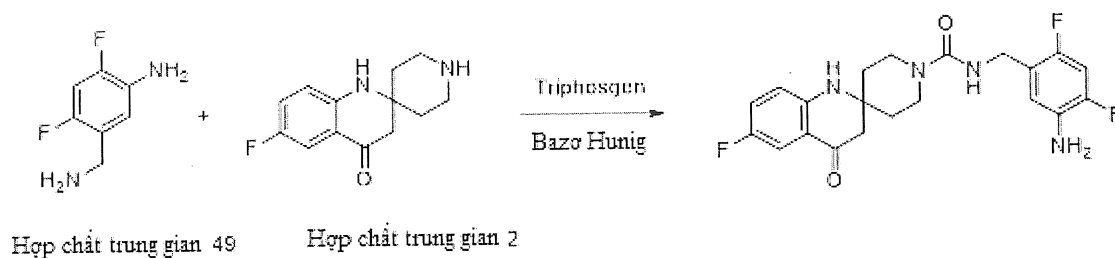
Ví dụ 125: 6',8'-diflo-N-((6-flopyridin-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 26

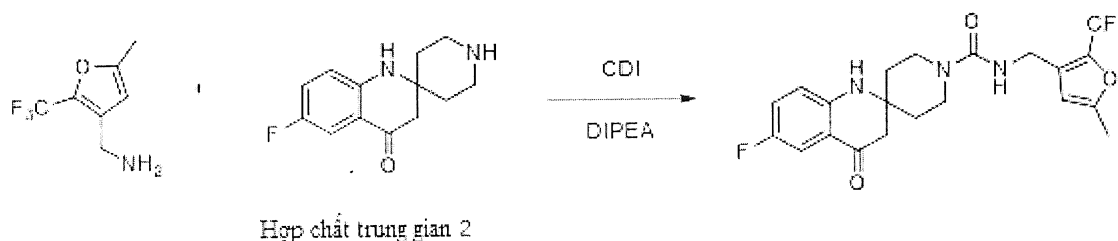
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (6-flopyridin-3-yl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cần thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 405,2 (M+H).

Ví dụ 126: N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



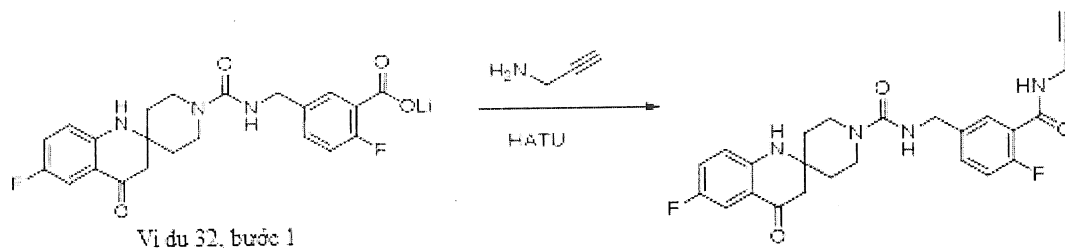
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 49 và 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (5-(aminometyl)-2,4-difloanilin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 4) sau đó là SFC (cột: Princeton DEAP 20x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, hiệu suất 1 %) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 419,1689 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,31 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,19 – 7,08 (m, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 3H), 4,30 (s, 2H), 3,60 – 3,42 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,73 (tdt, $J = 13,2, 7,6, 4,4$ Hz, 4H).

Ví dụ 127: 6'-flo-N-((5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



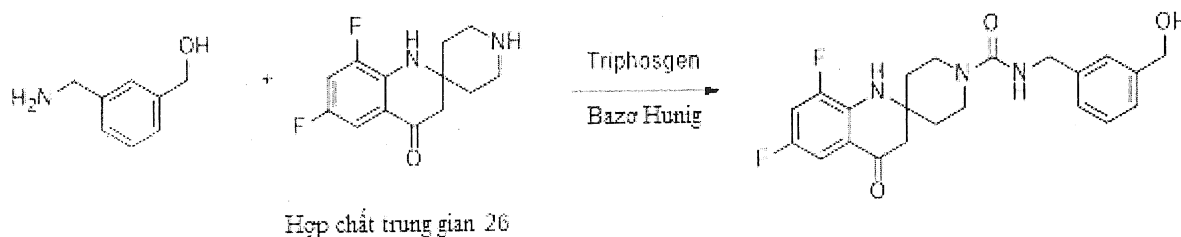
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (5-metyl-2-(triflorometyl)furan-3-yl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (48 mg, hiệu suất 39%). LCMS: m/z 440,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,11 (ddd, $J = 9,2, 8,1, 3,1$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,15 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 4,27 (q, $J = 1,6$ Hz, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 4H), 2,65 (s, 2H), 2,29 (t, $J = 1,1$ Hz, 3H), 1,80 – 1,64 (m, 4H).

Ví dụ 128: 6'-flo-N-(4-flo-3-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



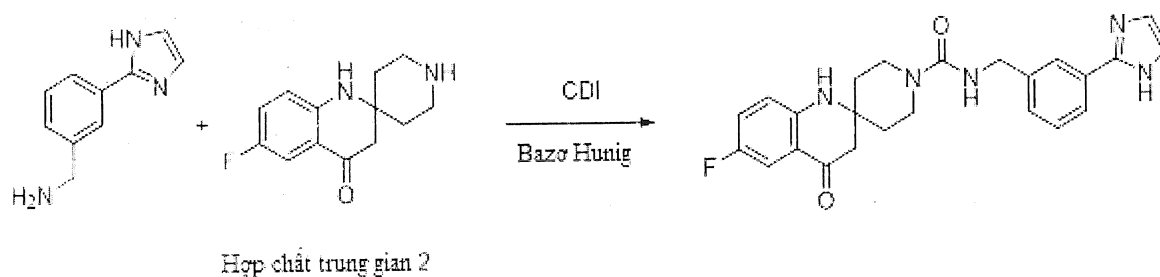
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục trong phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (3,9 mg, hiệu suất 16%) dưới dạng chất rắn sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 467,2 (M+H).

Ví dụ 129: 6',8'-diflo-N-(3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng (3-(aminometyl)phenyl)metanol và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 416,0 (M+H).

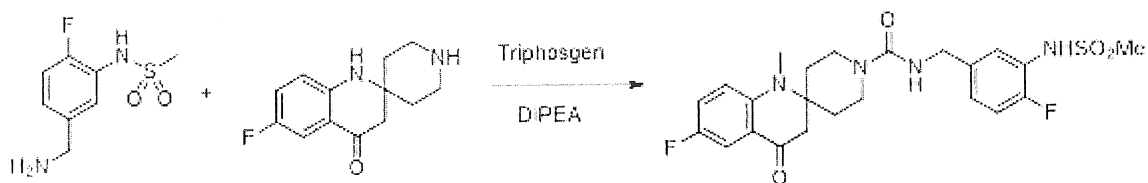
Ví dụ 130: N-(3-(1H-imidazol-2-yl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (3-(1H-imidazol-2-yl)phenyl)metanamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất

trung gian 2 là bazơ tự do. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (44 mg, hiệu suất 3%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. HRMS: m/z 372,1728 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,71 (dt, $J = 7,7, 1,5$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,35 – 7,26 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 3H), 6,85 (dd, $J = 9,1, 4,2$ Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 4H), 2,66 (s, 2H), 1,83 – 1,66 (m, 4H).

Ví dụ 131: 6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 39 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 39 và hợp chất trung gian 2 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (23,5 mg, hiệu suất 21%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 479,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,44 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,30 (dd, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,15-7,09 (m, 3 H), 6,85 (dd, $J = 4$ Hz, 1 H), 4,32 (s, 2 H), 3,51 (t, $J = 8$ Hz, 4 H), 2,99 (s, 3 H), 2,68 (s, 2 H), 1,79-1,70 (m, 4 H).

Ví dụ 132: 6',8'-diflo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

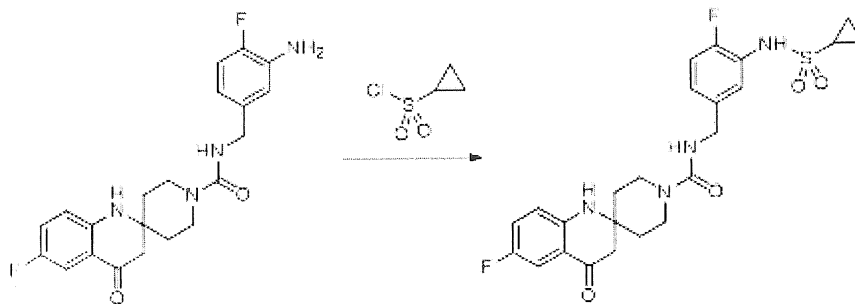


Hợp chất trung gian 6

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng muối HCl của (5-(aminometyl)-2-flophenyl)metanol và hợp chất trung gian 26 (muối HCl) lần lượt thay vì các hợp chất trung gian 1 và 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, hiệu

suất 40%) dưới dạng chất rắn xốp màu vàng. HRMS: m/z 434,1700 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,40 (dd, $J = 7,1, 2,3$ Hz, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 6,99 (dd, $J = 10,0, 8,3$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,79 (s, 2H), 1,86 – 1,72 (m, 4H).

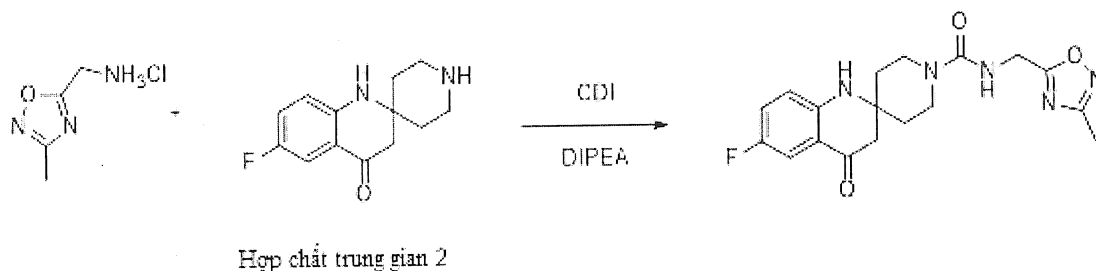
Ví dụ 133: N-(3-(xyclopropansulfonamido)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Ví dụ 95

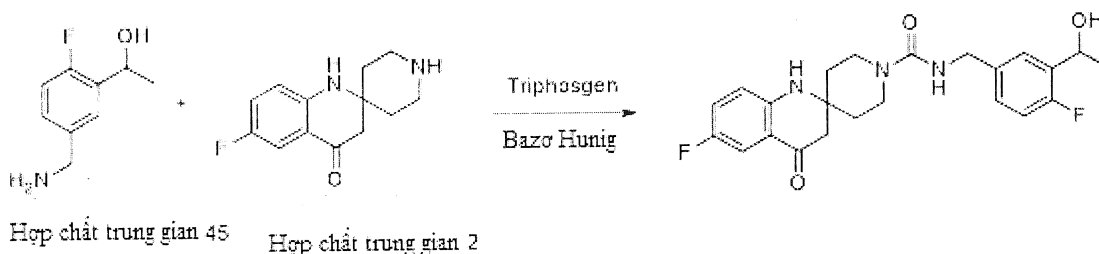
Bổ sung K_2CO_3 (18,12 mg, 0,131 mmol) sau đó là xyclopropansulfonyl clorua (8,9 μ l, 0,087 mmol) vào dung dịch có khuấy của ví dụ 95 (35 mg, 0,087 mmol) trong THF (874 μ l). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3 giờ, bổ sung thêm xyclopropansulfonyl clorua (26,7 μ l, 0,261 mmol) và K_2CO_3 (54,36 mg, 0,393 mmol). Qua đêm phát hiện thấy không có sự tiêu thụ của SM, do vậy sau đó lọc phản ứng để loại bỏ K_2CO_3 , cô và hoàn nguyên trong DCM:pyridin (900 μ l, tỉ lệ 1:1 thể tích/thể tích). Gia nhiệt phản ứng lên 50 °C và để có khuấy trong thời gian 5 giờ. Cô nguyên liệu này thành dầu dính, tái tạo huyền phù trong DMSO và tinh chế bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 2), sau đó là SFC (cột: Phenomenex Kinetex Biphenyl, 21,2x150mm 5 μ m; pha động: MeOH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng. (7,7 mg, hiệu suất 17%). LCMS: m/z 503,1 ($M-H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 6,85 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,52 (t, $J = 5,7$ Hz, 5H), 2,68 (s, 2H), 2,57 (ddd, $J = 12,9, 8,0, 4,8$ Hz, 1H), 1,75 (h, $J = 8,0, 7,5$ Hz, 4H), 1,05 - 0,99 (m, 2H), 0,99 - 0,89 (m, 2H).

Ví dụ 134: 6'-flo-N-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



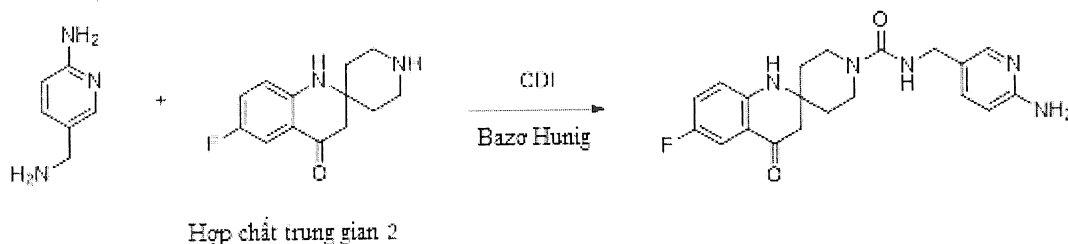
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metylamin hydroclorua thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Axit formic, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (32 mg, hiệu suất 36%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 374,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,39 (t, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,27 - 7,17 (m, 2H), 6,91 (ddd, $J = 8,4, 4,5, 1,2$ Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 4,41 (d, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,53 - 3,21 (m, 4H), 2,61 (s, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,72 - 1,47 (m, 4H).

Ví dụ 135: 6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



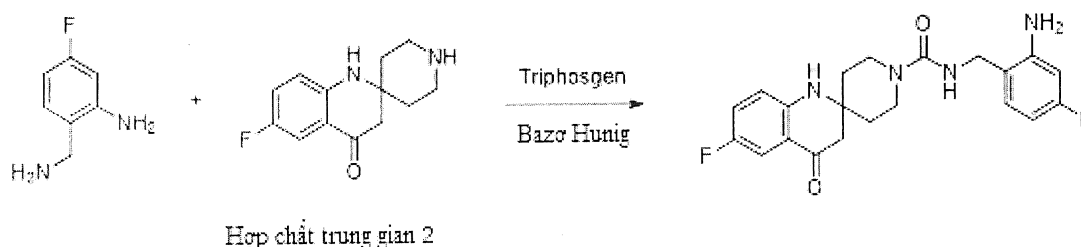
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 45 và 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxiphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (65 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 412,3 (M-OH); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,21 - 7,08 (m, 2H), 7,02 - 6,92 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 5,11 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,59 - 3,48 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,82 - 1,67 (m, 4H), 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 136: N-((6-aminopyridin-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



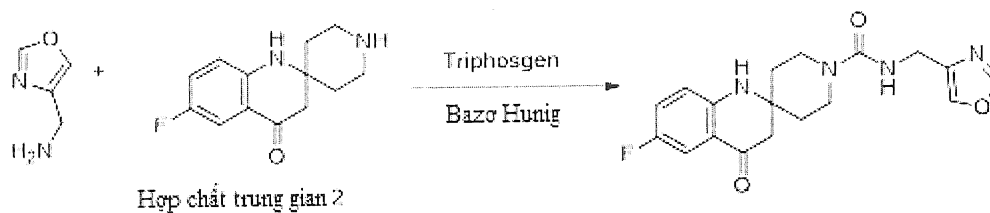
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng 5-(aminomethyl)pyridin-2-amin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là bazơ tự do. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (75 mg, hiệu suất 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 384,2 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,81 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,43 (dd, $J = 8,7, 2,4$ Hz, 1H), 7,29 (dd, $J = 9,0, 3,1$ Hz, 1H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 6,54 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,56 – 3,38 (m, 4H), 2,64 (s, 2H), 1,81 – 1,62 (m, 4H).

Ví dụ 137: N-(2-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



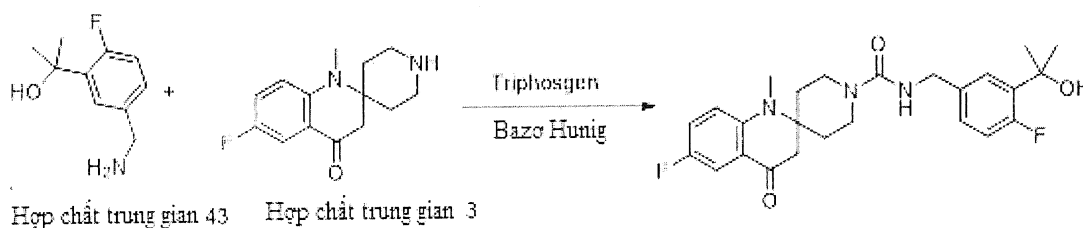
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng 2-(aminomethyl)-5-floanilin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphenyl)metanamin, và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng SFC (cột: Princeton DEAP 20x150 mm 5 μ m; pha động: MeOH) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (29 mg, hiệu suất 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi cô trong chân không. LCMS: m/z 401,1 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,46 (d, $J = 7,2$ Hz, 1H), 7,30 (dd, $J = 9,0, 3,0$ Hz, 1H), 7,21 – 7,08 (m, 2H), 7,02 – 6,92 (m, 1H), 6,86 (dd, $J = 9,1, 4,3$ Hz, 1H), 5,11 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,59 – 3,48 (m, 4H), 2,67 (s, 2H), 1,82 – 1,67 (m, 4H), 1,43 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H).

Ví dụ 138: 6'-flo-N-(oxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



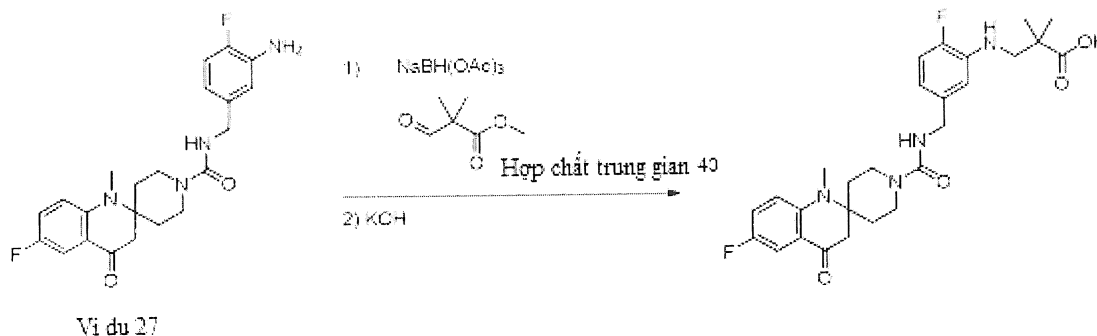
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng oxazol-4-ylmetanamin và hợp chất trung gian 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxyphe-nyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 90/10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, hiệu suất 48%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 358,95 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 8,24 (1H, s), 7,78 (1H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 6,95-6,92 (1H, m), 6,88 - 6,85 (1H, m), 6,76 (1H, s), 4,08 - 4,07 (2H, d), 3,39 - 3,35 (4H, m), 2,57 (2H, s), 1,57 - 1,50 (4H, m).

