



(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)



1-0053478

(51)^{2021.01} A61P 31/06; A61K 31/506; C07D
409/14; C07D 401/14; C07D 405/14;
A61K 31/4709; C07D 401/04

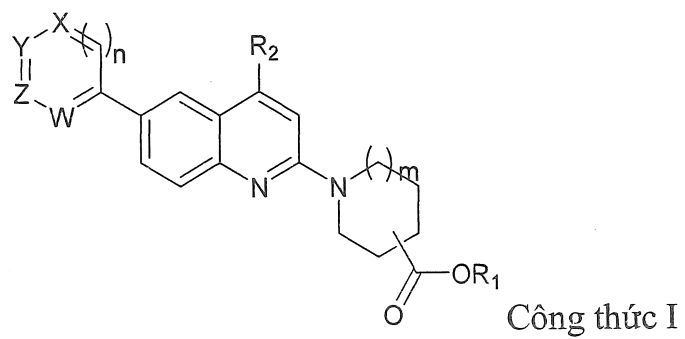
(13) B

-
- (21) 1-2022-04753 (22) 28/12/2020
(86) PCT/IB2020/062483 28/12/2020 (87) WO 2021/130732 01/07/2021
(30) 116028 27/12/2019 PT; 116168 13/03/2020 PT; 20163200.7 13/03/2020 EP
(45) 25/11/2025 452 (43) 26/09/2022 414A
(73) TECNIMEDE - SOCIEDADE TÉCNICO-MEDICINAL, SA (PT)
Rua Da Tapada Grande, N° 2 Abrunheira 2710-089 Sintra, Portugal
(72) PARDAL FILIPE, Augusto Eugénio (PT); DA COSTA PEREIRA ROSA, Carla
Patrícia (PT); CORDEIRO SIMÕES, Ana Vanessa (PT); RAMOS DAMIL, João
Carlos (PT); SILVA SERRA, João Pedro (PT); ALMEIDA FERREIRA, Ana Lúcia
(PT); GOMES NEVES, Rita Isabel (PT); MARQUES HOMEM E SOUSA DOS
SANTOS, Sara Alexandra (PT).
(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)
-

(54) HỢP CHẤT QUINOLIN KHÁNG KHUẨN

(21) 1-2022-04753

(57) Sáng chế đề cập đến dẫn xuất 6-quinolin được thế-2-piperidin để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh lao.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất 6-quinolin được thế-2-piperidin mới có công thức chung I, II, III và IV, hoặc muối cộng axit hoặc bazơ được dụng, hydrat, solvat, *N*-oxit, các dạng đồng phân hóa học lập thể, cụ thể là chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân quang học, hoặc hỗn hợp của chúng, dạng đa hình hoặc este của chúng. Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất hoặc tiền chất của chúng có công thức I, II, III và IV, tổ hợp giữa hợp chất đó với ít nhất một thuốc điều trị bệnh lao và, sử dụng nó trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh lao.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Mycobacterium tuberculosis (MTB) là tác nhân gây bệnh chính cho con người kể từ khi con người bắt đầu tồn tại. Khi loài người bắt đầu phát triển, MTB lây lan dễ dàng hơn, và trở thành một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu vào đầu thế kỷ XX (Comas và đồng tác giả, *Nat. Genet.*, 2013, 45, 1176–1182). Tiên lượng của bệnh nhân lao (TB) được cải thiện đáng kể nhờ việc phát hiện và sử dụng thuốc chống lao.

Bệnh lao (TB) là bệnh lây truyền qua đường không khí do *Mycobacterium tuberculosis* và bảy loài trực khuẩn có liên quan chặt chẽ với nhau, cụ thể là *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium africanum*, *Mycobacterium microti*, *Mycobacterium caprae*, *Mycobacterium pinnipedii*, *Mycobacterium canetti* và *Mycobacterium mungi*, còn được gọi là hệ *Mycobacterium tuberculosis*. Phần lớn các trường hợp mắc bệnh lao là do trực khuẩn lao (MTB).

Mycobacterium tuberculosis có mặt trong các hạt trong không khí (nhân giọt bắn nhỏ) có đường kính nằm trong khoảng 1– 5µm. Nhân giọt bắn nhỏ nhiễm vi khuẩn được tạo ra bởi những người mắc bệnh lao phổi hoặc lao thanh quản. Sự lây xảy ra khi một người hít phải nhân giọt bắn nhỏ chứa MTB, và nhân giọt bắn nhỏ này đi qua đường mũi-họng, đường hô hấp trên và phế quản để đến các phế nang. Các trực khuẩn lao này được thực bào bởi các đại thực bào ở phế nang; phần lớn các trực khuẩn này bị tiêu diệt hoặc bị ức chế. Một số nhỏ có thể nhân lên nội bào và được giải phóng sau

khi đại thực bào bị phá hủy. Các trực khuẩn lao này có thể lây lan qua hệ bạch huyết hoặc theo đường máu đến các cơ quan ở xa, thường là các hạch bạch huyết khu vực, phổi (đỉnh), thận, não và xương. Quá trình phát tán này kích thích hệ miễn dịch để đáp ứng toàn thân.

Những người bị nhiễm trùng lao tiềm ẩn (LTBI) là người mang vi khuẩn, nhưng không biểu hiện các triệu chứng của bệnh lao và không lây bệnh cho người khác. LTBI bắt đầu khi trực khuẩn ngoại bào bị đại thực bào ăn và trình diện với các tế bào bạch cầu khác. Điều này kích hoạt phản ứng miễn dịch, trong đó các tế bào bạch cầu tiêu diệt hoặc bao bọc hầu hết các trực khuẩn, dẫn đến hình thành u hạt. Tại thời điểm này, LTBI đã được củng cố. Nhiễm lao tiềm ẩn (LTBI) có thể được phát hiện bằng cách sử dụng xét nghiệm lao tố trên da hoặc xét nghiệm giải phóng interferon-gama. Trong vòng vài tuần sau khi nhiễm bệnh, hệ miễn dịch thường có thể ngăn chặn sự nhân lên của trực khuẩn lao, ngăn chặn sự tiến triển thêm. Ở một số người, trực khuẩn lao vượt qua hệ miễn dịch và nhân lên, dẫn đến sự tiến triển thành bệnh lao từ LTBI. Sự tiến triển từ LTBI thành bệnh lao có thể xảy ra bất cứ lúc nào kể từ lần nhiễm bệnh ban đầu cho đến nhiều năm sau đó. Nếu không được điều trị, khoảng 5% số người đã bị nhiễm *MTB* sẽ phát bệnh trong năm thứ nhất hoặc năm thứ hai sau khi nhiễm bệnh, và 5% khác sẽ phát bệnh vào khoảng thời gian sau đó trong cuộc đời. Do đó, nếu không được điều trị, khoảng 10% số người có hệ miễn dịch bình thường, bị nhiễm *MTB*, sẽ phát triển bệnh lao vào một thời điểm nào đó trong cuộc đời của họ.

Bệnh lao có thể xảy ra ở phổi (hơn 60%) và ngoài phổi. Bệnh nhân lao phổi thường bị ho và kết quả chụp X quang phổi bất thường, có thể bị nhiễm trùng. Mặc dù phần lớn các trường hợp lao là lao phổi, lao có thể xảy ra ở hầu hết mọi vị trí giải phẫu hoặc như một bệnh lan tỏa. Bệnh lao ngoài phổi xảy ra ở những vị trí khác ngoài phổi, bao gồm thanh quản, hạch bạch huyết, màng phổi, não, thận hoặc xương khớp.

Những người mắc bệnh lao ngoài phổi thường không lây nhiễm trừ khi họ cũng mắc bệnh phổi. Những người mắc bệnh lao ngoài phổi thường không lây nhiễm trừ khi bệnh ngoài phổi nằm trong khoang miệng hoặc thanh quản, hoặc bệnh ngoài phổi này bao gồm áp xe hở hoặc tổn thương có nồng độ vi sinh vật cao, đặc biệt nếu dịch thoát ra từ áp xe hoặc tổn thương này lan rộng, hoặc nếu dịch dẫn lưu được son khí

hóa. Những người bị tràn dịch màng phổi do lao có thể có lao phổi tiềm ẩn, bị che lấp trên phim chụp X quang phổi vì dịch tràn ra chèn ép phổi.

Lao kê xảy ra khi trực khuẩn lao xâm nhập vào dòng máu và phát tán đến tất cả các bộ phận của cơ thể, nơi chúng phát triển và gây bệnh ở nhiều vị trí. Tình trạng này hiếm nhưng nghiêm trọng. Lao kê phổ biến nhất ở trẻ sơ sinh và trẻ em dưới 5 tuổi, và ở những người bị suy giảm miễn dịch nghiêm trọng. Lao kê có thể được phát hiện ở một cơ quan riêng lẻ, bao gồm não, ở một số cơ quan hoặc trên toàn bộ cơ thể. Tình trạng này được đặc trưng bởi một lượng lớn trực khuẩn lao, có thể dễ dàng bị bỏ sót và gây tử vong nếu không được điều trị. Có tới 25% bệnh nhân lao kê có thể bị nhiễm trùng màng não.

Khi bệnh lao xảy ra ở mô xung quanh não hoặc tủy sống, nó được gọi là viêm màng não do lao. Viêm màng não do lao thường thấy ở đáy não trên các nghiên cứu hình ảnh. Các triệu chứng bao gồm nhức đầu, giảm mức độ ý thức và cứng cổ. Thời gian bị bệnh trước khi chẩn đoán có thể thay đổi và một phần liên quan đến sự có mặt hoặc vắng mặt của các vị trí liên quan khác. Trong nhiều trường hợp, bệnh nhân viêm màng não có những biểu hiện bất thường trên phim chụp X quang phổi phù hợp với lao cũ hoặc lao hiện tại, và thường là lao kê.

Nhân khẩu học của những người có nguy cơ tiến triển LTBI thành bệnh lao cao hơn là: những người bị nhiễm vi-rút suy giảm miễn dịch ở người (HIV); trẻ em; người mới bị nhiễm *MTB* (< 2 năm); tiền sử bệnh lao không được điều trị hoặc điều trị không đầy đủ, bao gồm cả những thay đổi xơ trên X-quang phổi phù hợp với bệnh lao trước đó; người đang điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch (ví dụ, thuốc đối kháng yếu tố anpha hoại tử khối u, corticosteroid toàn thân [prednison $\geq$ 15 mg mỗi ngày]; người đang điều trị liệu pháp ức chế miễn dịch sau khi cấy ghép nội tạng; bệnh bụi phổi silic; bệnh đái tháo đường; suy thận mãn tính; bệnh bạch cầu; ung thư đầu, cổ, hoặc phổi; cắt dạ dày hoặc nối hồng tràng; chỉ số khối cơ thể (BMI) thấp; người hút thuốc lá; lạm dụng ma túy và/hoặc rượu; dân số thu nhập thấp, không được chăm sóc y tế.

Lao kháng thuốc là do vi sinh vật *MTB* kháng lại các loại thuốc thường được sử dụng để điều trị bệnh lao. Lao kháng thuốc lây truyền giống như lao mẫn cảm với thuốc và không dễ lây nhiễm hơn lao mẫn cảm với thuốc. Tuy nhiên, sự chậm trễ

trong việc ghi nhận tình trạng kháng thuốc hoặc thời gian lây nhiễm kéo dài có thể tạo điều kiện cho việc gia tăng sự lây truyền và phát triển thêm tình trạng kháng thuốc.

Lao đa kháng thuốc (MDR TB) là do vi sinh vật gây ra, kháng lại các loại thuốc chống lao hiệu quả nhất, cụ thể là isoniazid và rifampin. Những loại thuốc này được coi là thuốc ưu tiên.

Lao kháng thuốc trên diện rộng (XDR TB) là loại lao kháng thuốc tương đối hiếm. Lao kháng thuốc trên diện rộng đã kháng isoniazid và rifampin, cộng với floquinolon bất kỳ và ít nhất một trong ba loại thuốc tiêm thứ hai, tức là amikacin, kanamycin hoặc capreomycin. Vì bệnh lao kháng thuốc kháng lại các loại thuốc ưu tiên và ưu tiên thứ hai nên bệnh nhân có rời bỏ các lựa chọn điều trị độc hại hơn, tốn kém hơn và kém hiệu quả hơn nhiều.