Ví dụ 139: : 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 43 thay vì (4-flo-2-metoxyphe-nyl)metanamin. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (cột: Gemini NX 5 μ C18 21,2 mmx150 mm; pha động: amoni hydroxit 0,01% trong nước/ACN) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (35 mg, hiệu suất 19%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 458,1 ($M+H-18$); 1H NMR (400 MHz, MeOH- d) δ : 7,54 - 7,52 (1H, m), 7,42 - 7,39 (1H, m), 7,23 - 7,26 (1H, m), 7,14 - (1H, m), 6,96 - 6,91 (2H, m), 4,31 - 4,30 (2H, m), 3,95 - 3,92 (2H, m), 3,07 - 3,01 (2H,t), 3,04 - 2,91(5H,m), 1,92 - 1,97 (2H,m), 1,71 - 1,53 (2H,d), 1,68 - 1,53 (6H,s).

Ví dụ 140: axit 3-((2-flu-5-((6'-flu-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic



Bước 1: Tổng hợp Metyl 3-((2-flu-5-((6'-flu-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoat

Khuấy hỗn hợp của hợp chất ví dụ 27 (153 mg, 0,369 mmol), hợp chất trung gian 40 (nguyên liệu thô) và NaBH(OAc)₃ (120 mg, 0,566 mmol) trong DCM (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 24 giờ, phân chia giữa DCM và dung dịch NH₄Cl trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, cô và tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (EtOAc) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 529,3 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp axit 3-((2-flu-5-((6'-flu-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic

Bổ sung KOH trong nước (KOH 150 mg, 2,67 mmol hòa tan trong 2 ml nước) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 trong metanol (2 ml). Gia nhiệt hỗn hợp này ở nhiệt độ 60 °C trong thời gian 2 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và nó phân chia giữa EtOAc và HCl 1M trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, cô và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Axit formic, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (17 mg, hiệu suất 9% qua 2 bước). LCMS: m/z 515,4 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,42 (dd, J = 8,6, 3,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 6,93 (dd, J = 9,4, 4,0 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 6,53 - 6,46 (m, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,11 - 2,99 (m, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,92 (s, 2H), 1,91 (td, J = 12,5, 4,2 Hz, 2H), 1,76-1,65 (m, 2H), 1,24 (s, 6H).

Ví dụ 141: N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 50 Hợp chất trung gian 2

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 50 và 2 (muối HCl) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, hiệu suất 12%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 410,0 (M+H); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 7,92-7,89(1H, d), 7,62-7,51 (1H, m), 7,34-7,20 (4H, m), 6,94-6,90 (1H,m), 6,83(1H, s), 4,61-4,59 (2H, d), 3,51-3,34 (4H, m), 1,61 (4H, m)

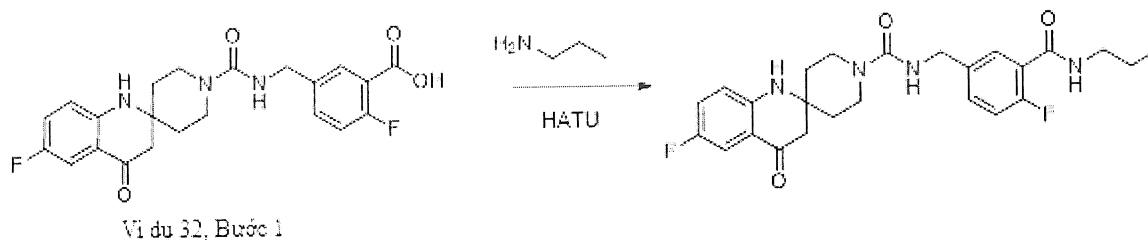
Ví dụ 142: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-8'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 6 Hợp chất trung gian 44

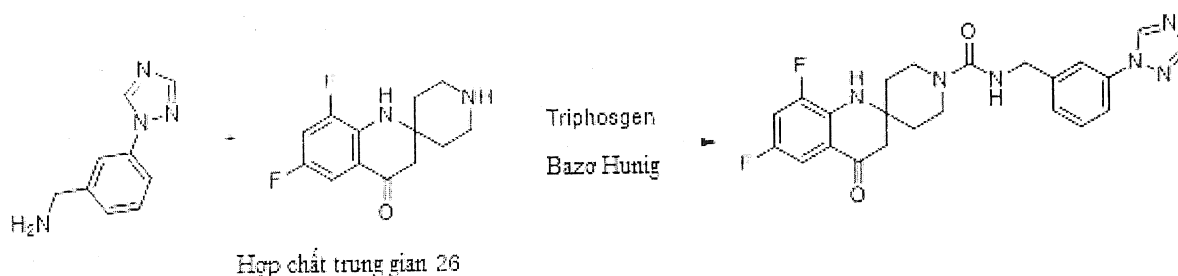
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng các hợp chất trung gian 6 và 44 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng TLC điều chế (DCM/MeOH = 90/10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (18 mg, hiệu suất 10%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 442,95 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 7,65 (bs, 1H), 7,56 - 7,54 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,22 - 7,10 (m, 3H), 5,52 (m, 1H), 4,22 - 4,21 (d, 2H), 3,65 - 3,63 (m, 1H), 3,12 (m, 1H), 2,72 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 1,71 - 1,66 (m, 3H).

Ví dụ 143: 6'-flo-N-(4-flo-3-(propylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



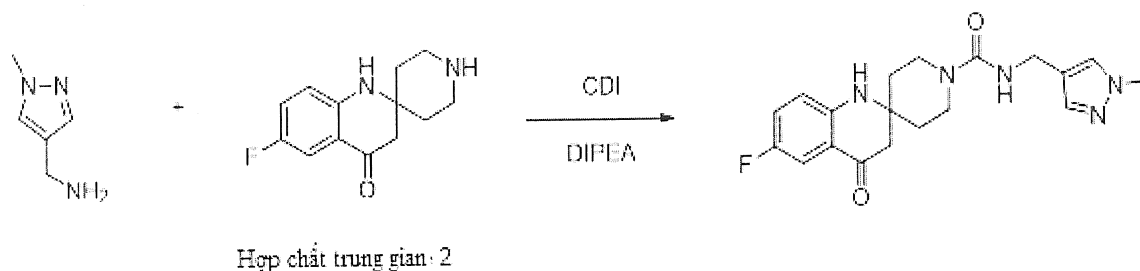
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 32, bước 2, bằng cách sử dụng propyl amin thay vì (4-(aminometyl)phenyl)metanol. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (33 mg, hiệu suất 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 471,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,25 (q, $J = 5,2$ Hz, 1H), 7,47 (dd, $J = 6,9, 2,3$ Hz, 1H), 7,36 (ddd, $J = 7,6, 4,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,31 - 7,11 (m, 4H), 6,98 - 6,86 (m, 1H), 6,79 (s, 1H), 4,21 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,49 - 3,33 (m, 4H), 3,20 (q, $J = 6,9$ Hz, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,67 - 1,42 (m, 6H), 0,89 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H).

Ví dụ 144: N-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



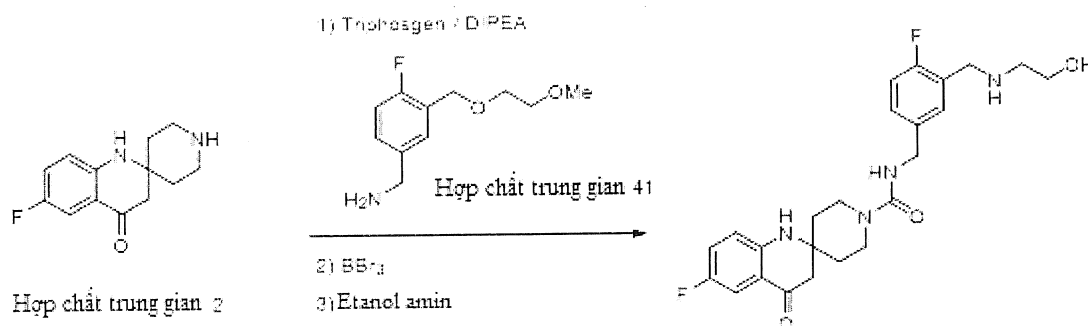
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, (3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)phenyl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 453,2 ($M+H$).

Ví dụ 145: 6'-flo-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metylamin thay vì hợp chất trung gian 1. Hợp chất trung gian 2 là muối HCl. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (MeOH/DCM) sau đó là HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 3) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (26 mg, hiệu suất 39%) dưới dạng chất rắn màu trắng sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 372,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,49 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,25 - 7,18 (m, 2H), 6,95 - 6,86 (m, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 4,02 (d, $J = 5,4$ Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,49 - 3,21 (m, 4H), 2,60 (s, 2H), 1,65 - 1,42 (m, 4H).

Ví dụ 146: 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Bước 1: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-metoxýetoxý)metyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 41 và hợp chất trung gian 2 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxýphenyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (38 mg, hiệu suất 18%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 474,2 (M+H).

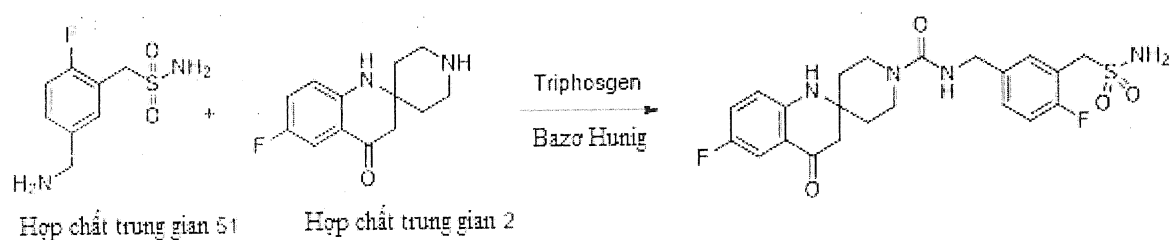
Bước 2: Tổng hợp N-(3-(bromometyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 70, bước 2. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC pha đảo (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (38 mg, hiệu suất 99%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS: m/z 479,2 (M+H).

Bước 3: Tổng hợp 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Bổ sung etanolamin (14 μ l, 0,24 mmol) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 2 (38 mg, 0,079 mmol) trong axetonitril (397 μ l). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 3 giờ. Dập tắt phản ứng bằng nước muối và chiết bằng DCM (2X5 ml). Làm khô lớp hữu cơ trên natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Sau đó tinh chế phần cặn bằng HPLC (Bazơ, phương pháp 5) để thu được hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu trắng (15 mg, hiệu suất 40,8%). LCMS: m/z 459,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,28 - 7,21 (m, 2H), 7,16 (ddd, J = 7,5, 5,0, 2,3 Hz, 1H), 7,05 (ddd, J = 9,0, 8,2, 3,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 9,9, 8,5 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 9,1, 4,3 Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,64 - 3,58 (m, 2H), 3,49 - 3,38 (m, 4H), 2,67 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,59 (s, 2H), 1,75 - 1,58 (m, 4H).

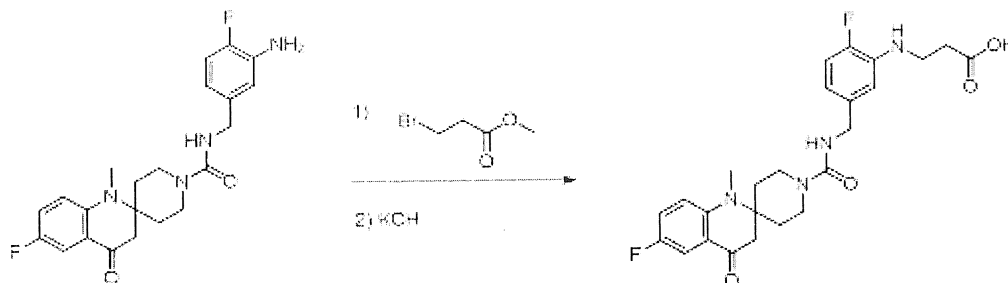
Ví dụ 147: 6'-flo-N-(4-flo-3-(sulfamoylmetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 2, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 51 và hợp chất trung gian 2 (bazơ tự do) lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phần cặn thô bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (85 mg, hiệu suất 34%) dưới dạng chất rắn màu vàng sau khi cô trong chân không. LCMS: m/z 479,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H),

7,18 – 7,05 (m, 2H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,56 – 3,46 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 1,79 – 1,70 (m, 4H).

Ví dụ 148: axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)propanoic



Ví dụ 27

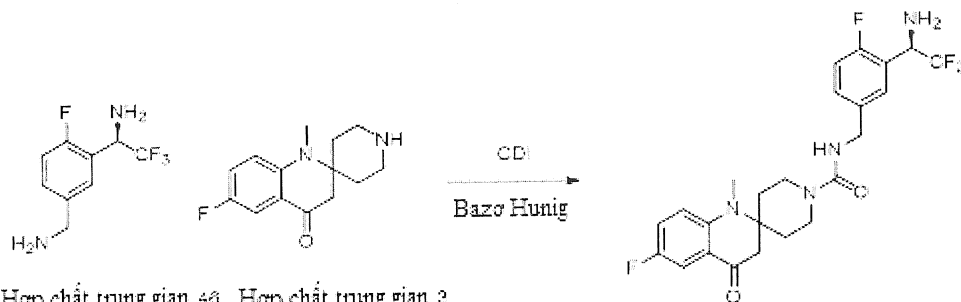
Bước 1: Tổng hợp etyl 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)propanoat

Gia nhiệt hỗn hợp của ví dụ 27 (110 mg, 0,265 mmol), etyl 3-bromopropionat (250 mg, 1,381 mmol) và kali cacbonat (120 mg, 0,868 mmol) trong DMF (3 ml) ở nhiệt độ 90 °C trong thời gian 16 giờ, làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và nó phân chia giữa EtOAc và nước muối. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO₄ và cô. Sử dụng trực tiếp sản phẩm thô còn lại trong bước tiếp theo. LCMS: m/z 515,4 (M+H).

Bước 2: Tổng hợp axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)propanoic

Bổ sung dung dịch của kali hydroxit (520 mg, 9,27 mmol) trong nước (2 ml) vào dung dịch của sản phẩm trong bước 1 trong MeOH (2 ml). Khuấy hỗn hợp ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30 phút, và loại bỏ hầu hết MeOH trong chân không. Hỗn hợp thô phản ứng được phân chia giữa EtOAc và HCl 0,5M trong nước. Làm khô dịch chiết hữu cơ kết hợp trên MgSO₄, cô, và tinh chế bằng HPLC pha đảo (Axit formic, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục dưới dạng chất rắn màu vàng (8 mg, hiệu suất 6% qua 2 bước). LCMS: m/z 487,3 (M+H); ¹H NMR (400 MHz, metanol-d₄) δ 7,45 (dd, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,25 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 9,4, 4,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 11,7, 8,2 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,59 - 6,50 (m, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 3,46 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,13 - 3,04 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,95 (s, 2H), 2,62 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 1,95 (td, J = 13,1, 4,6 Hz, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H).

Ví dụ 149: (R)-N-(3-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Hợp chất trung gian 46 Hợp chất trung gian 3

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 1, bằng cách sử dụng hợp chất trung gian 46 và hợp chất trung gian 3 lần lượt thay vì hợp chất trung gian 1 và 2. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC pha đảo điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (94 mg, hiệu suất 58%) dưới dạng chất rắn màu vàng xốp sau khi làm khô lạnh. LCMS: m/z 497,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,44 (dd, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 7,39 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 1H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,95 (dd, $J = 9,3, 4,0$ Hz, 1H), 4,77 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,13 – 3,01 (m, 2H), 2,95 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 2H), 1,77 – 1,68 (m, 2H).

Ví dụ 150: N-(4-(diflometoxy)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

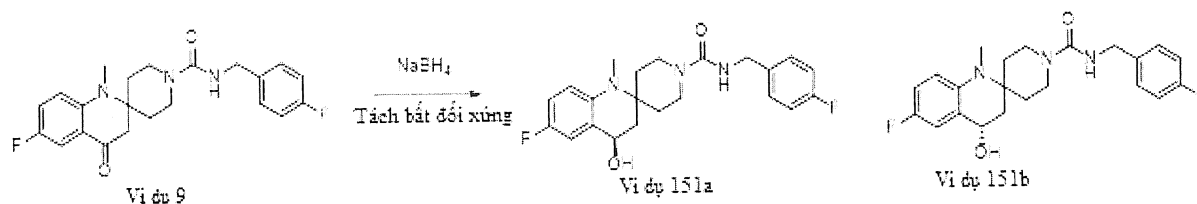


Hợp chất trung gian 26

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng cách sử dụng phương pháp tương tự với ví dụ 2, ((4-(difluoromethoxy)phenyl)metanamin và hợp chất trung gian 26 lần lượt thay vì (4-flo-2-metoxypheyl)metanamin) và hợp chất trung gian 3. Tinh chế phân cận thô bằng HPLC điều chế (Axit formic, phương pháp 10) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục. LCMS: m/z 452,2 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,34 – 7,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H), 7,23 – 7,21 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,15 – 7,08 (m, 3H), 6,97 (s, 1H), 4,37-4,34 (s, 2H), 3,73 – 3,67 (m, 2H), 3,39 – 3,30 (m, 2H), 2,81 (s, 2H), 1,84 – 1,77 (m, 4H).

Ví dụ 151a: (R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Ví dụ 151b: (S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 152 và ví dụ 153, bằng cách sử dụng ví dụ 9 thay vì ví dụ 40. Tinh chế sản phẩm bằng SFC bất đối xứng điều chế để thu được ví dụ 151a (49 mg, hiệu suất 21%, đỉnh 2 trong sự tách SFC bất đối xứng R.t. = 4,8 phút) và ví dụ 151b (52 mg, hiệu suất 22%, đỉnh 1 trong sự tách SFC bất đối xứng R.t. = 3,1 phút) dưới dạng chất rắn màu trắng.

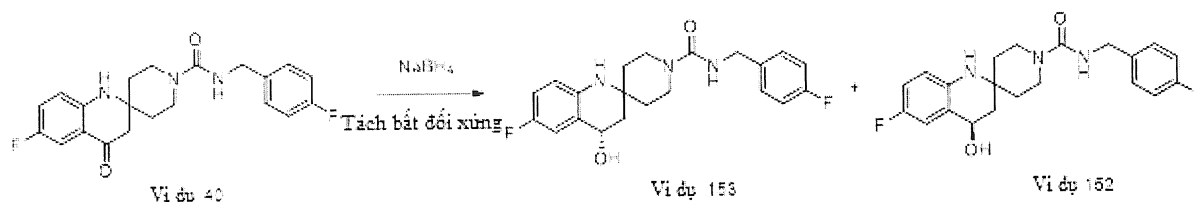
Ví dụ 151a: LCMS: m/z 402,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,39 - 7,23 (m, 2H), 7,13 - 6,96 (m, 3H), 6,84 (td, J = 8,6, 3,1 Hz, 1H), 6,64 (dd, J = 9,0, 4,5 Hz, 1H), 4,63 (dd, J = 10,0, 5,0 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,02 - 3,84 (m, 2H), 3,24 - 3,01 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,48 (dd, J = 13,1, 5,1 Hz, 1H), 2,09 - 1,85 (m, 2H), 1,72 - 1,37 (m, 3H).

Ví dụ 151b: LCMS: m/z 384,3 (M+H- H_2O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,33 - 7,25 (m, 2H), 7,18 - 7,09 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,87 (td, J = 8,7, 3,2 Hz, 1H), 6,54 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 5,39 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 13,7 Hz, 2H), 2,91 (dt, J = 39,7, 11,9 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 1,81 (dtd, J = 57,6, 12,7, 4,5 Hz, 2H), 1,38 (dd, J = 64,9, 12,8 Hz, 3H).

Xác định sự bất đối xứng của ví dụ 151a bằng cấu trúc đồng tính thể với KARS.

Ví dụ 152: (R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit và

Ví dụ 153: (S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

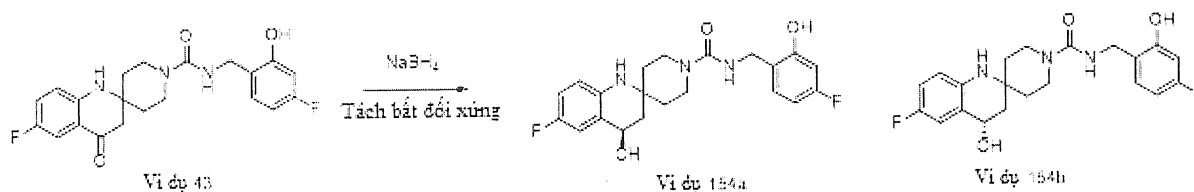


Bổ sung natri bohydrua (20 mg, 0,519 mmol) từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch có khuấy của ví dụ 40 (80 mg, 0,208 mmol) trong etanol (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó pha loãng bằng nước (30 ml) và chiết bằng EtOAc (2 × 20 ml). Làm bay hơi dung môi và tinh chế phần cặn thu được bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4). Kết hợp các phân đoạn mong muốn và làm khô lạnh để tạo ra hỗn hợp triệt quang của các rượu (R) và (S) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sau đó phân tách hỗn hợp triệt quang bằng SFC bất đối xứng để thu được ví dụ 152 (17,5 mg, hiệu suất 21%, đỉnh 2 trong sự tách SFC bất đối xứng R.t. = 3,62 phút) và ví dụ 153 (8,5 mg, hiệu suất 10%, đỉnh 1 trong sự tách SFC bất đối xứng R.t. = 2,40 phút) dưới dạng chất rắn màu trắng. Ví dụ 152: LCMS: m/z 370,2 (M+H-18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (ddd, J = 8,5, 5,4, 2,4 Hz, 2H), 7,16 - 7,08 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 9,9, 3,0 Hz, 1H), 6,76 (td, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,8, 5,0 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,22 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,62 - 4,54 (m, 1H), 4,20 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,49 - 3,35 (m, 3H), 3,33 - 3,28 (m, 1H), 1,97 (dd, J = 12,8, 5,7 Hz, 1H), 1,61 - 1,39 (m, 5H). Ví dụ 153: LCMS: m/z 370,2 (M+H-18); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 - 7,25 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 3H), 6,98 (dd, J = 10,0, 3,0 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 8,7, 3,1 Hz, 1H), 6,56 (dd, J = 8,8, 4,9 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,24 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,59 (dd, J = 8,8, 4,5 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (q, J = 6,4, 5,8 Hz, 3H), 3,33 (s, 1H), 1,96 (dd, J = 12,7, 5,9 Hz, 1H), 1,63 - 1,36 (m, 5H).

Xác định sự bất đối xứng của ví dụ 152 bằng cấu trúc đồng tinh thể với KARS.

Ví dụ 154a: (R)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Ví dụ 154b: (S)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

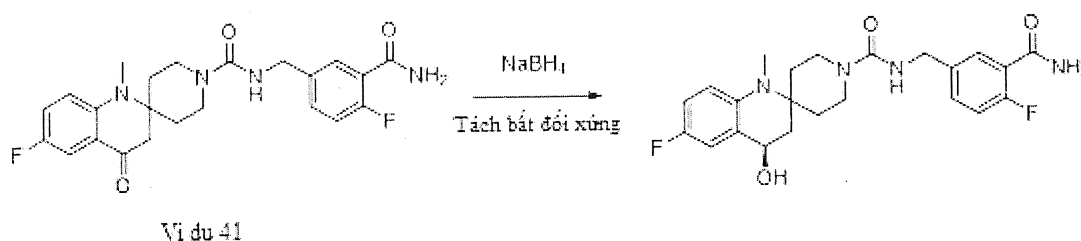


Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 152 và ví dụ 153, bằng cách sử dụng ví dụ 43 thay vì ví dụ 40. Tinh chế sản phẩm bằng sắc ký silicagel (DCM/MeOH = 97/3). Sau đó phân tách hỗn hợp triệt quang bằng SFC bất đối xứng để thu được ví dụ 154a (69 mg, hiệu suất 19%, đỉnh 2 trong sự tách SFC bất đối xứng) và ví dụ 154b (70 mg, hiệu suất 19%, đỉnh 1 trong sự tách SFC bất đối xứng) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 154a: LCMS: m/z 404,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,66 (1H, s), 7,25 - 7,22 (1H, m), 7,11 - 7,07 (1H, t), 6,99 - 6,96 (1H, dd), 6,78 - 6,73 (1H, t), 6,60 - 6,53 (3H, m), 5,73 (1H, s), 5,22 - 5,20 (1H, m), 4,61 - 4,52 (1H, m), 4,12 - 4,11 (2H, m), 3,45 - 3,35 (4H, m), 1,99 - 1,94 (1H, m), 1,60 - 1,44 (5H, m).

Ví dụ 154b: LCMS: m/z 404,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ 10,66 (1H, s), 7,25 - 7,22 (1H, m), 7,10 - 7,07 (1H, t), 6,99 - 6,96 (1H, dd), 6,78 - 6,73 (1H, t), 6,60 - 6,53 (3H, m), 5,73 (1H, s), 5,22 - 5,20 (1H, m), 4,59 - 4,57 (1H, m), 4,12 - 4,11 (2H, m), 3,47 - 3,34 (4H, m), 1,99 - 1,94 (1H, m), 1,58 - 1,44 (5H, m).

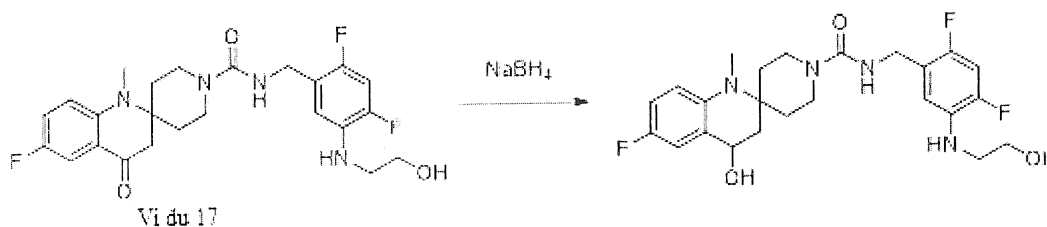
Ví dụ 155: (R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 152, bằng cách sử dụng ví dụ 41 thay vì ví dụ 40. Tinh chế sản phẩm bằng SFC bất đối xứng điều chế

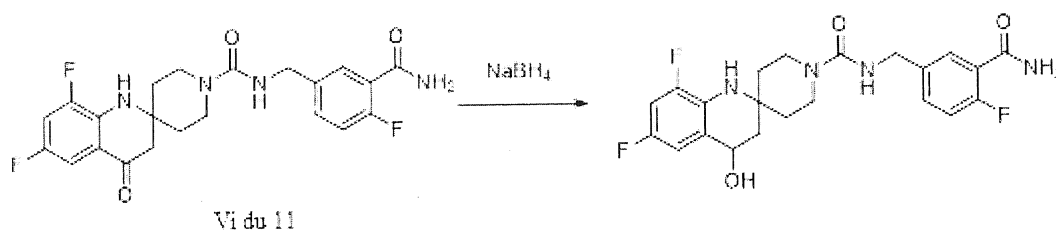
để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (15 mg, hiệu suất 98%, đỉnh 2 trong sự tinh chế SFC bất đối xứng) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 443,4 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,66 (dd, $J = 7,3, 2,4$ Hz, 1H), 7,38 (ddd, $J = 7,3, 4,9, 2,4$ Hz, 1H), 7,06 (dd, $J = 10,9, 8,4$ Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 9,3, 3,1$ Hz, 1H), 6,74 (td, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 8,9, 4,5$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 10,0, 5,1$ Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 3,83 (dq, $J = 12,0, 3,4$ Hz, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,38 (dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz, 1H), 1,99 - 1,90 (m, 1H), 1,87 - 1,76 (m, 1H), 1,57 (dd, $J = 13,1, 10,0$ Hz, 1H), 1,52 - 1,32 (m, 2H).

Ví dụ 156: N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



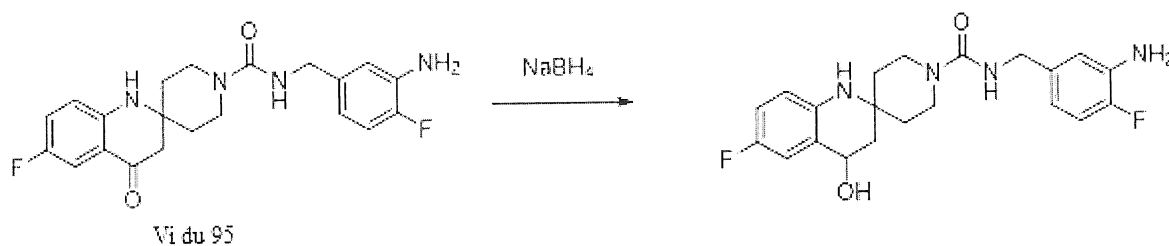
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 17 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazo, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 79%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HRMS: m/z 461,2162 (M+H-O); ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,10 - 7,02 (m, 1H), 6,88 - 6,71 (m, 3H), 6,64 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 10,0, 5,1$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 3,97 - 3,88 (m, 2H), 3,73 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,24 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,21 - 3,04 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (dd, $J = 13,1, 5,1$ Hz, 1H), 2,02 (td, $J = 12,5, 4,5$ Hz, 1H), 1,90 (td, $J = 12,7, 4,5$ Hz, 1H), 1,65 (dd, $J = 12,9, 10,2$ Hz, 1H), 1,60 - 1,51 (m, 1H), 1,45 (d, $J = 13,3$ Hz, 1H).

Ví dụ 157: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



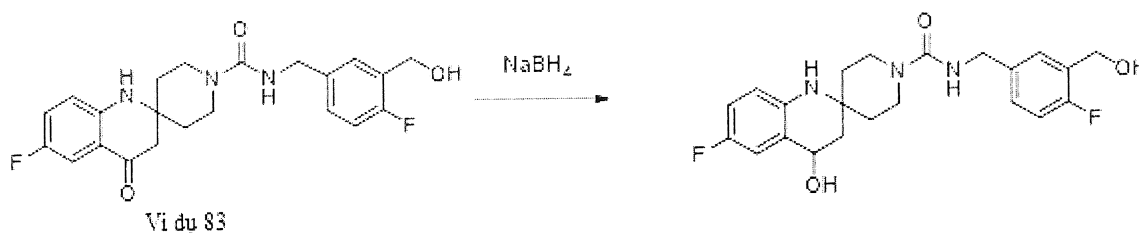
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165 bằng cách sử dụng ví dụ 11, thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (12 mg, hiệu suất 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HRMS: m/z 431,2525 ($M+H-O$); 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,75 (d, $J = 6,9$ Hz, 1H), 7,57 – 7,41 (m, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 1H), 7,00 – 6,85 (m, 1H), 6,73 (t, $J = 10,0$ Hz, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,69 – 3,38 (m, 4H), 2,31 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,51 (m, 5H).

Ví dụ 158: N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 95 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (6 mg, hiệu suất 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 385,2 ($M+H-18$); 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 7,02 – 6,93 (m, 2H), 6,87 (dd, $J = 11,5, 8,2$ Hz, 1H), 6,76 (td, $J = 8,7, 3,0$ Hz, 1H), 6,65 (dd, $J = 8,9, 2,0$ Hz, 1H), 6,55 (dd, $J = 8,8, 5,0$ Hz, 1H), 6,38 (ddd, $J = 8,1, 4,4, 2,1$ Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,21 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 5,07 (s, 2H), 4,65 – 4,51 (m, 1H), 4,07 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,41 (dt, $J = 10,0, 4,4$ Hz, 3H), 3,32 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 1,97 (dd, $J = 12,7, 5,7$ Hz, 1H), 1,50 (ddt, $J = 35,0, 16,2, 5,8$ Hz, 5H).

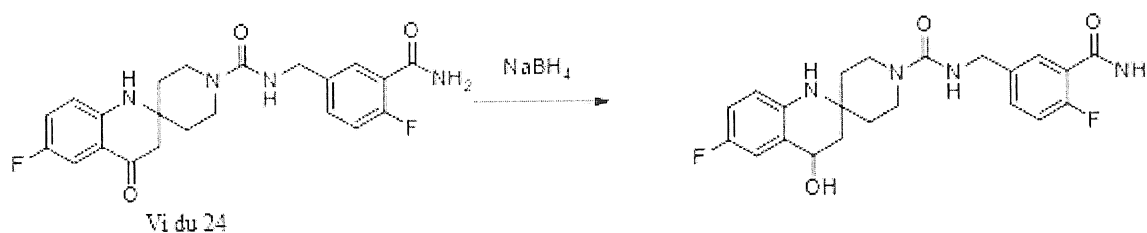
Ví dụ 159: 6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 83 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ,

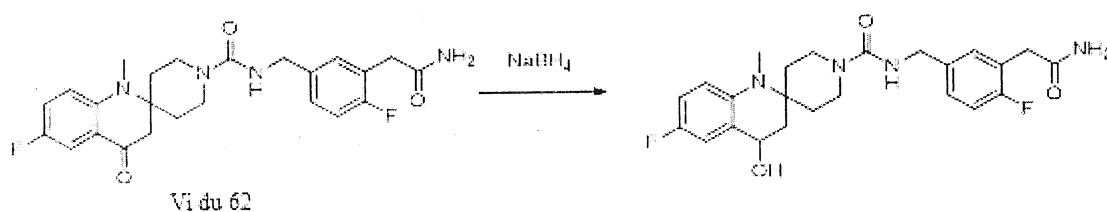
phương pháp 5) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (6,2 mg, hiệu suất 76%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 400,4 ($M+H-O$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,40 (dd, $J = 7,1, 2,1$ Hz, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 1H), 7,06 – 6,95 (m, 2H), 6,74 (td, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 6,60 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,76 (dd, $J = 8,8, 5,9$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,33 (s, 2H), 3,62 – 3,43 (m, 4H), 2,09 (dd, $J = 13,0, 5,9$ Hz, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 2H), 1,70 – 1,52 (m, 3H).

Ví dụ 160: N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 24 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (19,1 mg, hiệu suất 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HRMS: m/z 431,2525 ($M+H-O$); 1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,71 (dd, $J = 7,1, 2,2$ Hz, 1H), 7,43 (td, $J = 5,2, 2,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 10,9, 8,6$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz, 1H), 6,70 (td, $J = 8,6, 2,9$ Hz, 1H), 6,57 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz, 1H), 4,72 (dd, $J = 8,7, 6,0$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 3,53 – 3,39 (m, 4H), 2,12 – 1,97 (m, 1H), 1,78 – 1,67 (m, 2H), 1,59 (ddt, $J = 18,3, 13,6, 6,9$ Hz, 3H).

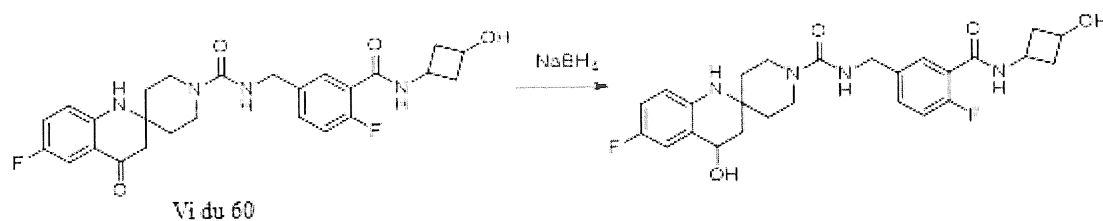
Ví dụ 161: N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 62 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (30,5 mg, 0,066 mmol, hiệu suất 38 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 459,1 ($M+H$); 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 7,25-7,19 (2H, m), 7,07-7,69 (3H, m), 6,86-6,79 (1H, m), 6,65-6,60 (1H, m),

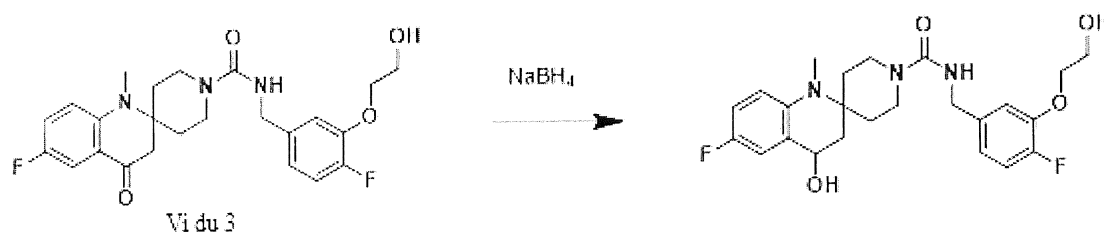
4,65-4,32 (1H, m), 4,30-3,93 (2H, d), 3,89-3,67 (2H, m), 3,30 (2H, s), 3,19-2,76 (2H, m), 2,53 (3H, s), 2,50-2,14 (1H, m), 2,07-1,85 (2H, m), 1,68-1,42 (3H, m).

Ví dụ 162: 6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



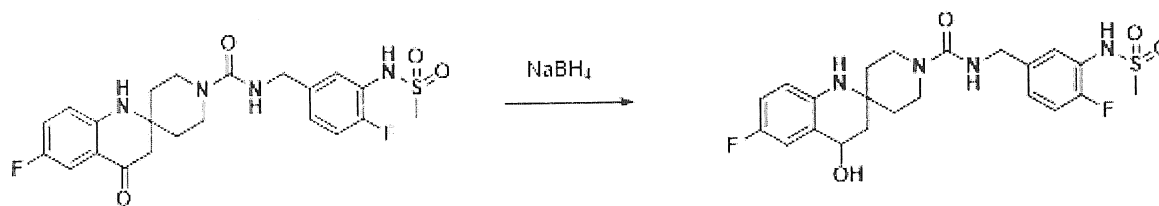
Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 60 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (2 mg, 3,96 μ mol, hiệu suất 25 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. HRMS: m/z 483,2224 ($M+H-O$); 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,37 - 7,29 (m, 1H), 7,05 (dd, $J = 9,7$ Hz, 1H), 6,96 - 6,87 (m, 1H), 6,71 - 6,60 (m, 1H), 6,54 - 6,45 (m, 1H), 4,69 - 4,64 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 - 3,86 (m, 2H), 3,41 (d, $J = 18,8$ Hz, 4H), 2,71 - 2,61 (m, 2H), 2,09 - 1,82 (m, 3H), 1,73 - 1,46 (m, 5H).

Ví dụ 163: 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy(benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 3 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (3,8 mg, hiệu suất 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 460,3 ($M-H$); 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,09 - 6,99 (m, 3H), 6,88 - 6,80 (m, 2H), 6,64 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,63 (dd, $J = 10,0, 5,1$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,11 (dd, $J = 5,3, 4,3$ Hz, 2H), 3,96 - 3,86 (m, 4H), 3,23 - 3,05 (m, 2H), 2,76 (s, 3H), 2,47 (dd, $J = 13,1, 5,2$ Hz, 1H), 1,97 (dtd, $J = 46,6, 12,4, 4,5$ Hz, 2H), 1,70 - 1,41 (m, 3H).