Các mục đích chính của phương pháp điều trị bệnh lao là: chữa khỏi bệnh cho từng bệnh nhân; giảm thiểu nguy cơ tử vong và tàn tật và giảm lây truyền *MTB* cho người khác. Để đảm bảo đạt được các mục đích này, bệnh lao phải được điều trị ít nhất 6 tháng và trong một số trường hợp còn lâu hơn. Hầu hết vi khuẩn bị tiêu diệt trong 8 tuần điều trị đầu tiên, tuy nhiên, có những vi khuẩn tồn tại dai dẳng cần điều trị lâu hơn. Nếu không tiếp tục điều trị trong một thời gian đủ dài, vi khuẩn sống sót có thể khiến bệnh nhân bị bệnh và lây nhiễm trở lại, có khả năng mắc các chủng *MTB* kháng thuốc. Có một số lựa chọn cho liệu pháp điều trị hàng ngày và không liên tục, nhưng mục đích của điều trị bệnh lao phải là cung cấp liệu pháp an toàn và hiệu quả nhất trong thời gian ngắn nhất. Nếu được điều trị đầy đủ, hầu hết tất cả các bệnh nhân sẽ hồi phục và khỏi bệnh. Các phác đồ điều trị bệnh lao phải có nhiều loại thuốc nhạy cảm với vi khuẩn. Tiêu chuẩn chăm sóc để bắt đầu điều trị bệnh lao là điều trị bằng 4 loại thuốc. Điều trị bằng một loại thuốc duy nhất có thể dẫn đến sự phát triển của quần thể vi khuẩn kháng thuốc đó. Tương tự như vậy, việc bổ sung một loại thuốc duy nhất vào phác đồ chống lao thất bại có thể dẫn đến tình trạng kháng thuốc thêm. Khi hai hoặc nhiều loại thuốc đã được chứng minh tính nhạy cảm *in vitro* được sử dụng cùng nhau, mỗi loại sẽ giúp ngăn ngừa sự xuất hiện của trực khuẩn lao kháng những loại khác.

Có một số sản phẩm thuốc điều trị lao được chấp thuận để điều trị bệnh lao ở Hoa Kỳ và ở Châu Âu. Các sản phẩm thuốc này được phân loại là thuốc hàng đầu, ví dụ isoniazit, rifampin, pyrazinamit, etambutol, rifabutin, rifapentin; hoặc thuốc hàng thứ hai, ví dụ streptomycin, xycloserin, capreomycin, axit 4-aminosalixylic, levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin amikacin, kanamycin, etionamit. Isoniazit, rifampin, pyrazinamit và etambutol là cốt lõi của phác đồ điều trị lao ban đầu. Gần đây, hai sản phẩm thuốc mới đã được phê duyệt để điều trị lao đa kháng thuốc: bedaquiline và delamanid.

Rifabutin, được phê duyệt để ngăn ngừa bệnh phức hợp *Mycobacterium avium* ở bệnh nhân nhiễm HIV nhưng không được phê duyệt đối với bệnh lao, rất hữu ích để điều trị bệnh lao ở những bệnh nhân đồng thời dùng thuốc tương tác với rifampin (ví dụ, một số loại thuốc kháng vi-rút). Amikacin và kanamycin, các loại thuốc aminoglycosit gần giống nhau được sử dụng để điều trị bệnh nhân mắc bệnh lao do sinh vật kháng thuốc. Rifabutin và rifapentin cũng có thể được coi là sản phẩm thuốc đầu tay trong một số trường hợp nhất định. Streptomycin trước đây được coi là thuốc đầu tay và trong một số trường hợp, nó vẫn được sử dụng trong phác đồ điều trị ban đầu. Tuy nhiên, tỷ lệ kháng với streptomycin ngày càng phổ biến ở nhiều nơi trên thế giới đã làm giảm tính hữu dụng nói chung của nó. Các loại thuốc còn lại được dành cho những trường hợp đặc biệt như không dung nạp hoặc kháng thuốc.

Có bốn phác đồ điều trị cơ bản được khuyến nghị để điều trị những người mắc bệnh lao do trực khuẩn lao gây ra được biết hoặc được cho là nhạy cảm với isoniazit, rifampin, pyrazinamit và etambutol. Mỗi phác đồ điều trị bao gồm giai đoạn điều trị ban đầu kéo dài 2 tháng, sau đó là giai đoạn tiếp tục kéo dài 4 hoặc 7 tháng. Giai đoạn tiếp tục 4 tháng được sử dụng cho đa số bệnh nhân. Mặc dù các phác đồ này có thể áp dụng rộng rãi, nhưng có những biến đổi cần được thực hiện trong các trường hợp cụ thể.

Giai đoạn điều trị ban đầu là rất quan trọng để ngăn ngừa sự xuất hiện của kháng thuốc và xác định kết quả của phác đồ. Bốn loại thuốc - isoniazit, rifampin, pyrazinamit và etambutol - nên được đưa vào phác đồ điều trị ban đầu cho đến khi có kết quả xét nghiệm tính nhạy cảm với thuốc. Mỗi loại thuốc trong phác đồ ban đầu

đều đóng một vai trò quan trọng. Isoniazit và rifampin cho phép phác đồ ngắn hạn với tỷ lệ khỏi bệnh cao. Pyrazinamid có hoạt tính khử trùng mạnh cho phép rút ngắn thời gian điều trị từ 9 xuống 6 tháng. Etambutol giúp ngăn ngừa sự xuất hiện của kháng rifampin khi kháng isoniazit nguyên phát. Nếu kết quả xét nghiệm tính nhạy cảm với thuốc được biết và các sinh vật hoàn toàn mẫn cảm thì không cần đưa etambutol vào. Đối với trẻ em, etambutol thường không được khuyến cáo trừ khi có nguy cơ kháng thuốc cao hoặc đối với trẻ em bị bệnh lao “kiểu người lớn” (thâm nhiễm thùy trên, tạo khoang).

Giai đoạn điều trị tiếp tục được thực hiện trong 4 hoặc 7 tháng. Giai đoạn tiếp tục 4 tháng nên được sử dụng cho bệnh nhân lao không biến chứng, không di truyền, mẫn cảm với thuốc, nếu có ghi nhận chuyển đổi đờm trong vòng 2 tháng đầu. Giai đoạn tiếp tục kéo dài 7 tháng được khuyến cáo cho những bệnh nhân mắc bệnh lao phổi thể di ứng hoặc lao phổi diện rộng do các sinh vật nhạy cảm với thuốc gây ra và kết quả cấy đờm tại thời điểm kết thúc điều trị 2 tháng là dương tính; và những bệnh nhân có giai đoạn đầu điều trị không bao gồm pyrazinamid hoặc những bệnh nhân được điều trị bằng isoniazit và rifabutin mỗi tuần một lần và có kết quả cấy đờm tại thời điểm kết thúc giai đoạn đầu (tức là sau 2 tháng) là dương tính.

Ở người bị nhiễm vi-rút gây suy giảm miễn dịch ở người (HIV), bệnh lao ngoài phổi thường đi kèm với lao phổi. Phương pháp điều trị cho bệnh nhân đồng nhiễm HIV và *MTB* rất phức tạp, các hậu quả lâm sàng và sức khỏe cộng đồng liên quan đến việc điều trị thất bại và các kết quả tiêu cực khác là nghiêm trọng. Bệnh nhân nhiễm HIV thường dùng một số loại thuốc và một số loại thuốc tương tác với thuốc chống lao.

Các phác đồ điều trị được đề cập ở trên có hiệu quả đối với những người nhiễm HIV, với hai ngoại lệ do tăng nguy cơ phát triển kháng thuốc mắc phải: không nên sử dụng isoniazit và rifabutin mỗi tuần một lần trong giai đoạn tiếp tục. bệnh nhân; và bệnh nhân có số lượng tế bào lympho CD4+ <100 nên được điều trị bằng liệu pháp hàng ngày hoặc ba lần mỗi tuần trong cả giai đoạn đầu và giai đoạn tiếp tục. Cần cố gắng hết sức để sử dụng phác đồ dựa trên rifamixin trong toàn bộ quá trình điều trị ở những bệnh nhân đồng nhiễm. Vai trò quan trọng của rifamixin đối với sự thành công

của điều trị bệnh lao yêu cầu rằng tương tác thuốc-thuốc giữa rifamycin và thuốc kháng vi-rút retro phải được sử dụng một cách thích hợp, thay vì sử dụng các phác đồ điều trị lao không bao gồm rifamycin hoặc bằng cách giữ lại liệu pháp kháng vi-rút retro cho đến khi hoàn thành liệu pháp chống lao.

Mỗi quan tâm cụ thể là sự tương tác của rifamycin với các thuốc kháng vi-rút retro và các thuốc chống nhiễm trùng khác. Rifampin có thể được sử dụng để điều trị bệnh lao với sự kết hợp nhất định của các thuốc kháng vi-rút retro. Rifabutin, có ít tương tác thuốc-thuốc hơn do giảm cảm ứng của hệ thống xytocrom P450, cũng có thể được sử dụng thay cho rifampin và có vẻ có hiệu quả tương đương. Do đó, bệnh nhân mắc bệnh lao liên quan đến HIV nên được điều trị theo phác đồ bao gồm rifamycin trong toàn bộ quá trình điều trị bệnh lao, trừ khi chúng phân lập được kháng rifamycin hoặc bệnh nhân có tác dụng phụ nghiêm trọng rõ ràng là do rifamycin.

Sáu tháng nên được coi là thời gian điều trị tối thiểu cho người lớn nhiễm HIV, ngay cả đối với bệnh nhân mắc bệnh lao âm tính. Nếu có bằng chứng về đáp ứng chậm hoặc dưới mức tối ưu (ví dụ, mẫu cấy vẫn dương tính sau 2 tháng điều trị), giai đoạn tiếp tục nên được kéo dài đến 7 tháng (tổng cộng 9 tháng điều trị).

Bệnh lao kháng thuốc có thể phát triển theo hai cơ chế khác nhau, kháng thuốc nguyên phát và thứ phát. Đề kháng chính xảy ra ở những người ban đầu tiếp xúc và bị nhiễm các sinh vật kháng thuốc. Kháng thuốc thứ phát, hoặc kháng thuốc mắc phải, phát triển trong quá trình điều trị lao, hoặc do bệnh nhân được điều trị không đúng phác đồ hoặc do bệnh nhân không thực hiện đúng phác đồ được chỉ định hoặc do các tình trạng khác như kém hấp thu thuốc hoặc tương tác thuốc-thuốc dẫn đến làm giảm nồng độ huyết thanh.

Tình trạng kháng thuốc ở một bệnh nhân mắc bệnh lao mới được chẩn đoán được nghi ngờ trên cơ sở điều trị trước đó, tiếp xúc với một trường hợp đã biết kháng thuốc hoặc thời gian ở trong khu vực phổ biến tình trạng kháng thuốc. Kháng thuốc chỉ có thể được chứng minh bằng xét nghiệm tính nhạy cảm với thuốc. Bệnh nhân mắc các chủng *M. tuberculosis* kháng cả isoniazit và rifampin (đa kháng) có nguy cơ cao bị thất bại trong điều trị, tái phát, kháng thêm hoặc tử vong.

Liệu pháp chống lao ưu tiên ngày nay cho bệnh nhiễm trùng *MTB* nhạy cảm với thuốc rất hiệu quả trong việc thanh thải trực khuẩn, miễn là bệnh nhân tuân thủ đầy đủ. Điều quan trọng cần lưu ý là mặc dù có phác đồ điều trị hiệu quả, nhưng *MTB* vẫn gây ra ước tính 10,4 triệu ca nhiễm trùng và 1,7 triệu ca tử vong trong năm 2017. Bệnh lao là một trong 10 nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Khoảng 1/4 dân số thế giới mắc bệnh lao tiềm ẩn. Những người bị nhiễm vi khuẩn lao có 5–15% nguy cơ mắc bệnh lao suốt đời. Tuy nhiên, những bệnh nhân có hệ miễn dịch bị tổn hại, ví dụ, những người nhiễm HIV, suy dinh dưỡng hoặc tiểu đường, hoặc những người sử dụng thuốc lá, có nguy cơ mắc bệnh cao hơn nhiều (WHO, *WHO Global Tuberculosis Report 2017*, 2017).