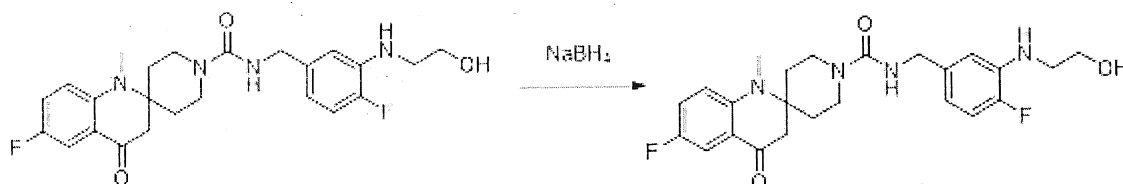
Ví dụ 164: 6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Ví dụ 131

Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 131 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 2) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (3,3 mg, hiệu suất 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 481,1 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1 H), 7,10-7,07 (m, 1 H), 7,01 (dd, $J = 8$ Hz, 3 H), 6,76-6,71 (m, 1 H), 6,60 (q, $J = 8$ Hz, 1 H) 4,32 (s, 2 H), 3,55-3,48 (m, $J = 8$ Hz, 4 H), 2,97 (s, 3 H), 2,15-2,10 (m, 1 H), 1,78-1,73 (m, 2 H), 1,67-1,59 (m, 4 H).

Ví dụ 165: 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

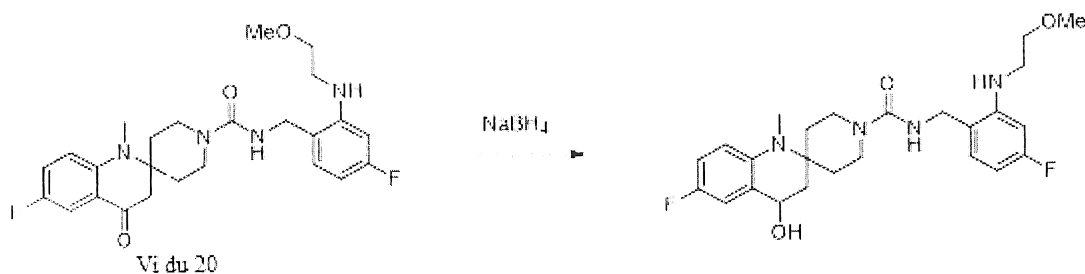


Ví dụ 36

Bổ sung natri bohydrua (3,5 mg, 0,092 mmol) từng phần ở nhiệt độ trong phòng vào dung dịch có khuấy của ví dụ 36 (14 mg, 0,031 mmol) trong EtOH (5 ml). Khuấy hỗn hợp phản ứng ở nhiệt độ trong phòng qua đêm, cô dưới áp suất giảm, sau đó pha loãng bằng nước (10 ml) và chiết bằng EtOAc (2×10 ml). Làm bay hơi dung môi và phân căn tinh chế bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất nêu ở đề mục (9 mg, hiệu suất 63%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 443,3 (M+H-18); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,04 (dd, $J = 9,2, 3,3$ Hz, 2H), 6,98 - 6,81 (m, 2H), 6,64 (dd, $J = 8,7, 1,8$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 9,0, 4,6$ Hz, 1H), 6,43 (ddd, $J = 7,9, 4,5, 1,9$ Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 5,16 (q, $J = 3,6$ Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,48 (d, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,14 (d, $J = 5,7$ Hz, 2H), 3,92 (d, $J = 13,6$ Hz, 2H), 3,57 (t, $J = 5,8$ Hz, 2H), 3,12 (q, $J =$

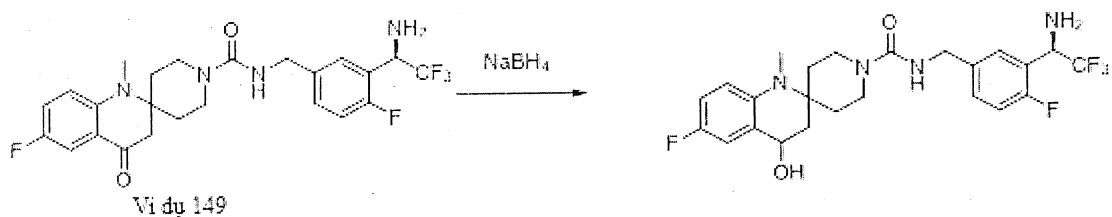
5,9 Hz, 2H), 2,90 (dt, $J = 39,8, 11,8$ Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,48 - 2,43 (m, 1H), 1,81 (dtd, $J = 58,4, 12,6, 4,4$ Hz, 2H), 1,49 - 1,41 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H).

Ví dụ 166: 6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 20 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 5) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (10 mg, 0,020 mmol, hiệu suất 63 %) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 475,3 ($M+H$); 1H NMR (400 MHz, $MeOH-d_4$) δ 7,13 - 6,96 (m, 2H), 6,83 (td, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 1H), 6,63 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 6,38 - 6,20 (m, 2H), 4,62 (dd, $J = 10,0, 5,0$ Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 3,98 - 3,80 (m, 2H), 3,61 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,39 (s, 3H), 3,27 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 3,19 - 3,01 (m, 2H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (dd, $J = 13,1, 5,1$ Hz, 1H), 2,12 - 1,78 (m, 2H), 1,72 - 1,34 (m, 3H).

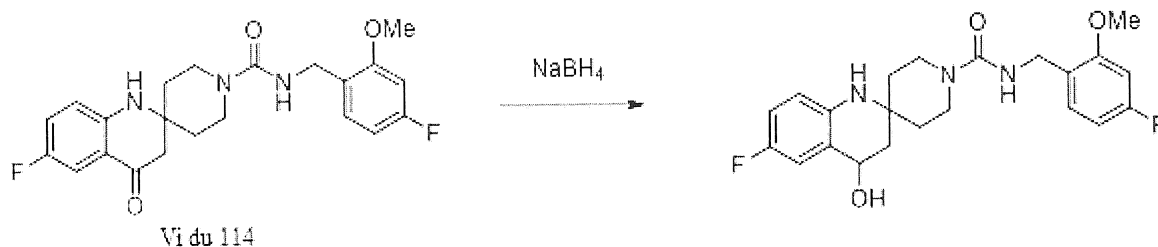
Ví dụ 167: N-(3-((R)-1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 149 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (9 mg, hiệu suất 85%) dưới dạng chất rắn màu trắng. HRMS: m/z 481,1548 ($M+H-O$); 1H NMR (400 MHz, metanol- d_4) δ 7,47 - 7,40 (m, 1H), 7,29 - 7,20 (m, 1H), 7,05 - 6,93 (m, 2H), 6,74 (td, $J = 8,7, 3,2$ Hz, 1H), 6,54 (dd, $J = 9,0, 4,5$ Hz, 1H), 4,66 (q, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,54 (dd, $J = 9,9, 5,3$ Hz, 1H), 4,26 (s, 2H), 3,89 - 3,76 (m, 2H), 3,14 - 2,94 (m, 2H), 2,67 (s, 3H),

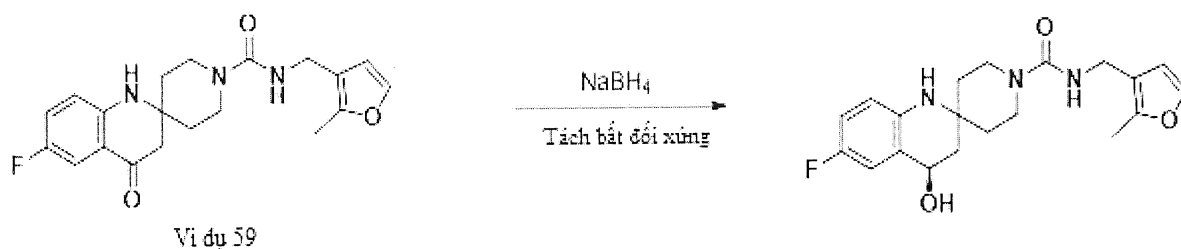
2,37 (dd, $J = 13,1, 5,3$ Hz, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,87 – 1,75 (m, 1H), 1,57 (dd, $J = 13,0, 10,0$ Hz, 1H), 1,51 – 1,42 (m, 1H), 1,42 – 1,31 (m, 1H).

Ví dụ 168: 6'-flo-N-(4-flo-2-metoxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 165, bằng cách sử dụng ví dụ 114 thay vì ví dụ 36. Tinh chế sản phẩm bằng HPLC điều chế (Bazơ, phương pháp 4) để tạo ra hợp chất triệt quang nêu ở đề mục (5 mg, hiệu suất 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 418,3 (M+H); ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,18 (dd, $J = 8,3, 6,8$ Hz, 1H), 7,02 (dd, $J = 9,7, 2,5$ Hz, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 2H), 6,65 – 6,57 (m, 2H), 4,76 (dd, $J = 8,9, 5,9$ Hz, 1H), 4,31 (s, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,62 – 3,41 (m, 4H), 2,09 (dd, $J = 13,0, 5,9$ Hz, 1H), 1,75 (ddd, $J = 13,4, 8,6, 4,7$ Hz, 2H), 1,69 – 1,54 (m, 3H).

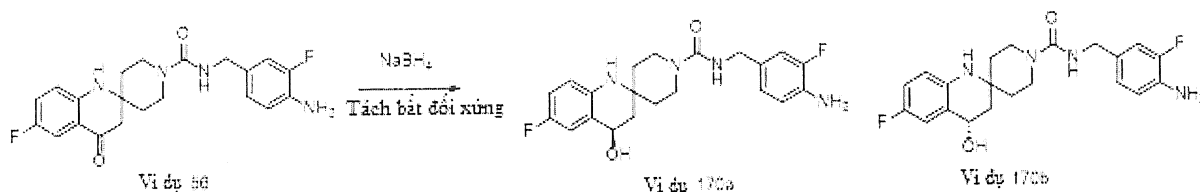
Ví dụ 169: (R)-6'-flo-4'-hydroxy-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 152, bằng cách sử dụng ví dụ 59 thay vì ví dụ 40. Tinh chế sản phẩm bằng SFC bất đối xứng điều chế để thu được hợp chất nêu ở đề mục (57,8 mg, hiệu suất 24,5%, đỉnh 2 trong sự tách SFC bất đối xứng R.t. = 3,83 phút) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS: m/z 372,5 (M-H); ^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 7,26 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,03 (dd, $J = 9,5, 2,9$ Hz, 1H), 6,75 (td, $J = 8,6, 3,0$ Hz, 1H), 6,61 (dd, $J = 8,8, 4,8$ Hz, 1H), 6,32 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 4,77 (dd, $J = 9,0, 5,9$ Hz, 1H), 4,12 (s, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,09 (dd, $J = 13,0, 5,9$ Hz, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 2H), 1,63 (ddt, $J = 16,4, 12,5, 5,7$ Hz, 3H).

Ví dụ 170a: (R)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

Ví dụ 170b: (S)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit



Điều chế hợp chất nêu ở đề mục bằng phương pháp tương tự với ví dụ 152 và 153, bằng cách sử dụng ví dụ 56 thay vì ví dụ 40. Tinh chế sản phẩm bằng SFC bất đối xứng để thu được ví dụ 170a (5 mg, hiệu suất 20%, đỉnh 2 trong sự tách SFC bất đối xứng) và ví dụ 170b (5 mg, hiệu suất 20%, đỉnh 1 trong sự tách SFC bất đối xứng) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Ví dụ 170a: LCMS: m/z 425,1 ($M+H+Na$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,02 - 6,90 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 12,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 2H), 6,67 (dd, $J = 9,3, 8,0$ Hz, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 6,2$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,48 - 3,24 (m, 4H), 1,96 (dd, $J = 12,8, 5,7$ Hz, 1H), 1,64 - 1,31 (m, 5H).

Ví dụ 170b: LCMS: m/z 425,1 ($M+H+Na$); ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,02 - 6,90 (m, 2H), 6,86 (dd, $J = 12,5, 1,8$ Hz, 1H), 6,81 - 6,71 (m, 2H), 6,67 (dd, $J = 9,3, 8,0$ Hz, 1H), 6,60 - 6,51 (m, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,22 (d, $J = 6,1$ Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,65 - 4,51 (m, 1H), 4,06 (d, $J = 5,6$ Hz, 2H), 3,49 - 3,25 (m, 4H), 1,96 (dd, $J = 12,7, 5,7$ Hz, 1H), 1,63 - 1,31 (m, 5H).

THỬ NGHIỆM SINH HỌC VÀ DỮ LIỆU

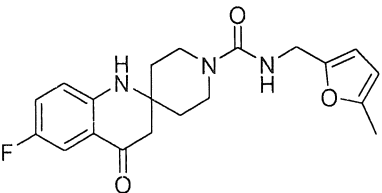
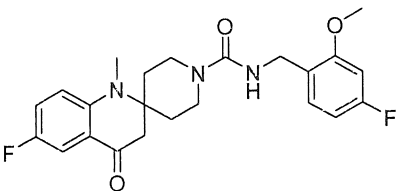
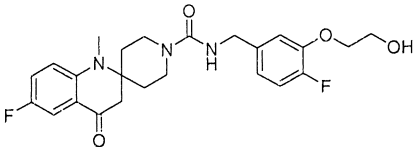
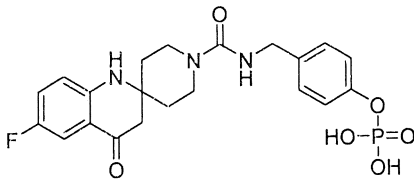
Hoạt tính của hợp chất theo sáng chế có thể được đánh giá bằng phương pháp in vitro sau đây. Hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của chúng, thể hiện các tính chất dược lý có giá trị, ví dụ như được chỉ ra trong các thử nghiệm như nêu trong các phần tiếp theo, và do đó được chỉ định cho liệu pháp liên quan đến chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3.

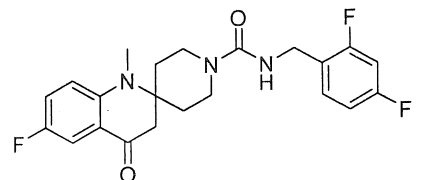
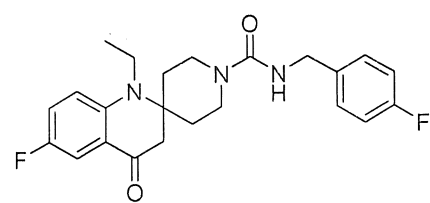
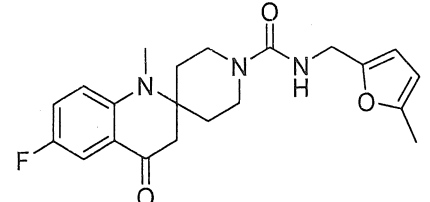
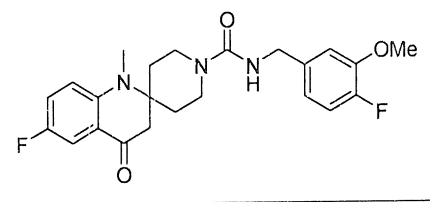
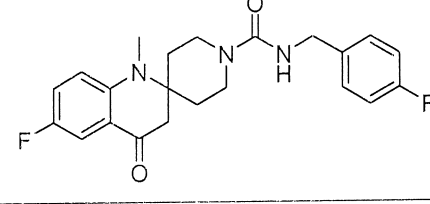
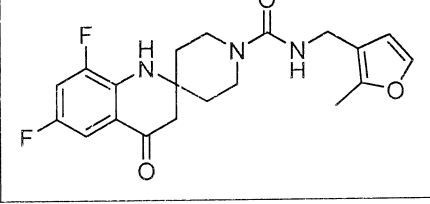
Thử nghiệm tăng sinh tế bào để đánh giá hoạt tính hợp chất trong H460 (dòng tế bào đột biến con đường NRF2 có sự biểu hiện AKR1C3 cao) và Hara (dòng tế bào kiểu đại con đường NRF2 có sự biểu hiện AKR1C3 thấp).

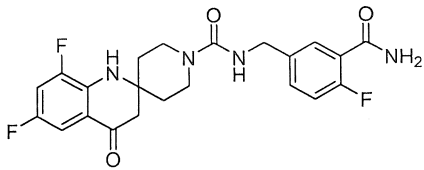
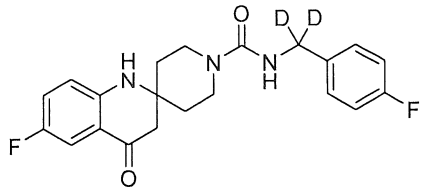
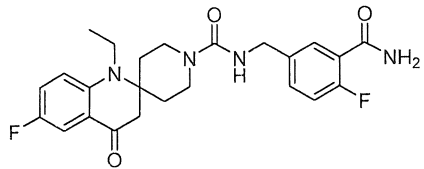
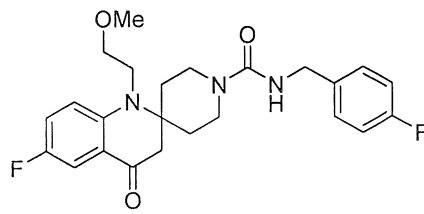
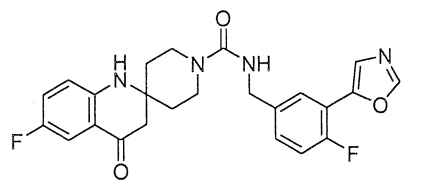
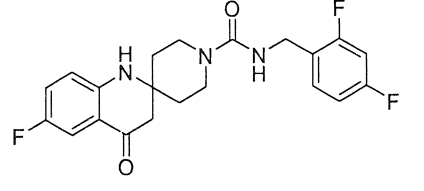
Các dòng tế bào A549 và H460 là thể đột biến con đường NRF2 và cụ thể là chứa các biến đổi di truyền ở KEAP1 (A549: G333C, H460: D236H) (Singh A. et al., 2006 PLoS Medicine 3(10) e420). Trong các dòng tế bào này con đường NRF2 có hoạt tính cấu trúc và các tế bào này biểu hiện hàm lượng cao của protein NRF2 và gen đích con đường NRF2 AKR1C3. Tế bào Hara không có bất kỳ biến đổi di truyền đã biết nào trong con đường NRF2, và được phân loại là kiểu đại. Chúng có sự biểu hiện AKR1C3 thấp. Sự tăng sinh in vitro của các dòng tế bào H460 và Hara được theo dõi sau khi xử lý hợp chất để nhận dạng hợp chất mà ức chế đặc hiệu sự tăng sinh của dòng H460.

Thử nghiệm tăng sinh tế bào in vitro

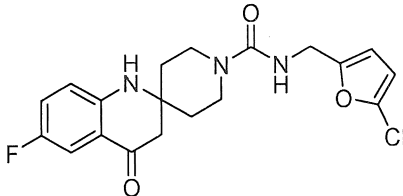
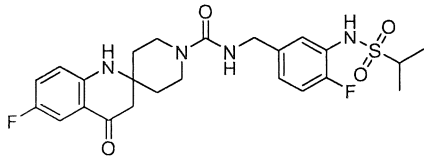
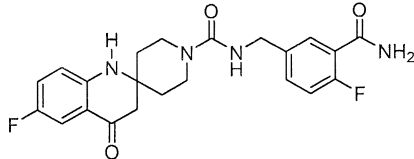
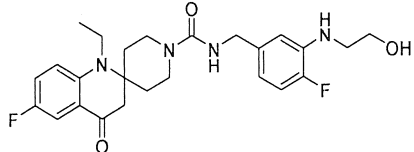
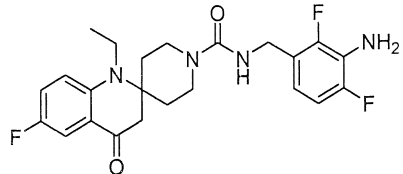
Ngày 1, đối với H460 800 tế bào/giếng hoặc 40 μ l 2×10^4 tế bào/ml và đối với Hara 2000 tế bào/giếng hoặc 40 μ l 5×10^4 tế bào/ml môi trường (RPMI-1640 có bổ sung với huyết thanh thai bò 10% và penixilin/ streptomycin 1%) được cấy vào đĩa nuôi cấy mô 384 giếng. Ngày 2, hợp chất được pha loãng theo dãy 1:5 để tạo ra đường cong đáp ứng liều lượng 8 điểm và bổ sung vào tế bào đối với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 10 μ M. Đối chứng DMSO (1%) và đối chứng MG132 (30 μ M) được bổ sung trong các cột 23 và 24 lần lượt trên mỗi đĩa đối với đối chứng dương và đối chứng âm. Sau khi ủ trong 3 ngày ở nhiệt độ 37 °C/CO₂ 5 %, 30 μ l chất phản ứng CellTiter-Glo (Promega) được bổ sung và các đĩa được ủ trong thời gian 10 phút trên máy lắc đĩa. Lượng phát quang được xác định bằng cách sử dụng máy đọc đĩa Perkin Elmer Envision. Giá trị phát quang CellTiter-Glo của tế bào được xử lý bằng các đối chứng DMSO và MG132 được sử dụng để chuẩn hóa dữ liệu và tính tỉ lệ phần trăm hoạt tính và AC50 của hợp chất bằng cách sử dụng gói Phần Mềm Helios.

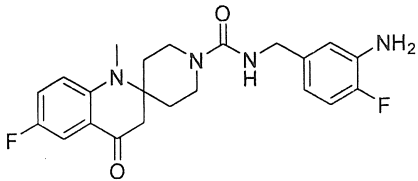
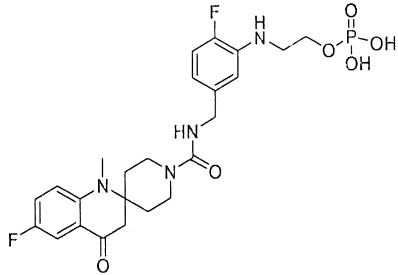
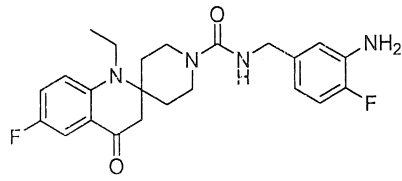
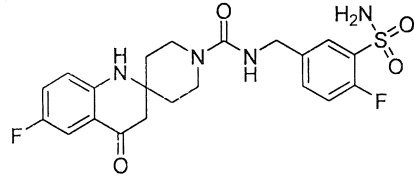
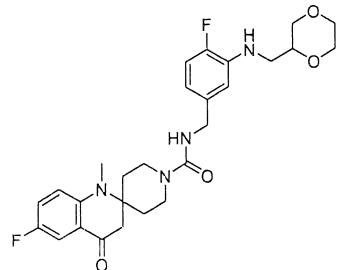
Ví dụ #	Cấu trúc	Tên cấu trúc	AC ₅₀ tuyệt đối được định lượng H460 (μM)	AC ₅₀ tuyệt đối được định lượng HARA (μM)
1		6'-flo-N-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,143	
2		6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,005	>10
3		6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyethoxy)methyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,005	1,759
4		4-(((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl)dihydrophosphat	0,006	
5		N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-	0,008	>10

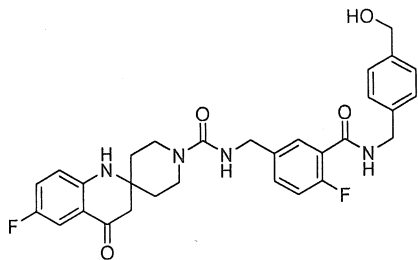
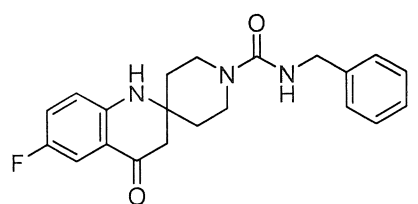
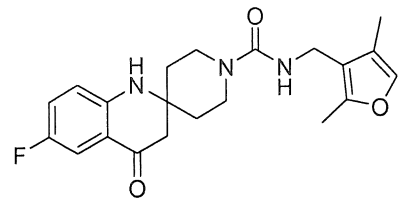
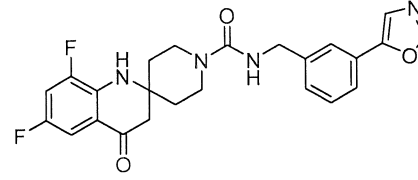
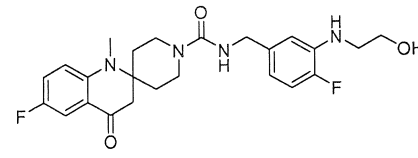
		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
6		1'-ethyl-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,009	>10
7		6'-flo-1'-metyl-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,010	
8		6'-flo-N-(4-flo-3-metoxibenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,015	>10
9		6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,017	>10
10		6',8'-diflo-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,021	5,412

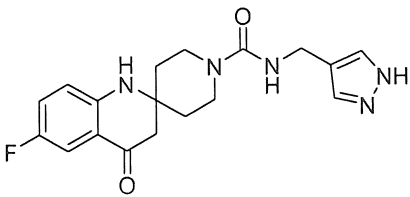
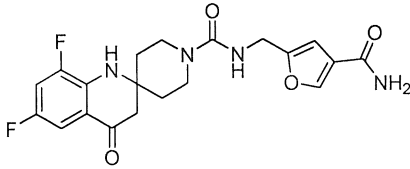
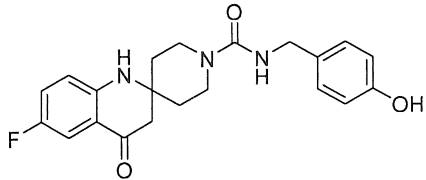
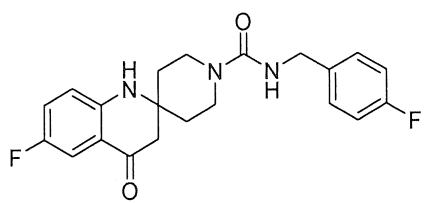
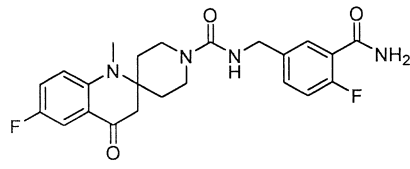
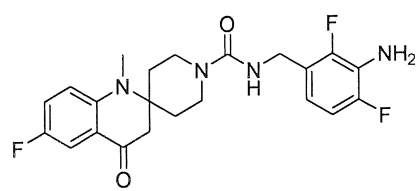
11		N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,023	>10
12		6'-flo-N-((4-flophenyl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,024	>10
13		N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,025	7,947
14		6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-metoxyethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,029	0,795
15		6'-flo-N-(4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,029	9,44
16		N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,029	>10

17		N-(2,4-difluoro-5-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamidit	0,030	>10
18		N-(2,4-difluoro-5-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-ethyl-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamidit	0,030	4,192
19		6'-fluoro-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-hydroxyethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamidit	0,031	0,694
20		6'-fluoro-N-(4-fluoro-2-((2-metoxietyl)amin o)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamidit	0,033	>10
21		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-((2-metoxietyl)amin o)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamidit	0,034	>10

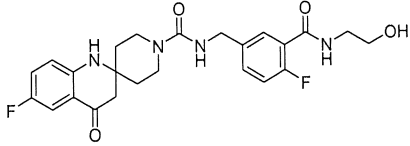
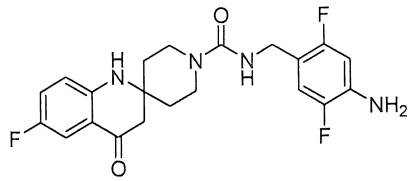
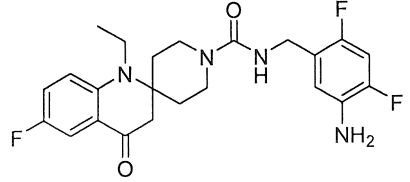
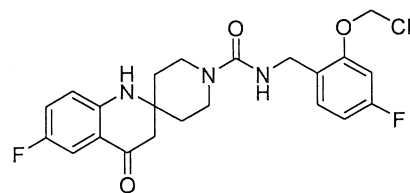
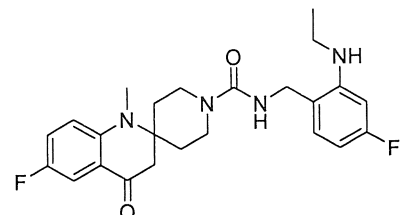
22		N-((5-chlorofuran-2-yl)methyl)-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,037	
23		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-((1-methylethyl)sulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	6,903	>10
24		N-(3-carbamoyl-4-fluorobenzyl)-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,046	5,935
25		1'-ethyl-6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,047	1,660
26		N-(3-amino-2,4-difluorobenzyl)-1'-ethyl-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,047	>10
27		N-(3-amino-4-fluorobenzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-	0,048	>10

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
28		2-((2-fluoro-5-((6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl)amino)ethyl dihydrophosphat	0,052	>10
29		N-(3-amino-4-flobenzyl)-1'-ethyl-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,054	>10
30		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-sulfamoylbenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,061	>10
31		N-(3-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,064	
32		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-((4-(hydroxymethyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-	0,064	

		3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
33		N-benzyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,075	1,189
34		N-((2,4-dimethylfuran-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,075	
35		6',8'-diflo-N-(3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,077	2,721
36		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,078	1,559
37		N-((1H-pyrazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-	0,081	

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
38		N-((4-carbamoylfuran-2-yl)methyl)-6',8'-difluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,082	>10
39		6'-fluoro-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,082	>10
40		6'-fluoro-N-(4-florobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,083	1,793
41		N-(3-carbamoyl-4-florobenzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,093	>10
42		N-(3-amino-2,4-diflorobenzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,094	>10

43		6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,099	>10
44		N-(3-((2,2-dimethyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,099	
45		(S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,100	>10
46		6',8'-diflo-N-(furan-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,105	2,942
47		N-((1H-pyrazol-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,106	>10

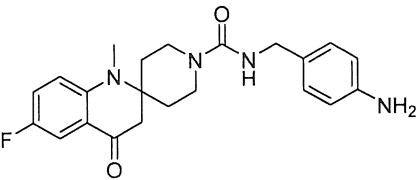
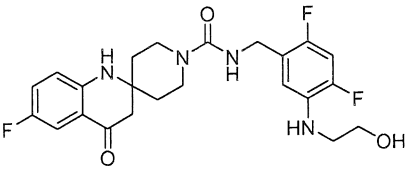
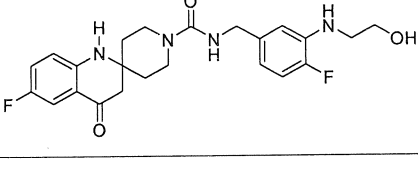
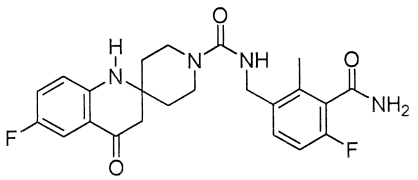
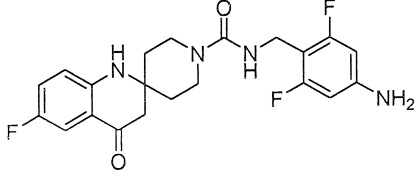
48		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)carb amoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,108	7,965
49		N-(4-amino-2,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,113	>10
50		N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,122	>10
51		6'-flo-N-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,128	4,754
52		N-(2-(ethylamino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,139	>10
53		N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-	0,141	2,024

		spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
54		6',8'-diflo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,003	9,852
55		6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamid o)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,150	5,168
56		N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,166	>10
57		N-(4-amino-2,3-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,170	>10
58		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,181	

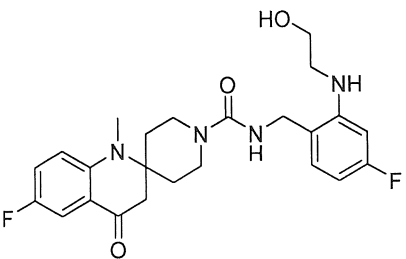
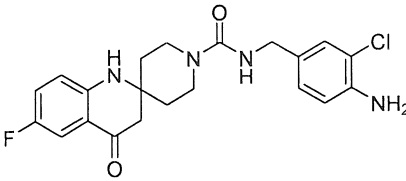
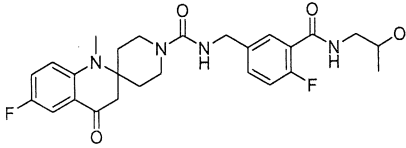
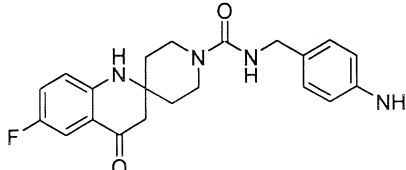
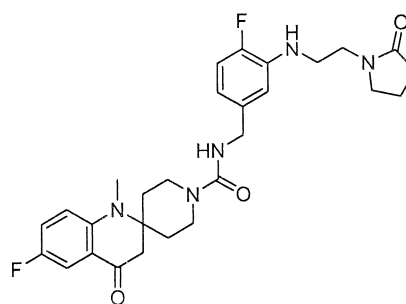
59		6'-flo-N-((2-methylfuran-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,185	
60		6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxycyclobutyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,198	
61		metyl 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)benzoat	0,205	3,042
62		N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,212	>10
63		6',8'-diflo-N-((3-hydroxypyridin-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,222	>10
64		6'-flo-N-(4-flo-3-(methylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,222	>10

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
65		N-(4-amino-3,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,222	>10
66		N-((6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,223	>10
67		6'-flo-N-(4-flo-2-(triflomethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,225	2,300
68		N-(2-clo-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,226	9,143
69		N-(3-carbamoylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,233	>10

70		6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,238	3,546
71		N-(2,4-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,265	>10
72		6'-flo-N-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,282	
73		N-(3-amino-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,295	3,483
74		6'-flo-4'-oxo-N-(3-sulfamoylbenzyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,305	>10
75		N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,306	>10

		dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
76		N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,309	>10
77		N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amin o)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,311	>10
78		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amin o)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,321	>10
79		N-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,345	
80		N-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-	0,347	>10

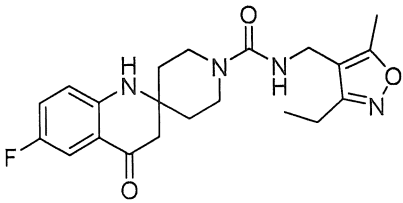
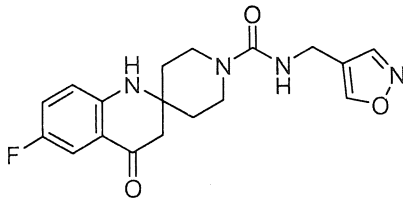
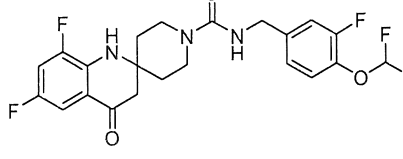
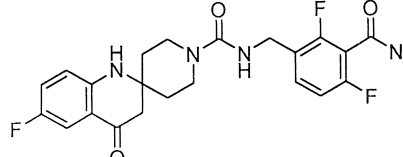
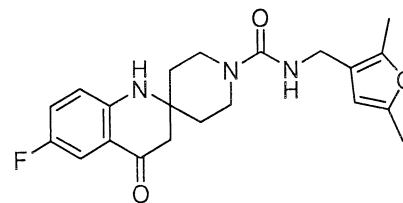
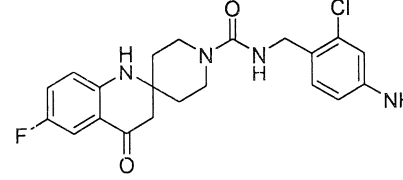
		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
81		N-(3-((2-(dimethylamino)ethyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,352	
82		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,356	>10
83		6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,361	>10
84		N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,367	>10
85		(E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,371	9,487

86		6'-flo-N-(4-flo-2-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,379	>10
87		N-(4-amino-3-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,388	>10
88		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,421	
89		N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,436	>10
90		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,443	

91		N-(2,4-difluoro-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamide	0,451	>10
92		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-(1-hydroxyethyl)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamide	0,467	>10
93		N-((4-chloro-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamide	5,733	>10
94		(R)-6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamide	0,471	9,490
95		N-(3-amino-4-fluorobenzyl)-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamide	0,485	>10

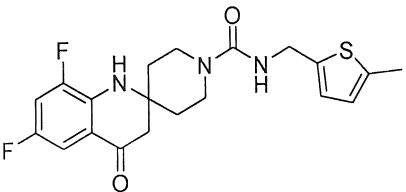
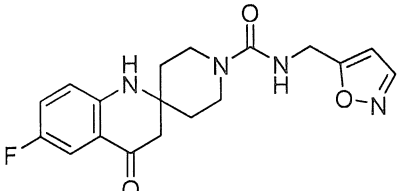
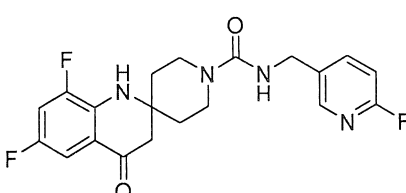
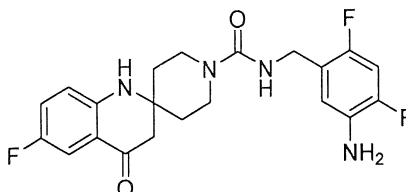
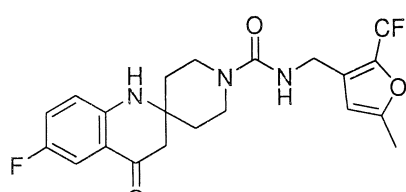
96		6'-flo-4'-oxo-N- ((2- (trifluoromethyl)furan -3-yl)methyl)-3',4'- dihydro-1'H- spiro[piperidin- 4,2'-quinolin]-1- carboxamid	0,489	
97		6'-flo-N-(4-flo-3- ((2-hydroxy-2- methylpropyl)carb amoyl)benzyl)-1'- methyl-4'-oxo- 3',4'-dihydro-1'H- spiro[piperidin- 4,2'-quinolin]-1- carboxamid	0,491	
98		N-(4-amino-2- flobenzyl)-6'-flo- 4'-oxo-3',4'- dihydro-1'H- spiro[piperidin- 4,2'-quinolin]-1- carboxamid	0,498	>10
99		6'-flo-N-(4-flo-3- ((2- methoxyethyl)amin o)benzyl)-4'-oxo- 3',4'-dihydro-1'H- spiro[piperidin- 4,2'-quinolin]-1- carboxamid	0,507	>10
100		N-(3-((2- cyclopropyl-2- oxoethyl)carbamo yl)-4-flobenzyl)-6'- flo-4'-oxo-3',4'- dihydro-1'H- spiro[piperidin- 4,2'-quinolin]-1- carboxamid	0,518	

101		6'-flo-N-(4-flo-3-((2,2,2-trifluoroethyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,528	>10
102		6'-flo-N-(4-flo-3-(3-methoxyazetidin-1-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,555	3,716
103		N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,558	>10
104		N-(4-amino-2-(trifluoromethyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,573	>10
105		6'-flo-N-(4-flo-3-(oxetan-3-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,580	>10