Điều trị tiên tuyến hiện tại bao gồm thời gian 'chuyên sâu' trong 2 tháng đối với phác đồ bốn loại thuốc có chứa rifampixin (RIF), isoniazid (INH), pyrazinamid (PZA) và etambutol (EMB) và tiếp theo là “tiếp tục” dài hơn của RIF và INH để tiêu diệt các trực khuẩn còn lại đã đi vào giai đoạn tiềm ẩn không hoạt động, tái tạo chậm (Hoagland DT và đồng tác giả, *Adv Drug Deliv Rev.* 1 tháng 7 năm 2016, 102, 55-72).

Mối quan tâm chính của đại dịch này là sự xuất hiện của vi khuẩn kháng thuốc, lao đa kháng thuốc (MDR-TB) vẫn là một cuộc khủng hoảng sức khỏe cộng đồng và một mối đe dọa an ninh y tế. WHO ước tính rằng có 600.000 trường hợp mới kháng rifampixin - loại thuốc đầu tay hiệu quả nhất, trong đó có 490.000 trường hợp mắc lao đa kháng thuốc (Hoagland DT và đồng tác giả, *Adv Drug Deliv Rev.* 1 tháng 7 năm 2016, 102, 55-72).

Quinolin đã được biết đến trong lĩnh vực kỹ thuật này và đã được sử dụng cho bệnh lao. Ví dụ, tài liệu EP1527050B1 bộc lộ cách sử dụng diarylquinolin trong điều trị các bệnh do vi khuẩn gây ra, cụ thể là tài liệu này bộc lộ hợp chất ức chế tổng hợp ATP mới là Bedaquiline.

Tài liệu US2016113919A1 mô tả phương pháp sử dụng đồng phân lập thể Cloquine để điều trị các bệnh liên quan đến bệnh lao. Cloquine thuộc nhóm 4-aminoquinolin. Các hợp chất 2-aminoquinolin đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này và

mặc dù đã được sử dụng trước đây trong ngành dược phẩm cho các mục đích khác nhau.

Tài liệu US7868022B2 mô tả các hợp chất 2-aminoquinolin hữu ích như chất ức chế beta-secretaza (BACE) để điều trị bệnh Alzheimer (AD) và các bệnh liên quan.

Tài liệu WO2012025237A9 mô tả các hợp chất 2-aminoquinolin là chất điều biến của KCNQ2/3 để dự phòng cơn đau.

Tài liệu US7989628B2 bộc lộ các dẫn xuất 2-aminoquinolin là chất đối kháng thụ thể 5-HT_{5A} hữu ích trong điều trị một loạt các rối loạn thần kinh trung ương và PNS.

Tài liệu WO2009001060A3 và bài báo trên tạp chí của Tantry, S. J. và đồng tác giả, (Med. Chem. Commun, 2016, 7, 1022-1032) bộc lộ 2,4-diaminoquinolin là thuốc điều trị lao. Cụ thể là, cả hai tài liệu này đều mô tả các ví dụ về 4-amino-2-piperidinquinolin ở đây là piperidin và vòng aryl quinolin không được thế.

Tài liệu WO2017001661A1 đề cập đến các hợp chất để điều trị bệnh lao, trong tài liệu này, các hợp chất này có 2-(4-(4-(triflometoxy)phenyl)piperidin-1-yl)quinolin.

Vẫn có nhu cầu cấp thiết về các chiến lược điều trị mới và sáng tạo để chống lại bệnh lao. Trong những năm gần đây, việc phát hiện ra thuốc điều trị lao đã đạt được những tiến bộ đáng kể. Một số thuốc đang ở các giai đoạn phát triển lâm sàng khác nhau, các loại thuốc như diaryl quinolon (TMC207 hoặc Bedaquiline) đã nhanh chóng được FDA chấp thuận của để điều trị lao đa kháng thuốc; và Delamanid đã được Cơ quan Thuốc Châu Âu của Liên minh Châu Âu (EMA) phê duyệt. Cả hai loại thuốc đã được phê duyệt có điều kiện vì các tác dụng phụ. Cơ quan Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phê duyệt Bedaquiline cho bệnh lao đa kháng thuốc và Delamanid là một lựa chọn chăm sóc nhân ái đối với bệnh nhiễm trùng lao XDR-TB và TDR-TB, và EMA đã phê duyệt cả hai tác nhân cho bệnh lao đa kháng thuốc. Đây là hai liệu pháp điều trị bằng thuốc mới được phê duyệt sau 40 năm. Việc thiếu các giải pháp thay thế khả thi trong quá trình phát triển muộn về mặt kinh tế học là dấu hiệu cho thấy tình trạng phát hiện thuốc trong lĩnh vực này, và rất cần sự đổi mới để thúc đẩy các dự án mới.

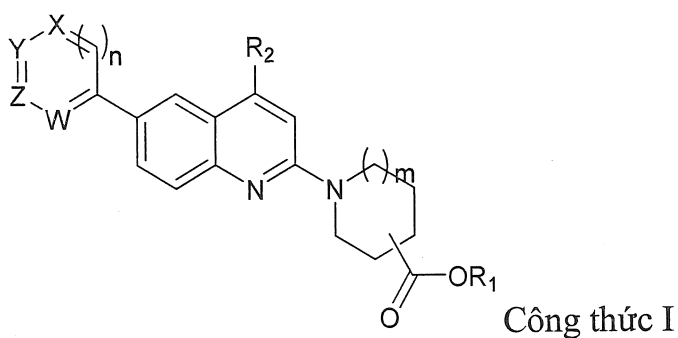
Các thực tế này được bộc lộ để minh họa vấn đề kỹ thuật được giải quyết bởi sáng chế.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề cập đến sử dụng các hợp chất axit 1-(quinolin-2-yl)piperidin-4-cacboxylic được thế bằng 6-aryl hoặc heteroaryl mà điều đáng ngạc nhiên là có thể được sử dụng để điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh lao. Chưa có tài liệu kỹ thuật nào trước đây bộc lộ việc sử dụng các hợp chất nêu trên để điều trị bệnh lao. Trên thực tế, các tài liệu kỹ thuật trước đây bộc lộ các hợp chất với lõi 6-aryl được thế hoặc axit heteroaryl 1-(quinolin-2-yl) piperidin-4-cacboxylic không được thế đều liên quan đến các mục đích sử dụng khác nhau, và không bộc lộ hoặc gợi ý rằng các hợp chất này có thể được sử dụng trong điều trị bệnh lao.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị các bệnh do *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) gây ra, ví dụ, trường hợp bệnh lao phổi, ngoài phổi hoặc bệnh lao lan tỏa (TB).

Theo một khía cạnh, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, N-oxit, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân quang học, dạng đa hình hoặc este của chúng:



trong đó

R_1 , R_2 , X, Y, Z, W được chọn độc lập với nhau;

R_1 được chọn từ H hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

R_2 được chọn từ H hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S hoặc CR₃, và R₃ được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, alkoxy C₁-C₆ hoặc haloalkyl C₁-C₆ ;

Y được chọn từ N hoặc CR₄, và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm H, haloalkoxy C₁-C₆, OH, alkoxy C₁-C₆, haloalkyl C₁-C₆, halogen hoặc alkyl C₁-C₆;

Z được chọn từ N hoặc CR₅, và R₅ được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, alkoxy C₁-C₆, haloalkyl C₁-C₆, haloalkoxy C₁-C₆, OH, NO₂ hoặc alkyl C₁-C₆;

W được chọn từ N, hoặc CR₆, và R₆ được chọn từ nhóm bao gồm H, alkoxy C₁-C₆, haloalkyl C₁-C₆, halogen, hoặc haloalkoxy C₁-C₆;

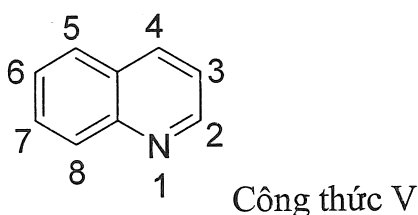
m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

halogen này là F hoặc Cl;

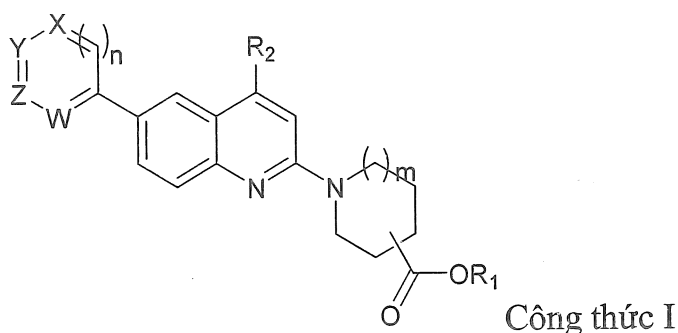
với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ nhóm bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophenyl, indolyl hoặc phenyl,

và vòng piperidin được liên kết với gốc quinolin trên C₂, có C₃ hoặc C₄ của nó được thế bằng nhóm carboxylat.

Trong bản mô tả sáng chế, việc đánh số quinolin được thực hiện theo các quy tắc IUPAC (công thức V)



Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức I, trong đó:



R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_2CH_3 hoặc CH_3 ;

R_2 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, CF_3 hoặc OCH_3 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, F, Cl, CH_3 , OH, CF_3 , OCF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

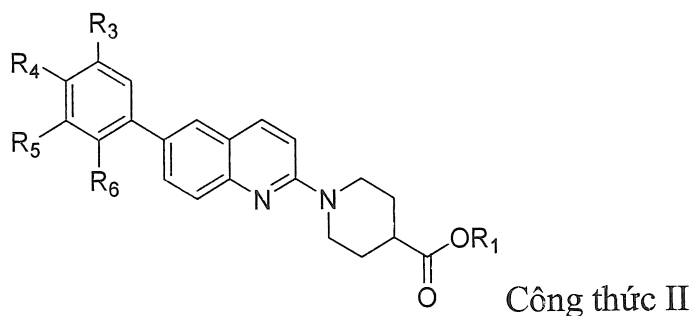
Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 là H, OH, F, OCF_3 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 hoặc CH_3 ;

W được chọn từ N hoặc CR_6 và R_6 là H, F, Cl, CF_3 , OCH_3 hoặc OCF_3 ;

m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ nhóm bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophenyl, indolyl hoặc phenyl.

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức II, trong đó:



R_1 được chọn từ H hoặc CH_2CH_3 ;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, CF_3 hoặc OCH_3 ;

R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, Cl, F, OCF_3 , CH_3 , CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, F, OCF_3 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 hoặc NO_2 ;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, F, CF_3 hoặc OCF_3 hoặc OCH_3 ;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ nhóm bao gồm indolyl hoặc phenyl.

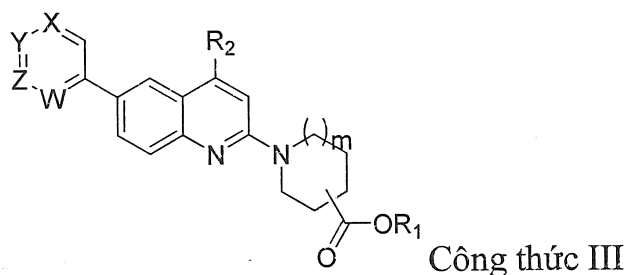
Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức II, R_3 là H, Cl, hoặc CF_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức II, R_4 là H, Cl, F, OCF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ hoặc OCH_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức II, R_5 là H, Cl, F, OH, OCF_3 hoặc CF_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức II, R_6 là H, Cl, CF_3 hoặc OCH_3 .

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức III, trong đó:



R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_2CH_3 hoặc CH_3 ;

R_2 được chọn từ nhóm bao gồm H và CH_3 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, hoặc CR_3 , và R_3 là H;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , F, CF_3 hoặc OCH_3 ;

Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

W được chọn từ N hoặc CR_6 , và R_6 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc F;

m được chọn từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ nhóm bao gồm pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức III, trong đó X và Z đều là N, R₅ là OCH₃.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức III, Y, Z hoặc W là N.

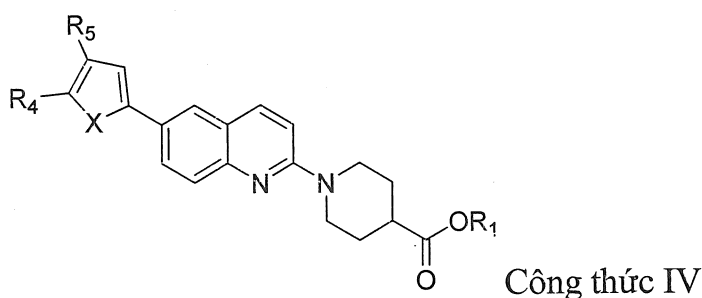
Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức III, Y là N.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức III: nếu Z là N thì R₄ là OCH₃,

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức III: nếu Z là N thì R₄ là CH₃.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức III, W là N.

Theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức IV trong đó:



X là O hoặc S;

R₁ được chọn từ H hoặc CH₂CH₃;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là aryl được thế và không được thế, heteroaryl hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ furan-2-yl hoặc benzothiophenyl.

Theo một phương án, đối với các hợp chất có công thức II, III và IV, R₁ là H hoặc CH₂CH₃.

Theo một phương án, đối với các hợp chất có công thức I, II, III và IV, muối này là hydroclorua.

Theo một phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm :

- Etyl 1-(6-(4-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Etyl 1-(6-(4-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Etyl 1-(6-(4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Axit 1-(6-(2-Metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Axit 1-(6-(4-Isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Axit 1-(6-(4-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Etyl 1-(6-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Axit 1-(6-(6-Metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua;
- Etyl 1-(6-(furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Axit 1-(6-(Furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
- Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Etyl 1-(6-(4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
- Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
- Axit 1-(6-(3-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat
hydroclorua;
Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(4-Metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-
carboxylic;
Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(4-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(4-(Triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(2-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
1-(6-(6-Flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic axit hydroclorua;
Axit 1-(6-(3-Nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(2-metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3, 5-dimetoxiophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(1H-Indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;

Axit 1-(6-(3, 5-Dimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(4-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(Pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(Pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(2-Flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
Axit 1-(6-(6-(Triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
Axit 1-(6-(2-Metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(4-Metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(4-metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3, 4-dimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(Pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylic hydroclorua;
Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(4-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)pyrolidin-3-carboxylat;
Etyl 1-(6-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-clo-3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(5-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Metyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat; hoặc

Axit 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua.

Theo một phương án, hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm :

Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua;

Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(6-methylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

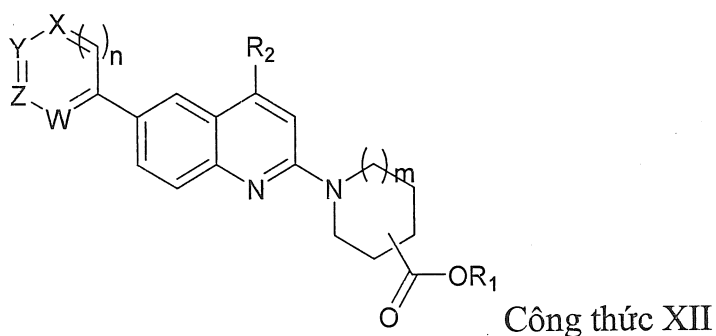
Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat; hoặc

Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế và tá dược được dụng. Tốt hơn là chứa hợp chất được mô tả trong các sáng chế này hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng với lượng điều trị hữu hiệu; và tá dược được dụng.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức chung XII hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, *N*-oxit, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân quang học, dạng đa hình hoặc este của chúng:



trong đó

R_1 được chọn từ H hoặc alkyl C_1-C_6 ;

R_2 được chọn từ H hoặc alkyl C_1-C_6 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, alkoxy C_1-C_6 hoặc haloalkyl C_1-C_6 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, haloalkoxy C_1-C_6 , OH, alkoxy C_1-C_6 , haloalkyl C_1-C_6 , halogen hoặc alkyl C_1-C_6 ;

Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, alkoxy C_1-C_6 , haloalkoxy C_1-C_6 , OH, NO_2 hoặc alkyl C_1-C_6 ;

W được chọn từ N, hoặc CR_6 , và R_6 được chọn từ nhóm bao gồm H, haloalkyl C_1-C_6 , halogen hoặc haloalkoxy C_1-C_6 ;

m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

trong đó halogen này là F hoặc Cl;

với điều kiện nếu n bằng 0 thì X là O hoặc S để tạo thành furyl hoặc thiophen tương ứng;

Y và Z cùng với thiophen mà chúng được gắn vào có thể tạo thành benzothiophen; hoặc

Y và Z cùng với vòng benzen mà chúng được gắn vào có thể tạo thành vòng indol.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức XII, trong đó:

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_2CH_3 hoặc CH_3 ;

R_2 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc OCH_3 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, OCF_3 , $OCH(CH_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 là H, F, OCF_3 , OCH_3 , NO_2 hoặc CH_3 ;

W được chọn từ N hoặc CR_6 và R_6 là H, Cl hoặc CF_3 ;

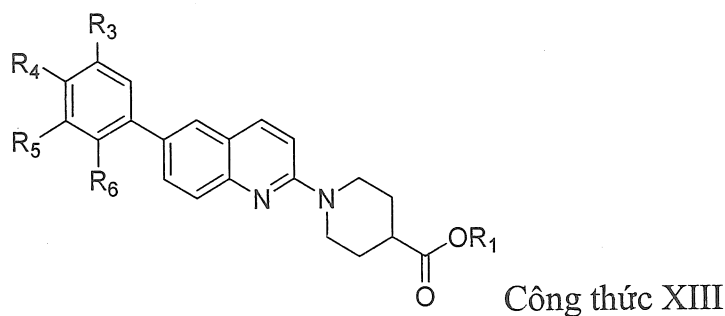
m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nếu n bằng 0, X là O hoặc S để tạo thành furyl hoặc thiophen tương ứng; và

Y và Z cùng với thiophen mà chúng được gắn vào có thể tạo thành benzothiophen; hoặc

Y và Z cùng với vòng benzen mà chúng được gắn vào có thể tạo thành vòng indol.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức XIII



R_1 được chọn từ H hoặc CH_2CH_3 ;

R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc OCH_3 ;

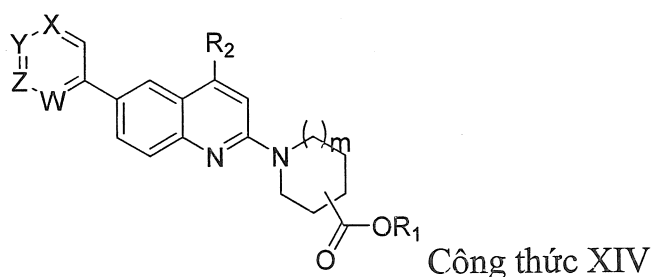
R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, Cl, F, OCF_3 , CF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, Cl, F, OCF_3 , CF_3 , OCH_3 hoặc NO_2 ;

R_6 được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, CF_3 hoặc OCF_3 ;

R_4 và R_5 cùng với cacbon mà chúng được gắn vào có thể tạo thành vòng indol.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức XIV



R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_2CH_3 hoặc CH_3 ;

R_2 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc OCH_3 ;

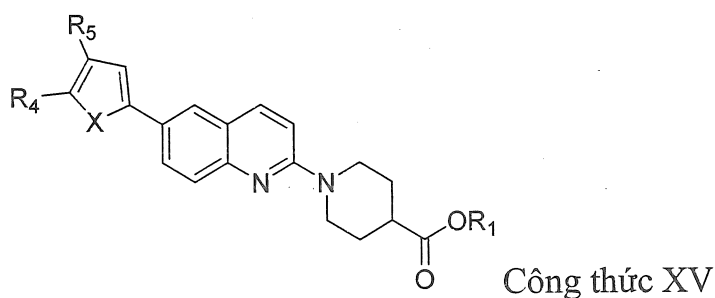
Y được chọn từ N hoặc CR₄, và R₄ được chọn từ nhóm bao gồm H, CH₃, F, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂ or OCH₃;

Z được chọn từ N hoặc CR₅, và R₅ được chọn từ H hoặc CH₃;

W được chọn từ N hoặc CR₆, và R₆ được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc F;

m được chọn từ 0 hoặc 1.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức XV

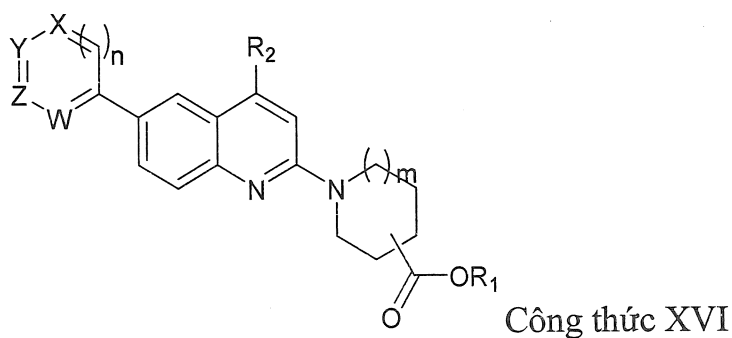


X là O hoặc S;

R₁ được chọn từ H hoặc CH₂CH₃;

R₄ và R₅ cùng với cacbon mà chúng được gắn vào có thể tạo thành vòng benzen.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất có công thức chung XVI hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, N-oxit, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân quang học, dạng đa hình hoặc este của chúng:



trong đó

R₁, R₂, X, Y, Z, W được chọn độc lập với nhau;

được chọn từ H hoặc alkyl C_1-C_6 ;

R_2 được chọn từ H hoặc alkyl C_1-C_6 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H, alkoxy C_1-C_6 hoặc haloalkyl C_1-C_6 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, haloalkoxy C_1-C_6 , OH, alkoxy C_1-C_6 , haloalkyl C_1-C_6 , halogen hoặc alkyl C_1-C_6 ;

Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 được chọn từ nhóm bao gồm H, halogen, alkoxy C_1-C_6 , haloalkoxy C_1-C_6 , OH, NO_2 hoặc alkyl C_1-C_6 ;

W được chọn từ N, hoặc CR_6 , và R_6 được chọn từ nhóm bao gồm H, haloalkyl C_1-C_6 , halogen hoặc haloalkoxy C_1-C_6 ;

m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

trong đó halogen này là F hoặc Cl;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C6 là vòng thơm, dị vòng thơm hoặc dị vòng thơm dung hợp được thế hoặc không được thế được chọn từ nhóm bao gồm pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophenyl, indolyl hoặc phenyl.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất này là hợp chất có công thức XVI

R_1 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_2CH_3 hoặc CH_3 ;

R_2 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc OCH_3 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, OCF_3 , $OCH(CH_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

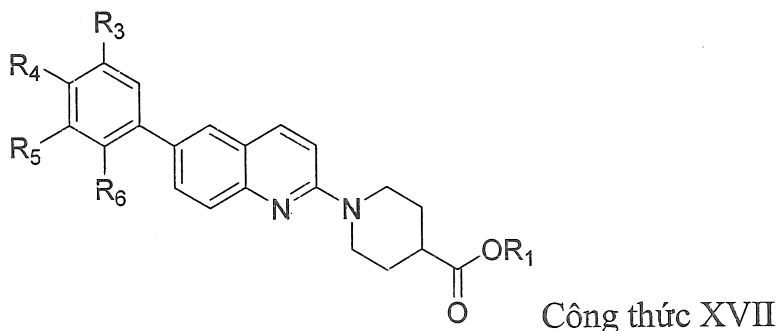
Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 là H, F, OCF_3 , OCH_3 , NO_2 hoặc CH_3 ;

W được chọn từ N hoặc CR_6 và R_6 là H, Cl hoặc CF_3 ;

m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là vòng thơm, dị vòng thơm hoặc dị vòng thơm dung hợp được thể hoặc không được thể được chọn từ nhóm bao gồm pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophenyl, indolyl hoặc phenyl.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất là hợp chất có công thức XVII



R₁ được chọn từ H hoặc CH₂CH₃;

R₃ được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc OCH₃;

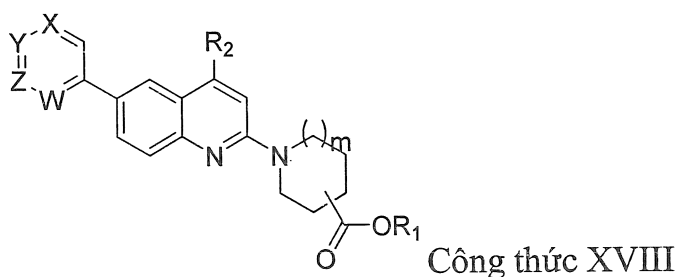
R₄ được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, Cl, F, OCF₃, CF₃, OCH(CH₃)₂ hoặc OCH₃;

R₅ được chọn từ nhóm bao gồm H, OH, Cl, F, OCF₃, CF₃, OCH₃ hoặc NO₂;

R₆ được chọn từ nhóm bao gồm H, Cl, CF₃ hoặc OCF₃;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là vòng thơm, dị vòng thơm hoặc dị vòng thơm dung hợp được thể hoặc không được thể được chọn từ nhóm bao gồm indolyl hoặc phenyl.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất là hợp chất có công thức XVIII



R₁ được chọn từ nhóm bao gồm H, CH₂CH₃ hoặc CH₃;

R_2 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

X được chọn từ nhóm bao gồm N, hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc OCH_3 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ nhóm bao gồm H, CH_3 , F, OCF_3 , CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

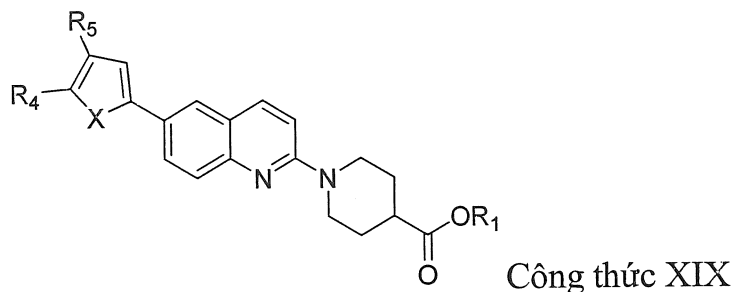
W được chọn từ N hoặc CR_6 , và R_6 được chọn từ nhóm bao gồm H hoặc F;

m được chọn từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là vòng thơm, dị vòng thơm hoặc dị vòng thơm dung hợp được thể hoặc không được thể được chọn từ nhóm bao gồm pyridin-3-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl.

Để có kết quả tốt hơn, theo một phương án, hợp chất là hợp chất có công thức

XIX



X là O hoặc S;

R_1 được chọn từ H hoặc CH_2CH_3 ;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là vòng thơm, dị vòng thơm hoặc dị vòng thơm dung hợp được thể hoặc không được thể được chọn từ furan-2-yl hoặc benzothiophenyl.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVII: Y là N.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVII: R_2 , R_3 , R_6 là H; và R_1 là H hoặc CH_2CH_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVII: X là N và Z là CH.

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVII: R_4 là CH_3 hoặc OCH_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVIII: R_4 là OCH_3 hoặc OCF_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVIII: R_5 là OH , đối với OCF_3 , tốt hơn nếu R_5 là OCF_3 .

Theo một phương án, đối với hợp chất có công thức XVIII: R_6 là Cl hoặc CF_3 , tốt hơn nếu R_6 là CF_3 .

Theo một phương án, đối với các hợp chất có công thức XVI hoặc công thức XVII hoặc công thức XVIII hoặc công thức XIX: muối này là hydroclorua.

Theo một phương án, hợp chất này là:

Etyl 1-(6-(4-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(4-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(2-Metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Axit 1-(6-(4-Isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(4-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(6-Metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua;

Etyl 1-(6-(furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(Furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat
 hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(4-Metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-
 carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(4-(Triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(2-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 1-(6-(6-Flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic axit hydroclorua;

Axit 1-(6-(3-Nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(2-metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3, 5-dimetoxiphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(1H-Indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
Axit 1-(6-(3, 5-Dimetoxiphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(4-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(Pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(Pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(2-Flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
Axit 1-(6-(6-(Triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
Axit 1-(6-(2-Metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(4-Metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(4-metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxiphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-clo-4-metoxiphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3, 4-dimetoxiphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(Pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylic hydroclorua;

Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxyphephenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-clo-3-metoxyphephenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(5-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Metyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất theo sáng chế trong ngành y tế hoặc ngành thú y. Tốt hơn là hợp chất này được dùng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lao.

Theo một phương án, hợp chất được bộc lộ trong sáng chế được sử dụng, được kết hợp với ít nhất một chất chống HIV. Tốt hơn nếu, chất chống HIV này được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau: chất ức chế proteaza của HIV (PI), chất ức chế phiên

mã ngược nucleosit của HIV hoặc (NRTI), chất ức chế phiên mã ngược không phải nucleosit của HIV (NNRTI), chất ức chế enzym hợp nhất của HIV

Theo một phương án, hợp chất này được kết hợp với ít nhất một thuốc TB khác. Tốt hơn là thuốc TB này được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau: isoniazit, rifamixin và dẫn xuất của chúng, pyrazinamit, etambutol, xycloserin, etionamit, streptomycin, amikacin, kanamycin, rifampin (rifampixin), aminoglycosit, capreomycin, axit p-aminosalicylic, floquinolon như levofloxacin, moxifloxacin hoặc gatifloxacin, hoặc hỗn hợp của chúng và tất cả các thuốc ưu tiên thứ nhất và ưu tiên thứ hai khác.

Theo một phương án, chất chống HIV đã kết hợp hoặc thuốc TB được sử dụng đồng thời, riêng biệt hoặc tuần tự.

Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất được bộc lộ trong sáng chế và tá dược được dụng.

Theo một phương án, dược phẩm này chứa (i) hợp chất đã mô tả hoặc muối được dụng hoặc solvat của chúng với lượng điều trị hữu hiệu; và (ii) tá dược được dụng.

Theo một phương án, đã bất ngờ phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế ức chế sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis*. Cụ thể là, các hợp chất này có khả năng ức chế sinh trưởng *in vitro* ở nồng độ không lớn hơn 15,6 μM , cụ thể là không lớn hơn 7,8 μM . Cũng đã phát hiện ra rằng các hợp chất này không gây độc tế bào đối với dòng tế bào HepG2, ổn định về mặt chuyển hóa trong microsom của người, ổn định trong huyết thanh và tương đối thấm qua màng nhân tạo song song với đường tiêu hóa

Trong sáng chế, 'alkyl C₁-C₆' được dùng để chỉ nhóm hydrocarbon no, mạch thẳng hoặc phân nhánh chứa từ một đến sáu nguyên tử cacbon. Các ví dụ về 'alkyl C₁-C₆' bao gồm metyl, etyl, isopropyl, *N*-propyl, *tert*-butyl, *sec*-butyl, *N*-butyl, isobutyl, *N*-pentyl, isopentyl, *N*-hexyl. Tốt hơn nếu hydrocarbon này là mạch thẳng.

Trong sáng chế, 'Halogen' được dùng để chỉ flo (F), clo (Cl), brom (Br) hoặc iốt (I), trừ khi có quy định khác.

Trong sáng chế, ‘Haloalkyl C₁-C₆’ được dùng để chỉ nhóm alkyl C₁-C₆ như được xác định trên đây được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Trong sáng chế, ‘Aryl’ được dùng để chỉ vòng hydrocacbon đơn hoặc vòng đôi C₆-C₁₂ trong đó ít nhất một vòng là thơm. Các ví dụ về nhóm ‘Aryl’ bao gồm phenyl, naphtalenyl, tetrahydronaphtalenyl và indan.

Trong sáng chế, ‘alkoxy C₁-C₆’ được dùng để chỉ nhóm -O(alkyl C₁-C₆) alkyl trong đó C₁-C₆ như được xác định trên đây. Các ví dụ về các nhóm này bao gồm metoxy, etoxy, isopropoxy, butoxy, pentoxy và hexyloxy.

Trong sáng chế, ‘haloalkoxy C₁-C₆’ được dùng để chỉ nhóm -O(alkyl C₁-C₆) như được xác định trên đây, được thế bởi một hoặc nhiều nguyên tử halogen.

Trong sáng chế, ‘Heteroaryl’ được dùng để chỉ vòng thơm đơn vòng có 5-6 cạnh hoặc vòng thơm hai vòng có 8-10 cạnh dung hợp, có thể bão hòa một phần, mà vòng đơn hoặc vòng đôi chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử được chọn từ nhóm bao gồm oxy, nitơ, và lưu huỳnh. Các ví dụ về vòng thơm đơn vòng bao gồm furyl, furazanyl, imidazolyl, isothiazolyl, isoxazolyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyrrolyl, pyranlyl, pyrazolyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, pyridyl, thienyl, thiazolyl, triazolyl, tetrazolyl, triazinyl, tetrazinyl và chất tương tự. Các ví dụ về vòng thơm hai vòng bao gồm azaindolyl, benzothienyl, benzoimidazolyl, benzoxazolyl, benzoisoxazolyl, benzothiazolyl, benzoisothiazolyl, benzoxadiazolyl, benzothiadiazolyl, benzofuranyl, xinolinyl, furopyridyl, imidazopyridyl, indolyl, isoindolyl, isobenzofuranyl, indolizinyl, indazolyl, isoquinolinyl, naphthyridinyl, quinolinyl, quinazolinyl, quinoxalinyl, phthalazinyl, pteridinyl, purinyl, pyrolopyridyl.

Trong bản mô tả sáng chế, ‘vòng đôi’ và vòng đôi ‘dung hợp’ được dùng để chỉ hai vòng được liên kết với nhau qua liên kết giữa hai nguyên tử (ví dụ, naphtalen), qua chuỗi các nguyên tử tạo thành cầu (ví dụ, quinuclidin, adamantyl) hoặc cùng nhau ở nguyên tử đơn lẻ để tạo thành hợp chất hợp chất spiro (ví dụ, 1,4-dioxa-8-aza-spiro[4,5]đecan).

Trong sáng chế, ‘aryl được thế’ hoặc ‘Heteroaryl được thế’ được sử dụng trong bản mô tả này được viện dẫn đến nhóm R, tức là nhóm R cụ thể (ví dụ, R_a, R_b, R_c) có thể được thế bằng một hoặc nhiều nhóm được chọn từ nhóm bao gồm R_x, halogen,

OH, OR_x, SH, SR_x, OCOR_x, SCOR_x, COOH, NH₂, NO₂, CN, NHR_x, NR_xR_y, COR_x, CSR_x, COOR_x, OPhR_xR_y, CONH₂, CONHR_x, CON_xN_y, CONHOH, CONHNH₂, CONHOR_x, CH₂CH₂NR_xR_x, CH₂CH₂NR_xR_y, NHCONH₂, NR_xCOR_y, NHCOR_x, CONHPhR_x, CONR_xR_x, CONHNH₂, COHR_x, NHCOR_x, NHSO₂R_x, trong đó Rx và Ry được chọn độc lập từ alkyl C₁-C₆, C₁-C₆-alkoxy, haloalkyl C₁-C₆, haloalkoxy C₁-C₆, aryl, heteroaryl, C₃-C₁₀ xycloalkyl, alkyl C₁-C₆ aryl và heteroxyclyl, hoặc Rx và Ry, cùng với dị nguyên tử đến mà chúng liên kết, có thể tạo thành heteroxyclyl.

Trong sáng chế, 'Heteroaryl không được thế' được dùng để chỉ pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl hoặc indolyl.

Trong sáng chế, 'được dụng' như chất mang được dụng, tá được dụng, v.v. có nghĩa là chấp nhận được về mặt dược lý và về cơ bản là không độc đối với đối tượng sử dụng hợp chất cụ thể.

Trong sáng chế, 'muối được dụng' của các hợp chất theo sáng chế bao gồm muối với bazơ hữu cơ, muối với bazơ vô cơ, muối cộng axit hữu cơ và muối cộng axit amin bazơ hoặc axit cũng như muối amoni bậc bốn. Cụ thể là, muối cộng axit có thể được sử dụng trong một số trường hợp. Các ví dụ về muối này bao gồm muối hydrochloric và muối trifloaxetat.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được kết tinh hoặc kết tinh lại từ các dung môi như dung môi hữu cơ. Trong những trường hợp như vậy, solvat (ví dụ, hydrat) có thể hình thành. Khi ở dạng solvat, dung môi bổ sung là rượu như isopropanol (Isop) hoặc etanol (EtOH).