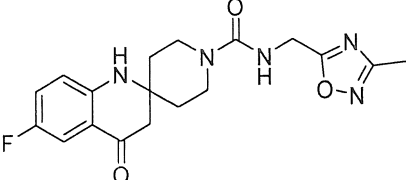
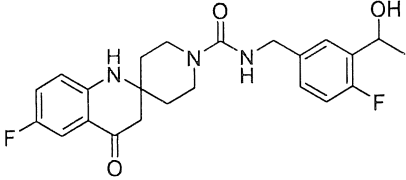
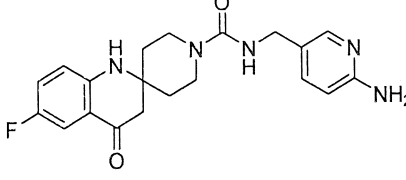
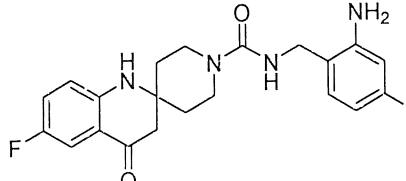
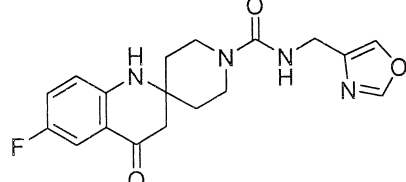
106		N-((3-ethyl-5-methylisoxazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,598	
107		6'-flo-N-(isoxazol-4-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,612	>10
108		N-(4-(difluoromethoxy)-3-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,646	3,181
109		N-(3-carbamoyl-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,690	>10
110		N-((2,5-dimethylfuran-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,700	
111		N-(4-amino-2-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	0,733	>10

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
112		N-(4-amino-3-(trifluoromethyl)benzyl)-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,783	>10
113		N-(3-((2,2-dimethyl-3-morpholino-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,846	
114		6'-fluoro-N-(4-flo-2-methoxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,913	4,432
115		6',8'-difluoro-N-((2-metoxypyridin-4-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,930	>10
116		N-(4-amino-2-methylbenzyl)-6'-fluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,935	>10

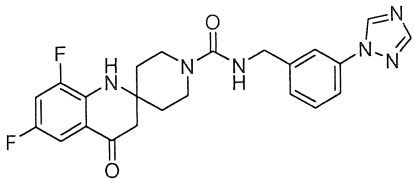
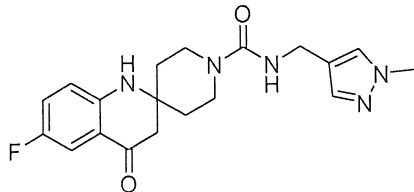
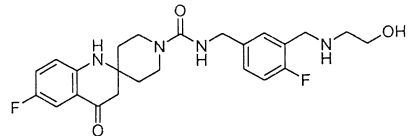
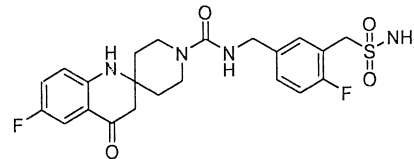
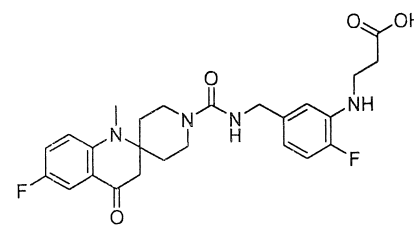
117		(S)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,956	>10
118		6'-flo-N-(isoxazol-3-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,014	>10
119		N-(4-amino-3-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,023	>10
120		N-((1H-indol-6-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,050	>10
121		6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-metyloxazol-5-yl)metyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,082	
122		(E)-6'-flo-N-(4-flo-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,110	

		zyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
123		6',8'-diflo-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,135	5,387
124		6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,157	>10
125		6',8'-diflo-N-((6-flopyridin-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,170	>10
126		N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,293	>10
127		6'-flo-N-((5-methyl-2-(triflomethyl)furan-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,430	

128		6'-flo-N-(4-flo-3-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,483	
129		6',8'-diflo-N-(3-(hydroxymethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,519	>10
130		N-(3-(1H-imidazol-2-yl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,534	>10
131		6'-flo-N-(4-flo-3-(methylsulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,619	>10
132		6',8'-diflo-N-(4-flo-3-(hydroxymethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,718	>10
133		N-(3-(cyclopropansulfonamido)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,771	>10

		spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
134		6'-flo-N-((3-methyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,783	0,094
135		6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,862	>10
136		N-((6-aminopyridin-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	1,991	>10
137		N-(2-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,026	>10
138		6'-flo-N-(oxazol-4-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,107	>10

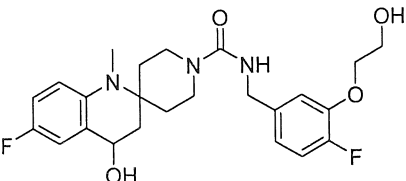
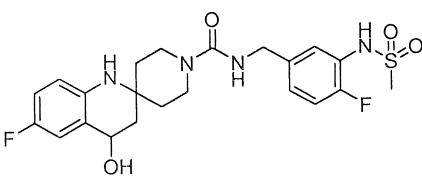
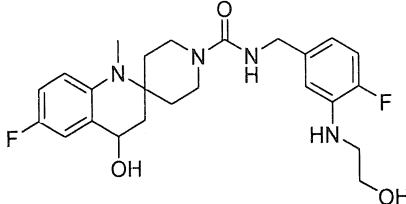
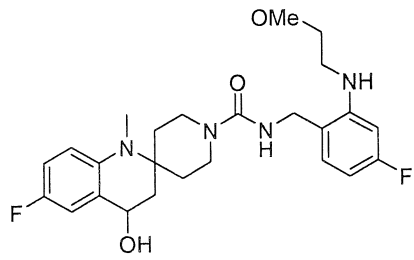
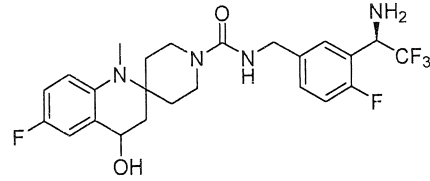
139		6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,302	8,828
140		axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl)amino)-2,2-dimethylpropanoic	2,337	>10
141		N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmethyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,449	>10
142		N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-8'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,449	>10
143		6'-flo-N-(4-flo-3-(propylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,625	>10

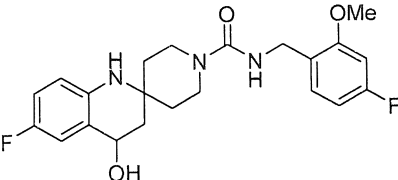
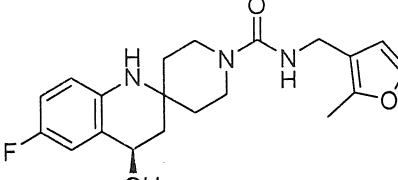
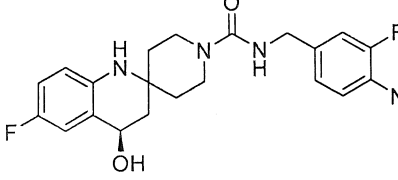
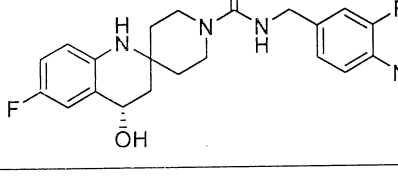
144		N-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-6',8'-difluoro-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	3,051	>10
145		6'-fluoro-N-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	3,498	6,055
146		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-(((2-hydroxyethyl)amino)methyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	3,653	2,794
147		6'-fluoro-N-(4-fluoro-3-(sulfamoylmethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid	3,965	>10
148		axitinib 3-((2-fluoro-5-((6'-fluoro-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl)amino)propanoic acid	4,933	

149		(R)-N-(3-(1-amino-2,2,2-trifluoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	5,431	>10
150		N-(4-(difluomethoxy)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	6,274	2,622
151 a		(R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,024	0,020
151 b		(S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	3,40	6,07
152		(R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,021	0,016
153		(S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	2,260	2,500

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
154 a		(R)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,005	0,005
154 b		(S)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,464	0,749
155		N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-methyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,005	0,001
156		N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-methyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,049	0,080
157		N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,0001	0,002

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
158		N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,033	0,006
159		6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,053	0,067
160		N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,0004	0,001
161		N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,278	0,091
162		6'-flo-N-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,047	ND

163		6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,076	0,011
164		6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamid o)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,253	0,234
165		6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amin o)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,049	0,023
166		6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxyetyl)amin o)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,003	0,022
167		N-(3-((R)-1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,345	0,100

		4,2'-quinolin]-1-carboxamit		
168		6'-flo-N-(4-flo-2-metoxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,041	0,049
169		(R)-6'-flo-4'-hydroxy-N-((2-metylfuran-3-yl)metyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,008	ND
170 a		(R)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	0,011	ND
170 b		(S)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit	17,30	ND

Thử nghiệm tăng sinh tế bào để đánh giá hoạt tính hợp chất trong bảng mở rộng của 57 dòng tế bào ung thư phổi đột biến và kiểu đại con đường NRF2.

Bảng mở rộng của dòng tế bào ung thư phổi đột biến và kiểu đại con đường NRF2 được chạy để chứng minh thêm biên dạng chọn lọc của hợp chất ở các dòng tế bào có mức độ thay đổi của sự biểu hiện mRNA AKR1C3. Cả Chất Phản Ứng Khả Năng Sống Tế Bào PrestoBlue và Cell Titer Glo được ghép với nhau làm kết quả đọc thử nghiệm cuối cùng. PrestoBlue là dung dịch gốc resazurin có thể thấm vào tế bào mà sử dụng khả năng khử

của tế bào sống để đo định lượng sự tăng sinh của chúng. Cell Titer Glo đo lượng ATP có mặt, chất chỉ thị của tế bào hoạt động trao đổi chất.

Tóm tắt, phân tích và kết quả lập biên dạng thử nghiệm tăng sinh dòng tế bào ung thư phổi được mở rộng

Các tế bào được cấy vào đĩa thử nghiệm 384 giếng (Greiner Bio-on, Catalog #781080) bằng cách sử dụng máy phân tán vi đĩa Thermo Scientific Matrix WellMate và hộp chứa ống dùng một lần lỗ nhỏ Thermo Scientific Matrix WellMate (Catalog #201-30002) trong 30 μ l môi trường sinh trưởng (RPMI-1640 có bổ sung với huyết thanh thai bò 10% và penixilin/ streptomycin 1%) trong mỗi giếng (từ 1000 đến 2000 tế bào/giếng tùy thuộc vào thời gian nhân đôi). Sau khi lắng tế bào ra đĩa, các đĩa thử nghiệm được đặt vào thiết bị ủ nuôi cấy mô ở nhiệt độ 37 °C/CO₂ 5 % qua đêm. Ngày hôm sau một đĩa thử nghiệm đối với mỗi dòng tế bào được sử dụng có kết quả đọc Ngày 0 Cell Titer Glo và PrestoBlue. 3 μ l Chất Phản Ứng Khả Năng Sống Tế Bào PrestoBlue (Thermo Scientific, Catalog #A13262) được bổ sung vào mỗi giếng và sau đó các đĩa thử nghiệm được ủ ở nhiệt độ 37 °C/CO₂ 5 % trong thời gian 30 phút trước khi đọc độ phát huỳnh quang trên máy đọc đĩa đa chế độ EnVision 2105 (Perkin Elmer). Sau khi có kết quả đọc PrestoBlue sau đó 18 μ l Cell Titer Glo (Promega, Catalog #G7572) được bổ sung vào mỗi giếng, để cho đĩa được ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 10 phút trước khi đọc độ phát quang trên EnVision. Sau đó hợp chất được bổ sung vào các đĩa thử nghiệm còn lại (mỗi dòng tế bào được chạy trong ba bản sao) bằng cách sử dụng bộ xử lý dịch lỏng âm thanh Labcyte Inc Echo 555. Hợp chất được tạo mảng vào vi đĩa LDV 384 giếng đã định lượng Labcyte Inc Echo (Cat# LP-0200-GNF10). Hợp chất được pha loãng theo dãy 1:3,16 để tạo ra đáp ứng liều lượng 8 điểm đối với nồng độ cao nhất cuối cùng bằng 1 μ M. DMSO (0,3%) được sử dụng làm đối chứng trung hòa (NC) và MG132 (30 μ M) được sử dụng làm đối chứng hoạt tính (AC). 90 nl hợp chất được bổ sung vào 30 μ l của tế bào bằng cách sử dụng bộ xử lý dịch lỏng âm thanh Labcyte Inc Echo 555 đối với nồng độ thử nghiệm DMSO cuối cùng bằng 0,3%. Sau khi bổ sung hợp chất, các đĩa thử nghiệm được quay giảm tốc trong ống ly tâm mặt bàn ở tốc độ 500 vòng/phút trong thời gian 1 phút và sau đó được đặt vào thiết bị ủ nuôi cấy mô ở nhiệt độ 37 °C/CO₂ 5 % trong thời gian 72 giờ. Sau khi ủ 72 giờ, tất cả các đĩa thử nghiệm được đọc kết quả bằng cách sử dụng PrestoBlue và Cell Titer Glo bằng cách sử dụng cùng điều kiện được mô tả ở trên đối với việc đọc kết quả Ngày 0. Kết quả đọc Ngày 0 (tế bào không được

xử lý) được sử dụng để so sánh với các mẫu được xử lý bằng DMSO 72 giờ trên mỗi đĩa thử nghiệm như là một cách để theo dõi số lần sinh trưởng của mỗi dòng tế bào. Sự chuẩn hóa dựa trên đối chứng NC1 được sử dụng để phân tích dữ liệu trong Helios, mà kết hợp đối chứng trung hòa (NC) DMSO và đối chứng hoạt tính (AC) MG132 để tạo ra đường cong đáp ứng liều lượng mà sau đó được sử dụng để tính AC50 được định lượng tuyệt đối cho mỗi hợp chất và dòng tế bào.

Mô hình tính sự chuẩn hóa NC1: $NC1: x_n = \pm 100 (x - NC) / (AC - NC)$

+/- được đặt bằng thiết lập thông số kiểu ức chế trong đó NC và AC là các giá trị trung bình (trung bình hoặc trung vị) của các giá trị giếng NC và AC tương ứng. Giá trị AC50 Tuyệt Đối Được Định Lượng đối với Hợp chất 36 và Hợp chất 40 được liệt kê trong bảng dưới đây và được thể hiện dưới dạng hoạt tính trung bình ở cả hai kết quả đọc thử nghiệm PrestoBlue và Cell Titer Glo.

Giá trị AC50 được định lượng tuyệt đối liệt kê ở dưới đây là đại diện của mỗi hoạt tính trung bình của hợp chất ở cả hai kết quả đọc thử nghiệm PrestoBlue và Cell Titer Glo.

Dòng tế bào	Hợp chất 40 AC50 được định lượng tuyệt đối (nM)	Hợp chất 36 AC50 được định lượng tuyệt đối (nM)	Sự biểu hiện RNAseq AKR1C3 (*TPM)
A427	>1000	>1000	0,2
HCC2108	>1000	>1000	0,5
NCI-H524	>1000	>1000	0,8
NCI-H2286	>1000	>1000	0,9
NCI-H23	>1000	>1000	1
NCI-H1299	>1000	>1000	1,3
NCI-H1650	>1000	>1000	1,3

ChaGo-K-1	>1000	>1000	1,5
NCI-H1838	>1000	>1000	1,8
LCLC-97TM1	>1000	>1000	1,9
NCI-H1581	>1000	>1000	1,9
SW1271	>1000	>1000	2,4
LCLC-103H	>1000	>1000	2,6
NCI-H1568	>1000	>1000	2,8
NCI-H226	>1000	>1000	2,9
HCC78	>1000	>1000	3
NCI-H661	>1000	>1000	3
NCI-H1703	>1000	>1000	3,2
CORL-279	>1000	>1000	3,6
NCI-H1339	>1000	>1000	5,2
SBC5	>1000	>1000	5,5
NCI-H358	>1000	>1000	5,6
RERF-LC-AI	>1000	>1000	7,6
NCI-H1373	>1000	>1000	8
NCI-H2347	>1000	>1000	8,9
NCI-H322	>1000	>1000	21
CAL-12T	>1000	>1000	23,6

Calu-6	>1000	>1000	32,5
DV-90	159	347	48,9
NCI-H810	983	>1000	52,5
DMS-53	>1000	>1000	59,7
EBC-1	>1000	>1000	92,4
HCC-44	440	705	134,3
NCI-H1435	273	478	171,1
NCI-H2405	474	994	189,1
RERF-LC-MS	>1000	>1000	221,6
NCI-H2030	364	648	232,7
NCI-H838	641	>1000	233
NCI-H596	334	754	265,6
NCI-H1573	293	946	306,2
LXF-289	835	781	358,4
NCI-H1792	196	553	418,6
NCI-H520	>1000	>1000	608,9
NCI-H460	50	268	865,3
HCC95	69	287	939,1
LK2	>1000	>1000	1107
NCI-H2023	63	347	1424,8

PC-14	92	308	1466,3
NCI-H2122	56	258	1507,5
NCI-H2172	149	>1000	1522,4
BEN	57	399	2573,5
NCI-H1437	68	257	2720,8
A549	56	301	3017,9
NCI-H1944	52	275	3164,3
COLO-699	>1000	>1000	Không có sẵn dữ liệu
HLC-1	>1000	>1000	Không có sẵn dữ liệu
VMRC-LCD	330	474	Không có sẵn dữ liệu

* Số Bản Phiên Mã Trong Mỗi Triệu Kilobazo

Thử nghiệm KARS AMP Transcreeper FP để đo sự ức chế của hoạt tính enzym KARS Lysin-tRNA synthetaza (KARS) là enzym mà xúc tác cho phản ứng của ATP, L-lysin, và tARN(Lys) để tạo thành AMP, diphosphat, và L-lysyl-tARN(Lys).

Transceener® AMP/GMP (BellBrook Labs, Madison, WI, USA) là thử nghiệm miễn dịch phân cực huỳnh quang (FP) cạnh tranh, màu đỏ xa dựa trên sự phát hiện của AMP, mà là một trong các sản phẩm của sự aminoaxyl hóa của tARN. Trong thử nghiệm này, AMP đã gắn nhãn huỳnh quang (AMP Alexa Fluor 633) được dùng làm chất theo dõi mà có thể được nhận ra bằng kháng thể đặc hiệu. Khi không có mặt AMP, tất cả các phân tử chất theo dõi được liên kết với kháng thể dẫn đến độ phân cực lớn. Sản phẩm AMP được tạo ra bằng phản ứng enzym sẽ cạnh tranh với chất theo dõi để liên kết với

kháng thể mà dẫn đến sự giảm đi của độ phân cực. Như vậy, hoạt tính enzym tỉ lệ nghịch với giá trị FP.

Quy trình thử nghiệm

Protein KARS người (các gốc 70-584) được biểu hiện và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong tài liệu (Crystal structure of tetrameric form of human lysyl-tRNA synthetase: Implications for multisynthetase complex formation Guo, M., Ignatov, M., Musier-Forsyth, K., Schimmel, P., Yang, X.L. (2008) Proc.Natl.Acad.Sci.Usa 105: 2331-2336).

Thử nghiệm enzym KARS được thực hiện trong thể tích cuối cùng bằng 10 μ l trong mỗi giếng của đĩa 384 giếng Corning Costar, đĩa không được xử lý màu đen, đáy phẳng. Nồng độ thử nghiệm cuối cùng là 20 mM HEPES pH 7,5, 1 mM DTT, 50 nM KARS người, 20 μ M ATP, 50 μ M L-lysin, 1 μ M tARN và 8 mM $MgCl_2$.

Hợp chất được pha loãng theo dãy 1:3 trong DMSO trong đĩa chủ để tạo ra đáp ứng liều lượng 10 điểm nồng độ với nồng độ lớn nhất là 10 mM. 50 nl từ đĩa chủ hợp chất được chấm trong mỗi giếng của đĩa màu đen 384 (Corning 3573), và 5 μ l hỗn hợp enzym chứa 100 nM KARS được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm (20 mM HEPES độ pH 7,5 và 1 mM DTT) được bổ sung. Phản ứng được bổ sung bằng cách bổ sung 5 μ l của hỗn hợp chất chứa 40 μ M ATP (cuối cùng là 20 μ M ATP), 100 μ M L-lysin (cuối cùng là 50 μ M), 2 μ M tARN (cuối cùng là 1 μ M), 16 mM $MgCl_2$ (cuối cùng là 8 mM $MgCl_2$) được pha loãng trong chất đệm thử nghiệm (20 mM HEPES độ pH 7,5 và 1 mM DTT). Hỗn hợp được trộn và được ủ trong thời gian 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trước khi kết thúc phản ứng.

Các chất đệm dừng và phát hiện Transcreener® được điều chế (1X chất đệm dừng [cuối cùng: 0,5X], 2 nM Chất theo dõi [cuối cùng: 1 nM] và 5 μ g/ml kháng thể kháng-AMP [cuối cùng: 2,5 μ g/ml] trong nước đã khử ion) và 10 μ l của hỗn hợp dừng và phát hiện được bổ sung vào các giếng phản ứng, trộn trong một phút và ly tâm ở tốc độ 1000 vòng/phút trong thời gian 10 giây. Các đĩa được đọc sau khi ủ ở nhiệt độ trong phòng trong thời gian 30–60 phút bằng cách sử dụng Infinite® M1000 với các thiết lập sau đây: Chiều dài bước sóng kích thích: 635 nm; Chiều dài bước sóng phát ra: 680 nm. Giá trị FP của đối chứng DMSO được sử dụng để chuẩn hóa dữ liệu và tính IC50 của hợp chất bằng cách sử dụng gói Phần Mềm Helios.

Hợp chất	AC50 tuyệt đối định lượng thử nghiệm AMP Transcreener KARS người (nM)
9	> 10,000
40	> 10,000
151a	9,1
152	9,1
153	> 10,000
154a	11,7
155	19,0
156	23,5
157	34,1
158	42,1
159	45,9
160	47,2
161	71,8
162	73,7
163	98,4
164	105,6
165	199,2
166	242,5
167	917,7

Sự chuyển đổi của chất ức chế KARS phụ thuộc AKR1C3 bằng enzym AKR1C3 người đã được tinh chế

Aldo-keto reductaza 1C3 (AKR1C3), còn gọi là 17 β -hydroxysteroid dehydrogenaza týp 5 (17 β -HSD5) hoặc prostaglandin F synthaza (PGFS) là thành viên của siêu họ aldo-keto reductaza (AKR). Enzym này hoạt động như là 3-, 17- và 20-ketosteroid reductaza phụ thuộc NADP(H) và đóng vai trò quan trọng trong sự chuyển hóa hormon steroid, cũng như là sự chuyển hóa của xenobiotic bao gồm hydrocarbon thơm đa vòng. Động học của sự chuyển đổi của hợp chất 40 thành hợp chất 152 được đo bằng cách sử dụng enzym AKR1C3 người đã được tinh chế và LC-MS làm kết quả đọc. Hình 1 minh họa sự chuyển đổi động học.

Sự tinh chế protein AKR1C3 người

Trình tự ADN AKR1C3 người chiều dài đầy đủ được tổng hợp bằng GeneArt (Thermo Fisher scientific) và được tách dòng vào vectơ pSpeed-ET bằng cách sử dụng tách dòng Kéo Dài Đoạn Mồi Không Hoàn Toàn Polymeraza (Polymerase Incomplete Primer Extension - PIPE) (Methods Mol Biol. 2009;498:91–103). Protein được gắn đuôi His ở đầu tận cùng N được thu lấy bằng sự biểu hiện của plasmid trong chủng E. Coli BL21-CODONPLUS(DE3)-RIL (Agilent 230245). Khuẩn lạc đơn lẻ được cho sinh trưởng qua đêm trong 25 ml môi trường nuôi cấy của Canh Thịt Lysogeny chứa 50 μ g/ml Kanamycin ở nhiệt độ 30 °C có lắc. Môi trường nuôi cấy này được chuyển vào Canh Thịt Terrific chứa 50 μ g/ml Kanamycin và cho sinh trưởng ở nhiệt độ 37 °C có lắc đến khi OD bằng 0,6-1. Sau đó các môi trường nuôi cấy được đặt trong thiết bị ủ 18 °C trong thời gian 45 phút, được gây cảm ứng bằng 1 mM IPTG (đối với Cyno) hoặc 0,2% arabinosa (đối với Người) và cho sinh trưởng qua đêm ở nhiệt độ 18 °C.

Môi trường nuôi cấy vi khuẩn được tạo viên bằng cách ly tâm (7000 vòng/phút trong thời gian 10 phút). Các viên được nghiền bằng búa, và được tái tạo huyền phù trong 40 ml chất đệm Q-proteome được điều chế theo quy trình Qiagen (Qiagen 37900) với 20 mM imidazol và viên nén chất ức chế proteaza (Roche05056489001). Dịch dung giải được ủ ở nhiệt độ 4 °C có quay trong thời gian 30 phút, và sau đó quay giảm tốc ở tốc độ 24.000 g trong thời gian 30 phút. Dịch nổi bề mặt được lọc trên bộ lọc 0,45 μ m và được tải lên trên cột HisTrap 1 ml (GE Healthcare 17-5319-01) bằng cách sử dụng hệ thống sắc ký AktaXpress và rửa giải bằng các chất đệm sau đây:

Dịch rửa I (50 mM Tris, 500 mM NaCl, 20 mM Imidazol, 10% Glyxerol)

Dịch rửa II (50 mM Tris, 500 mM NaCl, 30 mM Imidazol, 10% glyxerol)

Chất đệm rửa giải (50mM Tris, 150 mM NaCl, 300 mM Imidazol, 10% glyxerol)

Các phân đoạn đỉnh được gom lại và được tải lên trên cột lọc 16/60 Superdex 200 gel (GE Healthcare 28989335) đã được làm cân bằng trước với chất đệm rửa giải (50 mM Tris, 200 mM NaCl, 5% Glyxerol). Các phân đoạn rửa giải được tập hợp và các phân đoạn đỉnh chứa protein có kích thước đúng được gom lại và cô đến nồng độ cuối cùng >1mg/ml bằng cách sử dụng thiết bị nồng độ ngưỡng ngắt 10k Amicon (Millipore UFC901024)

Quy trình thử nghiệm động học enzym

Protein AKR1C3 người được biểu hiện và tinh chế bằng cách sử dụng quy trình tương tự với quy trình được mô tả trong tài liệu (Crystal structures of three classes of non-steroidal anti-inflammatory drugs in complex with aldo-keto reductase 1C3. Flanagan, J.U., Yosaatmadja, Y., Teague, R.M., Chai, M.Z., Turnbull, A.P., Squire, C.J. (2012) Plos One 7: e43965-e43965).

Các phản ứng được thực hiện ở nhiệt độ 37°C trong chất đệm pH 7,4 (10 mM phosphat, 130 mM NaCl, 1 mM DTT, 0,01% Triton) chứa NADPH (50 μ M). Cơ chất Hợp chất 40 được tạo ra đến nồng độ mong muốn với nồng độ DMSO cuối cùng 1%. Các nồng độ AKR1C3 là 0,25 μ M (đối với các phản ứng chứa 100, 50 và 25 μ M cơ chất), hoặc 0,5 μ M (đối với các phản ứng chứa 12,5, 6,25 và 3,12 μ M cơ chất). Tại các thời điểm khác nhau, các phản ứng được dập tắt bằng ACN:MeOH (3:1), và cả nồng độ sản phẩm và nồng độ cơ chất đều được xác định bằng LC-MS/MS. Tốc độ phản ứng được phân tích và được làm khớp với phương trình Michaelis-Menten bằng cách sử dụng GraphPad Prism, và các hằng số động học được tính.

Quy trình LC-MS/MS

Các mẫu được phân tích bằng phép đo phổ khối trên thiết bị AB Sciex 6500 Q-Trap. Sự tách sắc ký đối xứng đạt được bằng gradien HPLC (CTC PAL/Agilent 1260) trong thời gian 2,5 phút trên cột ACE C18-AR (30 x 2,1mm, 3 μ m) bằng cách sử dụng pha động A và B lần lượt của nước và axetonitril, cả hai đều chứa axit formic 0,1%, ở tốc độ dòng chảy bằng 0,7 ml/phút. Glyburide được sử dụng làm nội chuẩn.

Sự tách sắc ký bất đối xứng đạt được bằng HPLC đẳng dòng (Shimadzu) trong thời gian 7 phút trên cột Daicel Chiralpak AGP (150 x 4mm, 5 μ m) bằng cách sử dụng pha động chứa 90% của 90:10 10mM amoni axetat chứa axit formic 0,1%, được điều chỉnh đến độ pH 7 bằng amoni hydroxit:axetonitril và 10% metanol, ở tốc độ dòng chảy bằng 0,6 ml/phút. Carbamazepin được sử dụng làm nội chuẩn.

Ví dụ 1

Sự thay đổi dược động học và dược lực học (PK/PD) phụ thuộc liều lượng Hợp chất 40 trong mảnh ghép khác loại ung thư phổi người NCI-H1944 biểu hiện AKR1C3 bị đột biến KEAP1

Mối quan hệ PK/PD của hợp chất 40 được đánh giá ở chuột nhắt trụi lông có dòng tế bào NCI-H1944 (bị đột biến KEAP1, biểu hiện AKR1C3) dưới da đã được thiết lập có nguồn gốc từ mảnh ghép khác loại ung thư phổi (Hình 2). Sau lần dùng qua đường miệng đơn lẻ của hợp chất 40, máu và khối u được gom lại để khảo sát biên dạng PK của hàm lượng Hợp chất 40 trong máu và khối u. Hợp chất 152, chất chuyển hóa hoạt tính của tiền dược chất Hợp chất 40 mà ức chế KARS cũng được đo trong khối u và máu. Dữ liệu PK được so sánh với kết quả đọc chỉ thị PD khối u của sự gây cảm ứng mARN DDIT3 và EGR1, kết quả đọc phiên mã xuôi dòng của sự ức chế KARS. Khoảng thời gian gây cảm ứng của DDIT3 và đặc biệt là hàm lượng mARN EGR1 tăng lên với sự gia tăng liều lượng, mà liên quan đến khoảng thời gian của PK của tiền dược chất Hợp chất 40 và hàm lượng trong khối u của chất ức chế hoạt tính Hợp chất 152. Chỉ thị PD vẫn tăng trong 24 giờ sau khi dùng liều lượng, mặc dù theo phương thức phụ thuộc liều lượng, vì vậy việc dùng liều lượng một lần mỗi ngày được đánh giá về hiệu quả kháng khối u trong mô hình này.

Ví dụ 2

Hiệu quả in vivo phụ thuộc liều lượng của hợp chất 40 ở mảnh ghép khác loại ung thư phổi người biểu hiện AKR1C3 cao NCI-H1944

Hiệu quả kháng ung thư của hợp chất 40 được đánh giá trong mô hình mảnh ghép khác loại ung thư phổi người NCI-H1944 ở chuột nhắt mà biểu hiện hàm lượng cao của AKR1C3. Khối u NCI-H1944 được thiết lập ở chuột nhắt cái trụi lông bằng cách tiêm tế bào khối u dưới da. Khi khối u đạt xấp xỉ 200 mm³, các con chuột nhắt được phân ngẫu nhiên theo thể tích khối u vào các nhóm điều trị (n= 8 cho mỗi nhóm) vào ngày

16. Các tác nhân thử nghiệm được dùng ở các mức liều lượng, đường dùng và phác đồ được chỉ ra trong Bảng 1 và Hình 3.

Có lợi ích hiệu quả ở tất cả các mức liều lượng, với sự thoái lui khối u sâu ở các mức liều lượng trên 75 mg/kg của việc dùng liều lượng qua đường miệng một lần mỗi ngày (qd, po) của hợp chất 40. Sự ngưng trệ khối u được quan sát thấy ở mức liều lượng 75 mg/kg qd với $\% \Delta T / \Delta C$ bằng 4,9% ($\Delta T / \Delta C$ = Sự thay đổi của thể tích khối u được điều trị/sự thay đổi của thể tích khối u đối chứng).

Bảng 1: Hiệu quả đáp ứng liều lượng hợp chất 40 ở mô hình mảnh ghép khác loại ung thư phổi NCI-H1944 vào ngày 44. Tác dụng của việc điều trị lên thể tích khối u được thể hiện.

Tác nhân thử nghiệm	Liều lượng, phác đồ	Đáp ứng khối u	
		$\Delta T / \Delta C$ (%)	Hồi quy (%)
Tá dược lỏng	Không po, qd	100	--
Hợp chất 40	75 mg/kg po, qd	4,9	--
Hợp chất 40	150 mg/kg po, qd	--	98,5
Hợp chất 40	300 mg/kg po, qd	--	100

Ví dụ 3

Hiệu quả in vivo phụ thuộc liều lượng của hợp chất 40 ở mảnh ghép khác loại ung thư phổi người bị đột biến KEAP1 và biểu hiện AKR1C3 vừa phải NCI-H460

Hiệu quả kháng ung thư của hợp chất 40 được đánh giá trong mô hình mảnh ghép khác loại ung thư phổi người NCI-H460 ở chuột nhắt mà biểu hiện hàm lượng vừa phải của AKR1C3. Khối u NCI-H460 được thiết lập ở chuột nhắt cái trụi lông bằng cách tiêm tế bào khối u dưới da. Khi khối u đạt xấp xỉ 200 mm³, các con chuột nhắt được phân ngẫu nhiên theo thể tích khối u vào các nhóm điều trị (n= 7 cho mỗi nhóm) vào ngày 8. Các

tác nhân thử nghiệm được dùng ở các mức liều lượng, đường dùng và phác đồ được chỉ ra trong Bảng 2 và Hình 3.

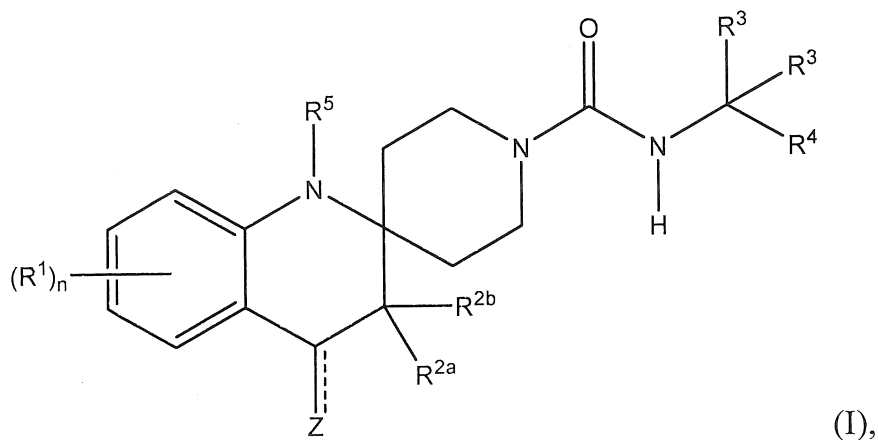
Hiệu quả phụ thuộc liều lượng được quan sát thấy. Sự ngưng trệ khối u được thấy ở 300 mg/kg qd, với sự giảm đi một chút của hiệu quả ở 150 mg/kg qd. Có sự giảm rõ ràng của hiệu quả với việc điều trị 75 mg/kg qd.

Bảng 2: Hiệu quả đáp ứng liều lượng Hợp chất 40 ở mô hình mảnh ghép khác loại ung thư phổi NCI-H460 vào ngày 18. Tác dụng của việc điều trị lên thể tích khối u được thể hiện.

Tác nhân thử nghiệm	Liều lượng, phác đồ	Đáp ứng khối u	
		$\Delta T/\Delta C$ (%)	Hồi quy (%)
Tá được lỏng	Không po, qd	100	--
Hợp chất 40	75 mg/kg, po, qd	25,9	--
Hợp chất 40	150 mg/kg, po, qd	5,6	--
Hợp chất 40	300 mg/kg po, qd	1,8	--

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



hoặc muối được dụng của chúng,

trong đó:

----- là liên kết đơn hoặc liên kết đôi;

Z là OH, khi ----- là liên kết đơn; hoặc O, khi ----- là liên kết đôi;

mỗi R^1 độc lập được chọn từ nhóm gồm có, (C₁-C₆)alkyl, (C₁-C₆)alkoxy, (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂, và halo;

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, (C₁-C₆) alkyl, và halo;

mỗi R^3 độc lập được chọn từ nhóm gồm có H và halo;

R^4 được chọn từ nhóm gồm có aryl, heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; và heteroaryl hai vòng dung hợp có từ 9 đến 10 cạnh bao gồm 1, 2, 3, hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ N, O, và S; trong đó nhóm bất kỳ trong số các nhóm nêu trên được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R⁶;

R^5 được chọn từ nhóm gồm có H; (C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₆)alkenyl; (C₀-C₄)alkylOR⁸; (C₁-C₄)alkyl(C₃-C₁₀)xycloalkyl; halo(C₁-C₆)alkyl; (C₂-C₃)alkynyl; (C₁-C₄)alkylN(R¹⁰)₂;

mỗi R^6 độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo; (C₁-C₆)alkyl; (C₁-C₆)alkoxy; halo(C₁-C₆)alkyl; OH; aryl; dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh; heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh; (C₀-C₄)alkylS(O)_m(C₁-C₆)alkyl; halo(C₁-C₆)alkoxy; (C₀-C₄)alkylS(O)_mN(R⁸)₂; (C₀-C₄)alkylN(R⁸)₂; (C₀-C₄)alkyl(CO)OR⁷; N(R⁸)S(O)_m(C₁-C₆)alkyl; N(R⁸)S(O)_m(C₃-

C_6)xycloalkyl; $OP(O)(OH)_2$; $(C_0-C_3)alkyl(CO)NHR^{11}$; $(C_0-C_3)alkylOR^7$, và $(C_3-C_{10})xycloalkyl$; trong đó mỗi R^6 , khi không phải là halo, OH, hoặc $OP(O)(OH)_2$, được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^9 ; hoặc hai R^6 lân cận, cùng với các nguyên tử mà chúng gắn vào tạo thành dị vòng có từ 5 đến 7 cạnh hoặc $(C_5-C_8)xycloalkyl$;

mỗi R^7 và R^8 độc lập được chọn từ nhóm gồm có H hoặc $(C_1-C_6)alkyl$, mà được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^9 ;

mỗi R^9 độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo; -OH; amino, $(C_1-C_4)alkylamino$, di $(C_1-C_4)alkylamino$, $OP(O)(OH)_2$; $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_1-C_3)alkynyl$; $(C_1-C_6)alkoxy$; halo $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_0-C_4)alkylS(O)_m(C_1-C_6)alkyl$; halo $(C_1-C_6)alkoxy$; dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh mà được thế tùy ý bằng oxo (=O); $(C_0-C_4)alkylS(O)_mN(R^{10})_2$; $(C_0-C_4)alkyl(CO)R^{10}$; $(C_0-C_4)alkyl(CO)OR^{10}$; $(C_0-C_4)alkylNR^{10}S(O)_m(C_1-C_6)alkyl$; $(C_0-C_4)alkylOR^{10}$; $(C_0-C_4)alkylN(R^{10})_2$; $(C_0-C_4)alkylCN$; $(C_0-C_4)alkylN(R^{10})_2$; và $(C_0-C_4)alkyl(CO)N(R^{10})_2$;

mỗi R^{10} độc lập được chọn từ nhóm gồm có H, $(C_1-C_6)alkyl$; hoặc dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh, trong đó dị vòng có từ 3 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều $(C_1-C_6)alkyl$; và oxo (=O);

mỗi R^{11} được chọn từ nhóm gồm có H; dị vòng từ 4 đến 6 cạnh mà được thế tùy ý bằng từ một đến bốn R^{12} ; $(C_3-C_6)xycloalkyl$ mà được thế tùy ý bằng từ một đến bốn R^{12} ; $(C_0-C_3)alkyl(C_3-C_6)xycloalkyl$ $(C_1-C_3)alkyl$ mà được thế tùy ý bằng halo; CH_2 -aryl mà được thế tùy ý bằng từ một đến ba R^{12} ; $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_2-C_6)alkenyl$; hoặc $(C_2-C_6)alkynyl$, trong đó mỗi trong số $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_2-C_6)alkenyl$; và $(C_2-C_6)alkynyl$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^{13} ;

mỗi R^{12} độc lập được chọn từ nhóm gồm có OH, $(C_1-C_3)alkoxy$, NH_2 ; hoặc $(C_1-C_3)alkyl$ được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều OH;

mỗi R^{13} độc lập được chọn từ nhóm gồm có halo, OH, amino, $(C_1-C_4)alkylamino$, di $(C_1-C_4)alkylamino$, $(C_1-C_3)alkoxy$; và $C(O)-(C_3-C_8)xycloalkyl$;

m bằng 0, 1, hoặc 2; và

n bằng 0, 1 hoặc 2.