Theo sáng chế, dạng tiền chất của các hợp chất có hoạt tính dược lý được bộc lộ trong bản mô tả này bị phân hủy *in vivo* để tạo ra các hợp chất theo sáng chế. Tiền chất thường (nhưng không phải luôn luôn) có hiệu quả thấp hơn ở thụ thể đích so với các hợp chất mà chúng phân hủy thành. Tiền chất đặc biệt hữu ích khi hợp chất mong muốn có các đặc tính hóa học hoặc vật lý khiến việc sử dụng trở nên khó khăn hoặc không hiệu quả. Ví dụ, hợp chất mong muốn chỉ có thể hòa tan kém, vận chuyển kém qua biểu mô niêm mạc, hoặc nó có thể có thời gian bán hủy trong huyết thanh ngắn

không mong muốn. Thảo luận thêm về tiền chất có thể được tìm thấy trong Redasani, V.K. và đồng tác giả, 'Prodrug Design', Elsevier, Vương quốc Anh, 2015.

Theo sáng chế, các dạng tiền chất của hợp chất có hoạt tính dược lý là các hợp chất có Công thức I, II, III và IV, muối cộng axit hoặc bazơ được dùng, dạng đồng phân lập thể, dạng đồng phân của chúng và dạng *N*-oxit của chúng, có nhóm axit được este hóa hoặc amit hóa; hoặc nhóm amino tạo ra carbamat hoặc amit. Các nhóm axit este hóa bao gồm 'este được dùng'.

Theo sáng chế, nhóm được amit hóa bao gồm nhóm có công thức $-\text{CONR}_d\text{R}_e$, trong đó R_d là H, alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$, và R_e là OH, H, alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Theo sáng chế, carbamat bao gồm nhóm có công thức $-\text{NR}_f\text{COOR}_g$, trong đó R_f là H hoặc alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ và R_g là alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ hoặc alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$ được thế bằng $-\text{OCO}(\text{alkyl } \text{C}_1\text{-C}_6)$.

Theo sáng chế, amin bao gồm nhóm có công thức $-\text{NR}_f\text{R}_h$, trong đó R_f là được mô tả trên đây và R_h là H hoặc alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Theo sáng chế, 'Este được dùng' của các hợp chất là các hợp chất mà một hoặc nhiều nhóm carboxyl (ví dụ, $-\text{COOH}$) được biến đổi bằng phản ứng với nhóm thế rượu A-OH để tạo ra nhóm $-\text{COOA}$, trong đó là alkyl $\text{C}_1\text{-C}_6$.

Theo sáng chế, các dạng *N*-oxit của các hợp chất theo Công thức I, II, III và IV có nghĩa là bao gồm các hợp chất, trong đó một hoặc một số nguyên tử nitơ bị oxy hóa thành *N*-oxit, cụ thể là các *N*-oxit trong đó nitơ của gốc amin này bị oxy hóa.

Người có hiểu biết trung bình sẽ đánh giá cao rằng các hợp chất theo sáng chế bao gồm cả những hợp chất ổn định về mặt hóa học. Tức là, các hợp chất theo sáng chế bao gồm các hợp chất đủ mạnh để tồn tại khi bị tách khỏi hỗn hợp phản ứng để có độ tinh khiết hữu ích.

Các phương pháp chung để điều chế muối và este là đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Khả năng dược dụng của muối và este sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm các chi tiết chế biến công thức, và tiêu chí *in vivo* cụ thể, và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ có thể đánh giá các chi tiết đó khi xem xét sáng chế.

Nếu tâm bất đối xứng hoặc một dạng khác của tâm đồng phân, ví dụ, đồng phân hình học có mặt trong hợp chất theo sáng chế, thì tất cả các dạng đồng phân, bao gồm chất đồng phân đối quang và đồng phân không đối quang, đều được đề cập trong bản mô tả này. Các hợp chất theo sáng chế có chứa tâm bất đối xứng được sử dụng làm hỗn hợp các chất đồng phân ở tất cả các tỷ lệ (ví dụ, hỗn hợp racemic), hỗn hợp được làm giàu đối quang hoặc ở dạng tinh khiết. Các chất đồng phân riêng lẻ, hoặc chất đồng phân đối quang thu được bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này, ví dụ, phân giải quang học của các sản phẩm hoặc chất trung gian (ví dụ sắc ký bất đối xứng (ví dụ HPLC bất đối) hoặc sắc ký chất lỏng siêu tới hạn (SFC)). Trong đó các hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại dưới dạng các dạng đồng phân thay thế (ví dụ, xeto/enol, imin/enamin), sáng chế đề cập đến các chất đồng phân riêng lẻ một cách riêng biệt và đến hỗn hợp của các chất đồng phân phản ứng với tất cả các tỷ lệ.

Theo các khía cạnh khác, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế, hoặc được phẩm bao gồm hợp chất nêu trên để sử dụng trong điều trị và/hoặc phòng ngừa bệnh lao.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức chung I, II, III và IV được sử dụng kết hợp với các sản phẩm thuốc điều trị lao khác như isoniazid, rifampin, pyrazinamid, etambutol, floquinolon, aminoglycosit và tất cả các thuốc ưu tiên thứ nhất và ưu tiên thứ hai khác.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng một trong các hợp chất được bộc lộ trong sự kết hợp với ít nhất một loại thuốc điều trị bệnh lao hoặc được phẩm bao gồm hợp chất đó, được kết hợp với ít nhất một thuốc TB để sử dụng trong điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lao.

Theo một phương án, thuốc TB này được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau: isoniazid, rifamixin và dẫn xuất của chúng, pyrazinamid, etambutol, xycloserin, etionamid, streptomixin, amikacin, kanamixin, rifampin (rifampixin), capreomixin, axit p-aminosalicylic, aminoglycosit, floquinolon như levofloxacin, moxifloxacin hoặc gatifloxacin, và tất cả các thuốc ưu tiên thứ nhất và ưu tiên thứ hai khác.

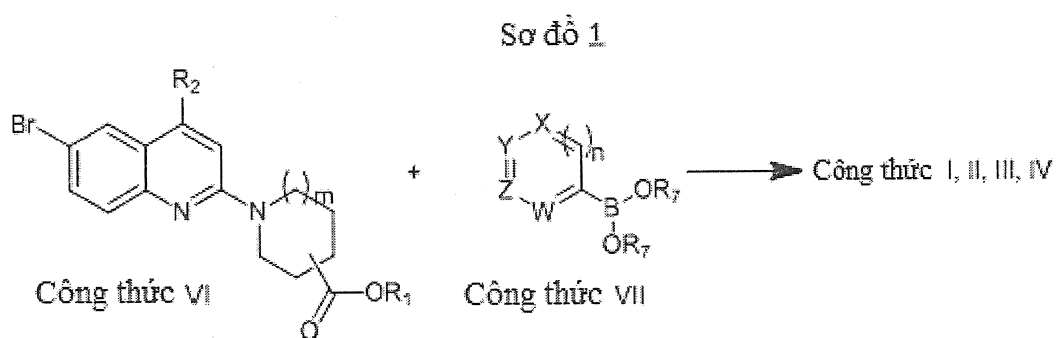
Theo một phương án, các hợp chất có công thức chung I, II, III và IV, có hoặc không kết hợp với một hợp chất có hoạt tính dược lý khác, được sử dụng bằng đường

uống, mũi, trực tràng, phế quản (hít), tại chỗ (thuốc nhỏ mắt, ngậm và ngậm dưới lưỡi), âm đạo, đường tiêm (dưới da, tiêm bắp, tiêm tĩnh mạch và trong da) hoặc qua một bề chứa được cấy ghép, và được bào chế bằng phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này hoặc được phẩm.

Theo một phương án, chế phẩm được điều chế bằng cách đưa thành phần hoạt chất được xác định ở trên liên kết với chất mang. Nói chung, các công thức được bào chế bằng cách đưa thành phần hoạt tính liên kết một cách đồng nhất và chặt chẽ với chất mang lỏng hoặc chất mang rắn được phân chia mịn, hoặc cả hai, và sau đó, nếu cần, tạo hình sản phẩm.

Theo một phương án, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức chung I, II, III và IV như được định nghĩa ở trên để điều chế hợp chất chống vi khuẩn mycobacteria, cụ thể là thuốc điều trị hoặc phòng ngừa bệnh lao.

Theo một phương án, hợp chất có công thức I, II, III và IV hoặc dẫn xuất được dụng của chúng, được điều chế từ hợp chất có công thức chung VI. Cụ thể là, các hợp chất theo công thức I, II, III và IV có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức VI với hợp chất có công thức VII theo sơ đồ 1 bằng cách sử dụng phản ứng ghép Suzuki với sự có mặt của chất xúc tác paladi, bazơ thích hợp và dung môi thích hợp.



Theo một phương án, hợp chất có công thức VII là axit boronic, trong đó R7 là H; hoặc hợp chất có công thức VII là một este boronic trong đó R7 là alkyl C₁-C₆ hoặc các cacbon trên hai R7 được kết hợp với nhau để tạo thành một vòng bão hòa là -O(C(R₈)₂)_pO-, trong đó p là 2 hoặc 3, và R₈ là H hoặc alkyl C₁-C₆, do đó tạo thành, ví dụ, este pinacolato boronat.

Theo một phương án, chất xúc tác paladi là chất xúc tác kim loại chuyển tiếp paladi được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau: paladi diacetat, bis(triphenylphosphin) paladi (II) điclorua, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0), điclobis(tri-*o*-tolylphosphin)paladi (II), [1,2-Bis(diphenylphosphino)etan]điclopaladi (II), 1,4-Bis(diphenylphosphino)butan-paladi(II)clorua, (1,3-Bis(diphenylphosphino)propan)paladi(II)clorua hoặc [1,1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi (II), tốt hơn nếu chất xúc tác paladi là paladi tetrakis(triphenylphosphin) (0).

Theo một phương án, chất xúc tác paladi được mô tả ở đây có thể được điều chế tại chỗ từ các muối và phối tử kim loại. Điều này bao gồm phản ứng trong môi trường trơ, các loại Pd (II) và phối tử phosphin, ví dụ, paladi axetat và triphenylphosphin. Các phối tử bổ sung có thể được sử dụng với các phương pháp được mô tả ở đây bao gồm các phối tử được chọn từ nhóm bao gồm các chất sau: 1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen (dppf), 1,2-bis(diphenylphosphino)etan (dppe), 1,4-bis(diphenylphosphino)butan (dppb), hoặc 1,3-bis(diphenylphosphino) propan (dppp). Các chất xúc tác tại chỗ này có thể được điều chế bằng phản ứng ban đầu của muối kim loại và phối tử, sau đó thêm vào hỗn hợp phản ứng, hoặc bằng cách thêm trực tiếp muối kim loại và phối tử vào hỗn hợp phản ứng.

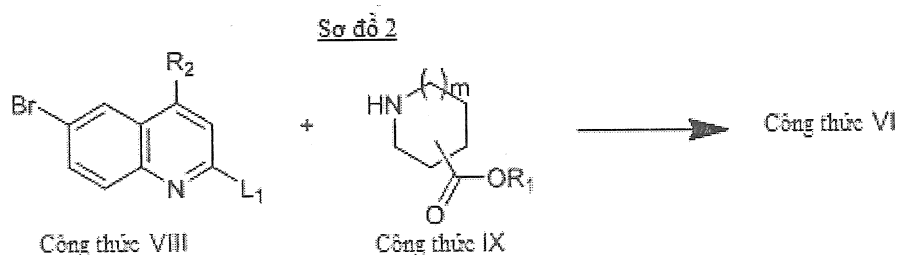
Theo một phương án, bazơ thích hợp này là bazơ vô cơ. Bazơ vô cơ thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở xêzi cacbonat, natri cacbonat, kali cacbonat, natri hydroxit, kali hydroxit, natri bicacbonat, natri phosphat hoặc natri axetat. Trong một phương án được ưu tiên, bazơ được chọn từ nhóm bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat và xesi cacbonat. Tốt hơn nữa nếu bazơ này là xesi cacbonat.

Theo một phương án, dung môi thích hợp bao gồm, nhưng không giới hạn ở, đimetyl formamit (DMF), đimetyl axetamit (DMA), 1,2-đimetoxyetan (DME), đimetyl sulfoxit (DMSO), *N*-metylpyrrolidon (NMP), đioxan, benzen, toluen, metanol (MeOH), EtOH, 1-butanol (1-BuOH), Isop, điclometan (DCM) hoặc nước, và hỗn hợp của chúng. Theo một phương án được ưu tiên, dung môi là đioxan, một mình hoặc ở dạng hỗn hợp với nước. Tốt hơn nữa nếu dung môi là hỗn hợp của đioxan và nước.

Theo một phương án, nhiệt độ tốt hơn là từ 50°C đến 100°C, ví dụ, nhiệt độ là 80°C.

Theo một phương án, tải lượng chất xúc tác nằm trong khoảng từ 2 đến 15% mol, tốt hơn nữa là 5% mol.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VI được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức VIII phản ứng với hợp chất có công thức IX, theo sơ đồ 2:



trong đó L_1 là nhóm rời chuyển bằng cách phản ứng với hợp chất có công thức chung IX,

tốt hơn nếu L_1 là nhóm rời chuyển, tốt hơn nếu L_1 là halogen được chọn từ nhóm bao gồm Br, Cl hoặc F, tốt hơn nữa nếu L_1 là Cl hoặc Br; và

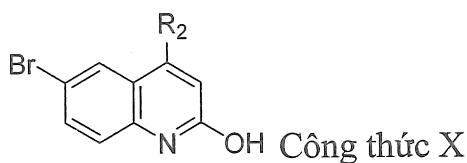
R_1 , R_2 và m như được xác định đối với hợp chất có công thức chung I.

Theo một phương án, hợp chất có công thức VIII và hợp chất có công thức IX được phản ứng với nhau ở nhiệt độ cao mà không có dung môi (ngấn gọn). Phản ứng này có thể được thực hiện trong dung môi proton như etanol hoặc trong dung môi không proton như toluen.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức I được điều chế bằng cách tốt hơn là cho hợp chất có công thức VIII và hợp chất có công thức IX phản ứng với sự có mặt của dung môi như 1-BuOH và chất kiềm như N, N-diisopropyletylamin (DIPEA) để thu được hợp chất có công thức VI.

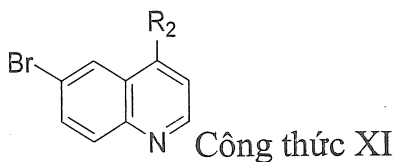
Theo một phương án, nhiệt độ tốt hơn là từ 80°C đến 160°C, ví dụ, ở nhiệt độ 130°C.

Theo một phương án, ví dụ, hợp chất có công thức chung VIII, trong đó L_1 là Cl, được điều chế từ hợp chất có công thức chung X



bằng cách cho phản ứng với triclophosphat, phospho pentaclorua, oxalyl clorua hoặc thionyl clorua khi đun nóng trong dung môi không proton phân cực như dimetylformamit (DMF) hoặc axetonitril (MeCN).

Theo một phương án, các hợp chất có công thức chung X đã biết và có sẵn trên thị trường hoặc được điều chế bằng các phương pháp đã biết với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Ví dụ, một hợp chất có công thức chung X được điều chế từ một hợp chất có công thức chung XI



bằng cách cho phản ứng với dihydro peroxit ở điều kiện axit hoặc axit 3-cloperbenzoic trong dung môi halogen hóa ở nhiệt độ thường để tạo ra *N*-oxit tương ứng; sau đó phản ứng với anhydrit axetic trong điều kiện đun nóng để tạo ra hợp chất có công thức X.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sáng chế đề cập đến việc sử dụng hợp chất axit 1-(quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic được thế bằng 6-aryl hoặc heteroaryl để điều trị và/hoặc ngăn ngừa bệnh lao.

Theo một phương án, các hợp chất có công thức chung I được điều chế.

Ví dụ 1

Nói chung, các hợp chất có thể được điều chế bằng các bước liên tiếp. Các quy trình được sử dụng để tổng hợp hợp chất theo sáng chế được minh họa bằng sơ đồ chung. Chất thô và hóa chất được sử dụng để điều chế các hợp chất theo sáng chế có sẵn từ các nhà cung cấp thương mại hoặc chúng có thể được điều chế bằng các phương pháp đã biết đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này. Các sơ đồ chung chỉ là minh họa cho phương pháp tổng hợp các hợp chất theo sáng

chế, các sửa đổi đối với các sơ đồ này được đề xuất bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này, có viện dẫn sáng chế.

Theo một phương án, trong đó phương pháp này được dùng để chỉ nhiệt độ phòng, tốt hơn nếu nhiệt độ này nằm trong khoảng từ 20°C đến 25°C, tốt hơn nữa là 20°C.

Theo một phương án, các hợp chất được đặc trưng bởi điểm nóng chảy, Phép đo sắc ký lỏng hiệu suất cao (HPLC-MS) và Cộng hưởng từ hạt nhân (NMR). HPLC-MS được thực hiện trên thiết bị HPLC Waters Alliance 2690 với độ phát hiện được thực hiện bởi Waters 2996 DADdetect hoặc (Diode Array Detector) và khối phổ kế QDA Waters hoạt động ở chế độ ion hóa điện cực (ES).

Theo một phương án, bước thu thập dữ liệu MS được thực hiện bằng phần mềm thích hợp. Các hợp chất được mô tả bằng ion phân tử được báo cáo của chúng tương ứng với $[M+H]^+$ hoặc $[M+2H]^+$ (phân tử proton hóa) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử deproton hóa). Đối với phân tử có nhiều dạng đẳng hướng (Br, Cl...), trị số được báo cáo là trị số thu được đối với khối lượng đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được với sự không chắc chắn thực nghiệm thường được kết hợp với phương pháp được sử dụng.

Theo một phương án, cột HPLC được sử dụng là Sunfire C18, 5 μ m (250 x 4,6 mm). Pha động là axetonitril (A) và nước có 0,1% axit fomic (B) (75% A/25% B). Thời gian chạy là 10 phút, tốc độ dòng chảy là 1ml/phút và nhiệt độ là 35°C.

Theo một phương án, điểm nóng chảy được ghi lại trên máy Buchi MP-M560 ở các số đọc 20°C/ phút.

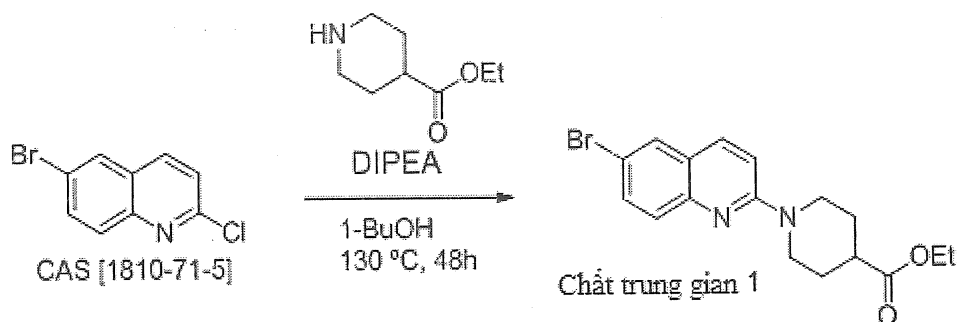
Theo một phương án, phổ ^1H NMR được ghi lại trên thiết bị Bruker hoạt động ở 400 hoặc 500 MHz dung môi được sử dụng làm chất chuẩn nội. Các từ viết tắt của đa đỉnh là s (vạch đơn), d (vạch đôi), t (vạch ba), m (nhiều vạch), br (rộng), dd (vạch đôi của vạch đôi), ddd (vạch đôi của vạch đôi của vạch đôi của vạch đôi), dtd (vạch đôi của vạch ba của vạch đôi), ddt (vạch đôi của vạch đôi của vạch ba), dt (vạch đôi của vạch ba), td (vạch ba của vạch đôi), q (vạch bốn), tt (vạch ba của vạch ba) và hept (vạch bảy). Hằng số ghép nối được báo cáo dưới dạng Hertz (Hz). Phổ ^{13}C NMR được ghi lại ở tần số 101 hoặc 126 MHz.

Theo một phương án, sắc ký cột được thực hiện bằng sắc ký nhanh trên gel silic oxit 60 (Merck), kích thước hạt 0,063-0,2 mm ở dạng pha tĩnh.

Theo một phương án, việc tinh chế các hợp chất thông qua kết tinh lại đạt được bằng cách hòa tan hợp chất thô trong thể tích tối thiểu của dung môi nóng được chọn, thường là dung môi proton, sau đó đẩy nắp vật chứa và để nó nguội xuống nhiệt độ phòng và sau đó ở 0 °C dần dần cho đến khi quan sát thấy sự hình thành tinh thể.

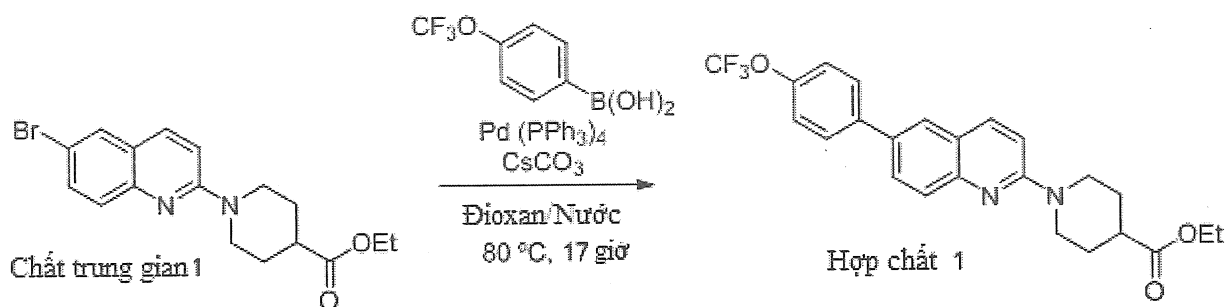
Theo một phương án, việc phân lập hợp chất tinh khiết qua sắc ký cột được thực hiện bằng cách thu thập các phân đoạn cột chứa hợp chất tinh khiết, làm bay hơi dung môi trong máy bay hơi quay và làm khô cạn trong chân không cao ở 40°C.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung DIPEA (5ml) vào hỗn dịch chứa 2-Clo-6-bromquinolin (590mg, 2,4mmol) và etyl isonipecotat (570mg, 3,6mmol) trong 1-BuOH (12ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 130°C trong 48 giờ. Làm bay hơi dung môi này, và tinh chế cạn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, DCM-DCM/MeOH 2%) để thu được chất trung gian 1 danh định là chất rắn có màu vàng (850mg, 96%).

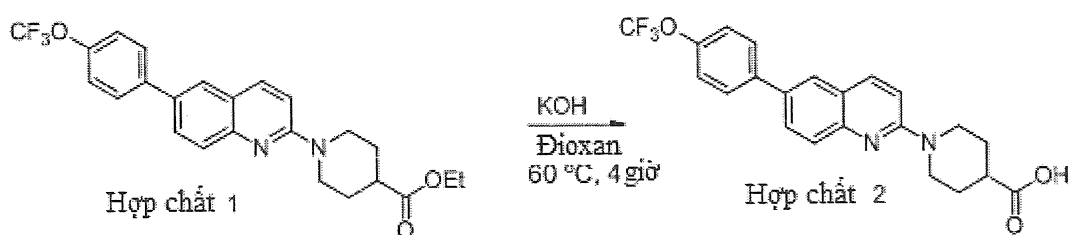
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 1 (Etyl 1-(6-(4-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (114mg, 0,1mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian axit 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (650mg, 1,79mmol), (4-(triflometoxy)phenyl)boronic (405mg, 1,97mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong 17 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/Etyl axetate (EtOAc) 6:1) để thu được hợp chất danh định 1 là chất rắn không màu (417mg, 52%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,17; MP: $188-194^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,76 (bs, 3H), 7,70-7,64 (m, 2H), 7,30 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,4, 4,0$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,13 (ddd, $J = 13,9, 11,5, 2,8$ Hz, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,09- 2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,31-1,23 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,71, 157,43, 148,35, 147,57, 139,76, 137,58, 133,52, 128,67, 128,26, 127,15, 125,18, 122,98, 121,82, 121,28, 110,29, 60,51, 44,80, 41,49, 27,94, 14,2.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 2 (Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:

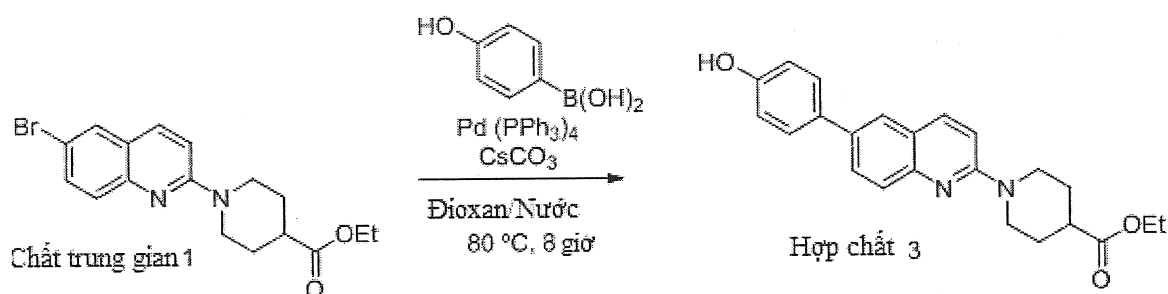


Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 1 (Etyl 1-(6-(4-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (340mg, 0,766mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ

60°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp nước thu được bằng dung dịch axit hydrochloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 2 là chất rắn không màu (164mg, 51%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,18; MP: 245-250°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,08 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,03 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,89-7,84 (m, 3H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,30 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,45 (dt, $J = 13,6, 3,9$ Hz, 2H), 3,09 (ddd, $J = 13,8, 11,5, 2,8$ Hz, 3H), 1,93 (dd, $J = 13,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,62-1,52 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176,45, 157,55, 147,95, 147,57, 139,74, 138,14, 132,33, 128,71, 128,59, 127,02, 125,70, 123,13, 121,93, 111,17, 44,61, 30,88, 28,22.