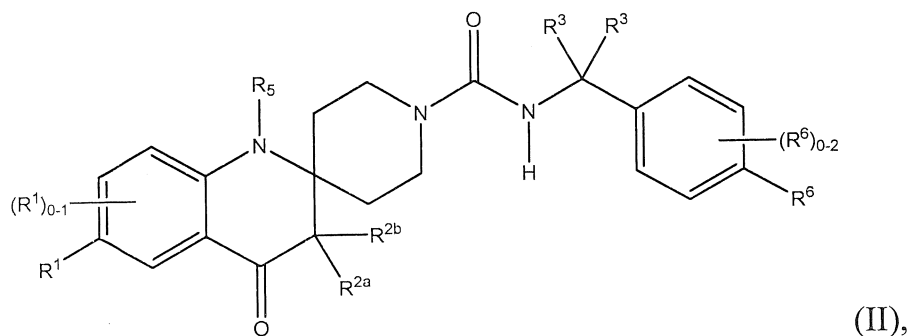
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là phenyl được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^6 .

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^4 là heteroaryl có từ 5 đến 6 cạnh được thế tùy ý bằng một hoặc nhiều R^6 .

4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^4 là pyridyl.

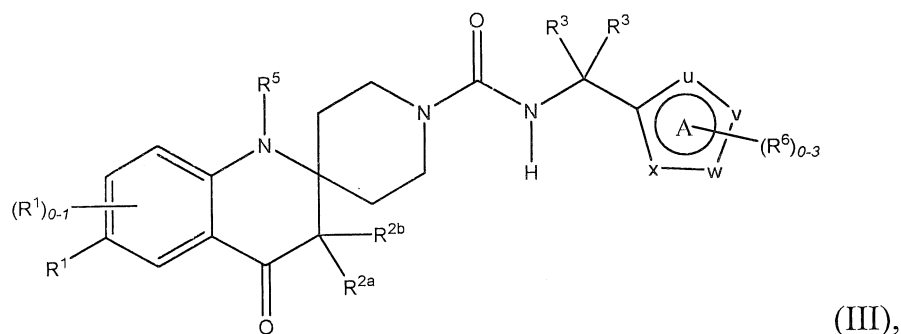
5. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^4 được chọn từ nhóm gồm có furyl, oxazolyl, pyrazolyl, isoxazolyl, thiophenyl, imidazolyl, và oxadiazolyl.

6. Hợp chất theo điểm 2, có công thức (II):



hoặc muối được dụng của chúng.

7. Hợp chất theo điểm 1, có công thức (III):



hoặc muối được dụng của chúng,

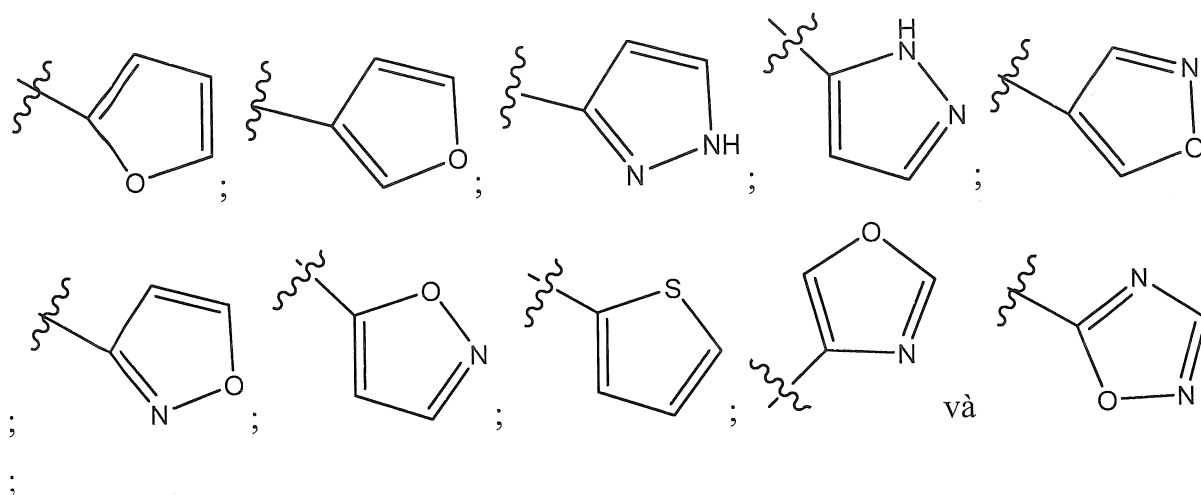
trong đó vòng A là heteroaryl có 5 cạnh và

mỗi u, v, w, và x độc lập được chọn từ nhóm CH, O, S, N, và NH, với điều kiện là ít nhất là một trong số u, v, w, và x là O, S, N hoặc NH.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 3, 5, hoặc 7,

trong đó n bằng 1 hoặc 2; và

R^4 là



trong đó R^4 được thể tùy ý bằng từ một đến ba R^6 .

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó n bằng 1 hoặc 2, và ít nhất là một R^1 là halo.

10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó n bằng 1 hoặc 2, và ít nhất là một R^1 là F.

11. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó n bằng 1.

12. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó Z là O.

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó R^{2a} và R^{2b} đều là H.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó R^5 là H; $(C_1-C_6)alkyl$; $(C_2-C_6)alkenyl$; hoặc $(C_0-C_4)alkylOR^8$.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó R^5 là H hoặc $(C_1-C_2)alkyl$.

16. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó R^5 là H.

17. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó mỗi R^3 là H.

18. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó mỗi R^3 là đoteri.

19. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18, trong đó mỗi R^6 độc lập được chọn từ halo và $(C_0-C_4)alkylIN(R^8)_2$.

20. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 19, trong đó R^6 là halo.

21. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ:

- 6'-flo-N-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyethoxy)methyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 4-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl dihydro phosphat;
- N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 1'-ethyl-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-1'-methyl-N-((5-methylfuran-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-metoxymethyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-((2-methylfuran-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit
- 6'-flo-N-((4-flophenyl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-methoxyethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6'-flo-N-(4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-hydroxyetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((5-clofuran-2-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((1-metyletyl)sulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 1'-etyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 2-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)etyl dihydro phosphat;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-sulfamoylbenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(((1,4-dioxan-2-yl)methyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((4-(hydroxymethyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-benzyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit

N-((2,4-dimethylfuran-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-pyrazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((4-carbamoylfuran-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- N-(3-((2,2-dimethyl-3-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-(furan-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((1H-pyrazol-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-(2,2,2-trifluoroethoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2-(ethylamino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmethyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(methylsulfonamido)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2,3-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)carbamoyle)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((2-metyl-furan-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

Metyl 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoat;

N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((3-hydroxypyridin-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylcarbamoyle)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-(dimetyl-amino)pyridin-2-yl)metyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-clo-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoylebenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6'-flo-N-((5-metyl-1H-pyrazol-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-4'-oxo-N-(3-sulfamoylbenzyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-((2-(dimethylamino)etyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrolidin-1-yl)etyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-4'-oxo-N-((2-(triflometyl)furan-3-yl)metyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxy-2-metylpropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- N-(3-((2-cyclopropyl-2-oxoethyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2,2,2-trifloethyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(3-metoxiazetidin-1-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(oxetan-3-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((3-etyl-5-metylisoxazol-4-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(isoxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-(diflometoxy)-3-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((2,5-dimethylfuran-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-3-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-((2,2-dimetyl-3-morpholino-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6',8'-diflo-N-((2-metoxypyridin-4-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- N-(4-amino-2-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- (S)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6'-flo-N-(isoxazol-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- N-(4-amino-3-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- N-((1H-indol-6-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-methylisoxazol-5-yl)methyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- (E)-6'-flo-N-(4-flo-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6',8'-diflo-N-((5-methylthiophen-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6',8'-diflo-N-((6-flopyridin-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;
- 6'-flo-N-((5-methyl-2-(trifluoromethyl)furan-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

6'-flo-N-(4-flo-3-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(1H-imidazol-2-yl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(xyclopropan-sulfonamido)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-aminopyridin-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(oxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic;

N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-8'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(propylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(sulfamoylmetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)propanoic;
- (R)-N-(3-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-(diflometoxy)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (R)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (S)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (R)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- (S)-6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyl)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxyetyl)amino)benzyl)-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-((R)-1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-1'-metyl-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

(R)-6'-flo-4'-hydroxy-N-((2-methylfuran-3-yl)methyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

(R)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid; và

(S)-N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-hydroxy-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

hoặc muối được dùng của chúng.

22. Hợp chất theo điểm 2, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

4-(((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)methyl)phenyl dihydro phosphat;

N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

1'-ethyl-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

6'-flo-N-(4-flo-3-metoxymethyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-methyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

6'-flo-N-((4-flophenyl)methyl-d2)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamid;

- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-metoxyetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-1'-(2-hydroxyetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-((2-metoxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((1-metyletyl)sulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 1'-ethyl-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 2-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)etyl dihydro phosphat;
- N-(3-amino-4-flobenzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-sulfamoylbzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-(((1,4-dioxan-2-yl)metyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((4-(hydroxymetyl)benzyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-benzyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-(3-(oxazol-5-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-((2,2-dimetyl-3-(4-metyl)piperazin-1-yl)-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- (S)-N-(3-((2,3-dihydroxypropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-1'-ethyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-(2,2,2-trifloetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2-(ethylamino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmetyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-(4-hydroxybenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(metylsulfonamido)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-3-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-2,3-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxyethyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((3-hydroxyxyclobutyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- metyl 2-flo-5-((6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)benzoat;
- N-(3-(2-amino-2-oxoethyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6'-flo-N-(4-flo-3-(methylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-amino-3,5-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-2-(triflometyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2-clo-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-(2-hydroxyetoxy)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-amino-4-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-4'-oxo-N-(3-sulfamoylbenzyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-1'-etyl-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(2,4-diflo-5-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-(3-carbamoyl-4-flo-2-metylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2,6-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2-(dimethylamino)ethyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxyethyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(hydroxymetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(E)-1'-(but-2-en-1-yl)-6'-flo-N-(4-flobenzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-aminobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl)amino)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2,4-diflo-3-((2-hydroxyethyl)amino)benzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyethyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(R)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxy-2-metylpropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2-metoxetyl)amino)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2-xyclopropyl-2-oxoetyl)carbamoyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-((2,2,2-trifloetyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(3-metoxetazetidin-1-yl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(2-amino-2-oxoetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(oxetan-3-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-(diflometoxy)-3-flobenzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-carbamoyl-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-clobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-(triflometyl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-((2,2-dimethyl-3-morpholino-3-oxopropyl)amino)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-2-metoxymethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-2-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(S)-6'-flo-N-(4-flo-3-((2-hydroxypropyl)carbamoyl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(4-amino-3-methylbenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-methyl-5-oxazol-5-yl)methyl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

(E)-6'-flo-N-(4-flo-3-((4-hydroxybut-2-en-1-yl)carbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(5-amino-2,4-diflobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(prop-2-yn-1-ylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(3-(hydroxymethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(1H-imidazol-2-yl)benzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(methylsulfonamido)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-(4-flo-3-(hydroxymethyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(cyclopropylsulfonamido)-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(1-hydroxyetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(2-amino-4-flobenzyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzyl)-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

axit 3-((2-flo-5-((6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamido)metyl)phenyl)amino)-2,2-dimetylpropanoic;

N-(3-carbamoyl-4-flobenzyl)-6'-flo-8'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(propylcarbamoyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-(3-(1H-1,2,4-triazol-1-yl)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(((2-hydroxyetyl)amino)metyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(4-flo-3-(sulfamoylmetyl)benzyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

R)-N-(3-(1-amino-2,2,2-trifloetyl)-4-flobenzyl)-6'-flo-1'-metyl-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit; và

N-(4-(diflometoxy)benzyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

23. Hợp chất theo điểm 5, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6'-flo-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-1'-metyl-N-((5-metylfuran-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

- 6',8'-diflo-N-((2-methylfuran-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((5-clofuran-2-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((2,4-dimethylfuran-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((1H-pyrazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((4-carbamoylfuran-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-(furan-3-ylmethyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((1H-pyrazol-3-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-((2-methylfuran-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6',8'-diflo-N-((3-hydroxypyridin-2-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((6-(dimethylamino)pyridin-2-yl)methyl)-6',8'-diflo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-N-((5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)methyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((4-clo-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- 6'-flo-4'-oxo-N-((2-(triflomethyl)furan-3-yl)methyl)-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;
- N-((3-ctyl-5-methylisoxazol-4-yl)methyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((2,5-dimetyl furan-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((2-metoxypyridin-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-3-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((1H-indol-6-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((5-metylthiophen-2-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(isoxazol-5-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6',8'-diflo-N-((6-flopyridin-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((5-metyl-2-(triflometyl)furan-3-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-((3-metyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

N-((6-aminopyridin-3-yl)metyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

6'-flo-N-(oxazol-4-ylmetyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

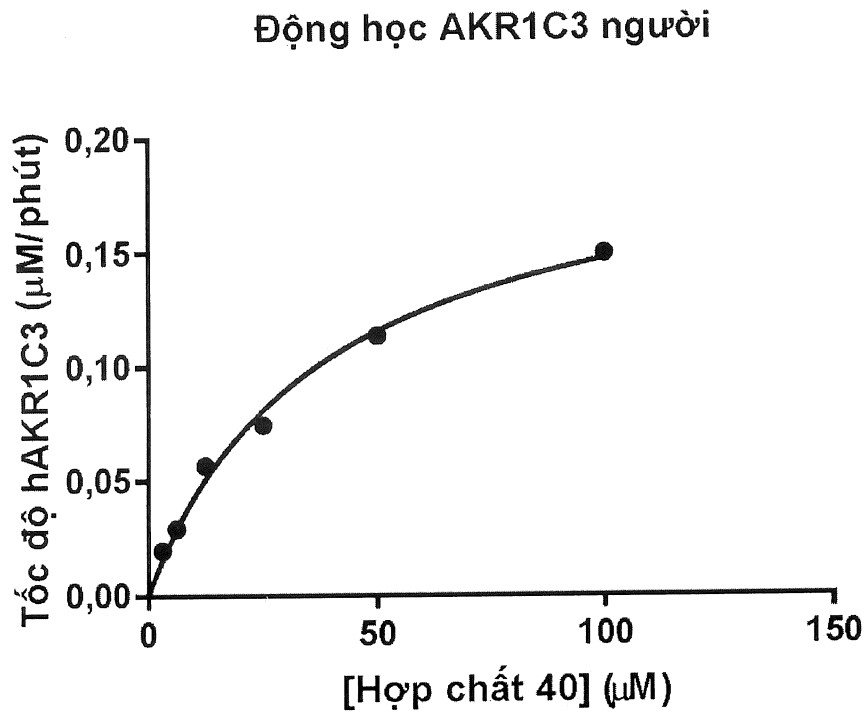
N-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-4-ylmetyl)-6'-flo-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit; và

6'-flo-N-((1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)metyl)-4'-oxo-3',4'-dihydro-1'H-spiro[piperidin-4,2'-quinolin]-1-carboxamit;

hoặc muối được dụng của chúng.

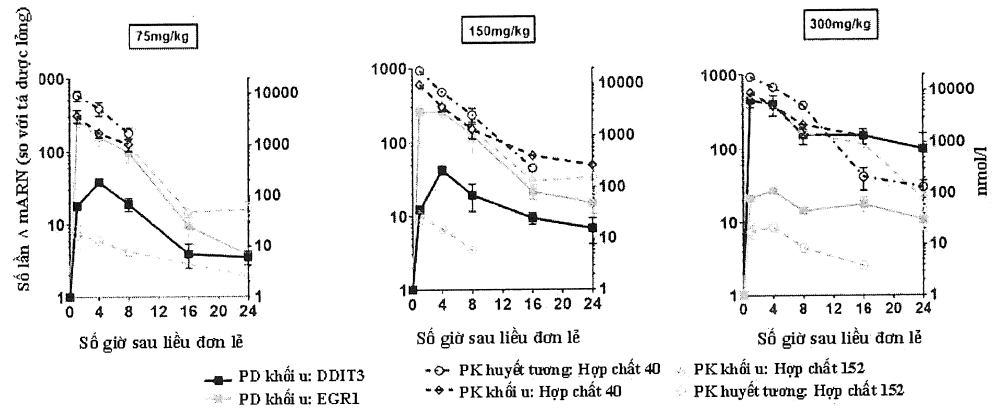
24. Dược phẩm bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, và một hoặc nhiều chất mang dược dụng.
25. Dược phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 23, hoặc muối dược dụng của chúng, và một hoặc nhiều tác nhân trị liệu.

HÌNH 1: Động học của sự chuyển đổi của Hợp chất 40 thành Hợp chất 152



$$K_m = 37,9 \pm 5,7 \mu\text{M}; \quad k_{\text{cat}} = 0,406 \pm 0,026 \text{ phút}^{-1}$$

HÌNH 2: Hiệu quả *in vivo* phụ thuộc liều lượng của Hợp chất 40 ở mảnh ghép khác loài ung thư phổi người biểu hiện AKR1C3 cao NCI-H1944



HÌNH 3: Hiệu quả *in vivo* phụ thuộc liều lượng của Hợp chất 40 ở các mảnh ghép khác loài ung thư phổi người bị đột biến KEAP1 và biểu hiện AKR1C3 vừa phải NCI-H1944 và NCI-H460