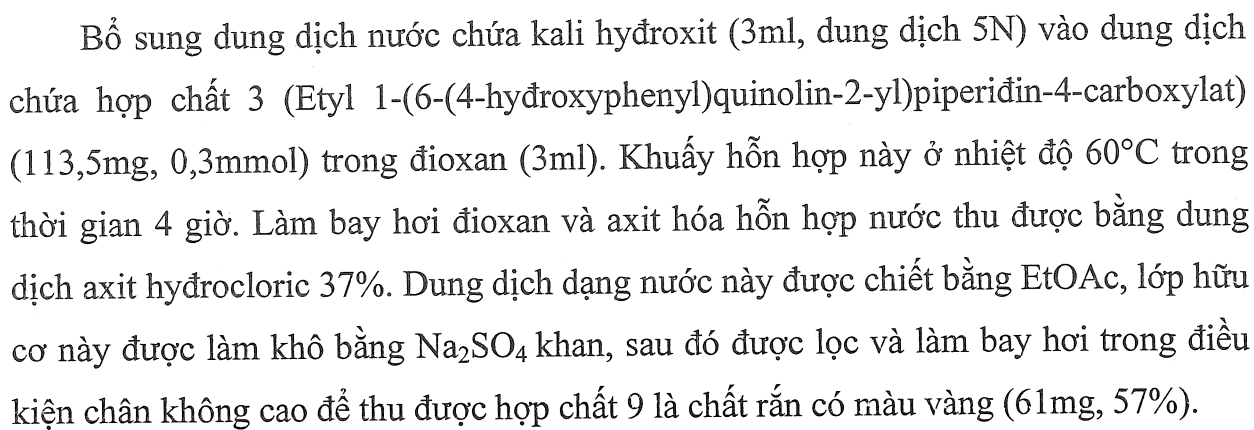
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 3 (Etyl 1-(6-(4-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



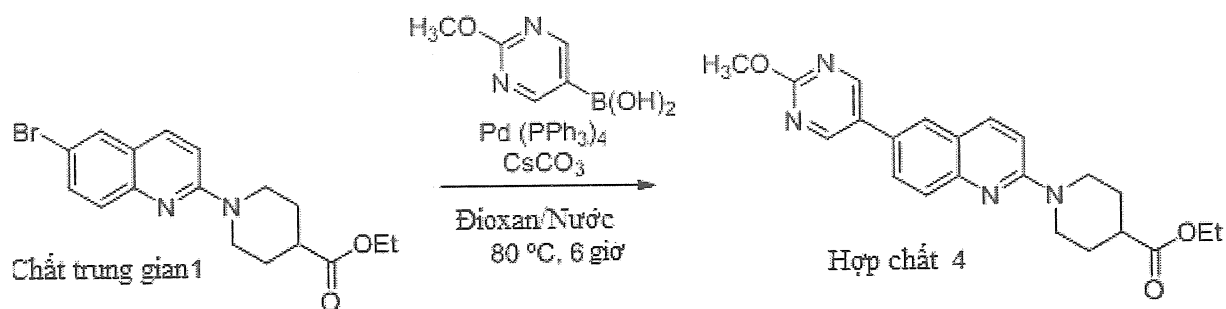
Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,65mmol), (Axit 4-hydroxyphenyl)boronic (251mg, 1,82mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 8 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất 3 là chất rắn có màu trắng (165mg, 27%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,27; MP: 187-189°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,78-7,70 (m, 3H), 7,57-7,51 (m, 2H), 7,01 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 6,94-6,88 (m, 2H), 4,46 (dt, $J = 13,5, 4,0$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,12 (ddd,

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 9 (Axit 1-(6-(4-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



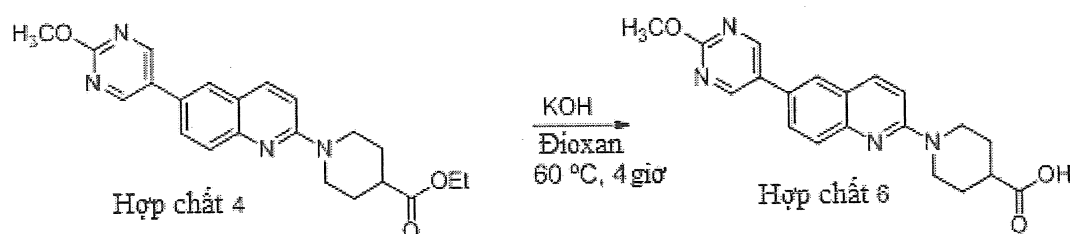
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 4 (Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian axit 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,65mmol), (2-metoxypyrimidin-5-yl)boronic (280mg, 1,82mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cạn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 4 là chất rắn không màu (296mg, 47%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 393,25; MP: 154-155°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,79 (bs, 2H), 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,72-7,65 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,9, 4,1$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,14 (ddd, $J = 13,8, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,05 (dt, $J = 12,0, 3,8$ Hz, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,26 (d, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,69, 164,83, 157,48, 157,17, 147,76, 137,45, 128,22, 128,00, 127,81, 127,66, 124,70, 123,10, 110,50, 60,54, 55,04, 44,73, 41,46, 27,93, 14,24.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 6 (Axit 1-(6-(2-Metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:

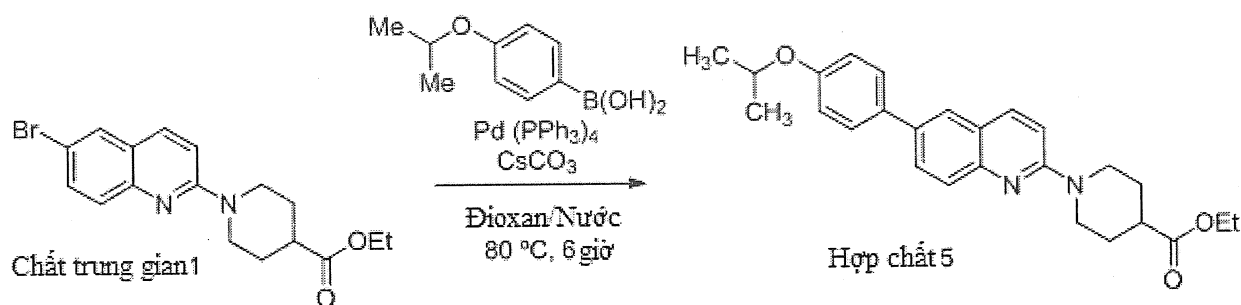


Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 4 (Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (200mg, 0,51mmol) trong đioxan (4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ

60°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 6 là chất rắn có màu vàng nhạt (76,5mg, 42%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 365,24; MP: 238-242°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,10 (bs, 1H), 9,01 (bs, 2H), 8,13-8,04 (m, 2H), 7,93-7,88 (m, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,33 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,46 (dt, *J* = 13,5, 3,8 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,19-3,04 (m, 2H), 2,59 (ddt, *J* = 11,1, 7,1, 3,9 Hz, 1H), 1,99-1,89 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,12, 172,22, 164,89, 157,44, 138,11, 128,14, 127,81, 125,21, 123,22, 111,33, 55,11, 44,65, 28,11, 21,42.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 5 (Etyl 1-(6-(4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

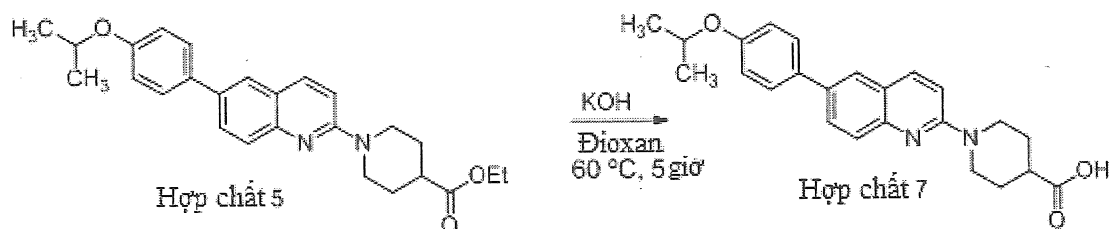


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,65mmol), axit (4-isopropoxyphenyl)boronic (281mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 5 là chất rắn không màu (330mg, 48%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 419,31; MP: 175-178°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,90 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,80-7,70 (m, 3H), 7,61-7,56 (m, 2H), 7,03- 6,95 (m, 3H), 4,65-4,55 (m, 1H), 4,47 (dt, *J* = 14,1, 4,2 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,11 (ddd, *J* = 13,9, 11,6, 2,8 Hz, 2H), 2,59 (tt, *J* = 11,1, 4,0 Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76

(m, 2H), 1,37 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H), 1,31-1,23 (m, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,79, 157,27, 157,23, 147,04, 137,53, 134,78, 133,30, 128,78, 128,02, 126,91, 124,30, 123,13, 116,20, 110,15, 69,99, 60,50, 44,92, 41,54, 29,71, 27,95, 22,11, 14,24.

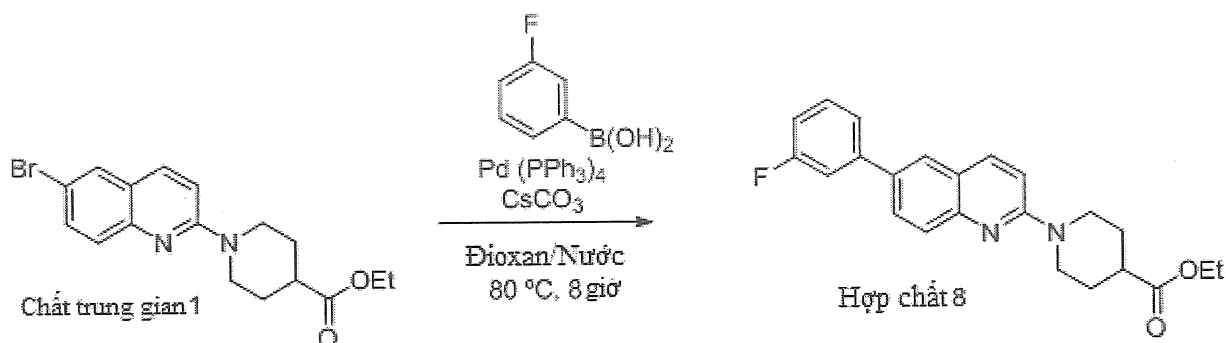
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 7 (Axit 1-(6-(4-Isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (4ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 5 (Etyl 1-(6-(4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (200mg, 0,48mmol) trong đioxan (4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 7 là chất rắn có màu trắng (127mg, 68%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,28; MP: $269-273^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,80 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1H), 7,67-7,63 (m, 2H), 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,26 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,02-6,98 (m, 2H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,43 (dt, $J = 13,3, 3,8$ Hz, 2H), 3,12-3,02 (m, 2H), 2,56 (ddt, $J = 11,1, 7,1, 3,9$ Hz, 1H), 1,92 (dd, $J = 13,6, 3,8$ Hz, 2H), 1,62-1,50 (m, 2H), 1,29 (d, $J = 6$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176,37, 157,29, 146,93, 138,00, 133,74, 132,48, 128,43, 128,03, 126,87, 124,41, 123,27, 116,48, 111,01, 69,65, 44,62, 41,03, 28,09, 22,33.

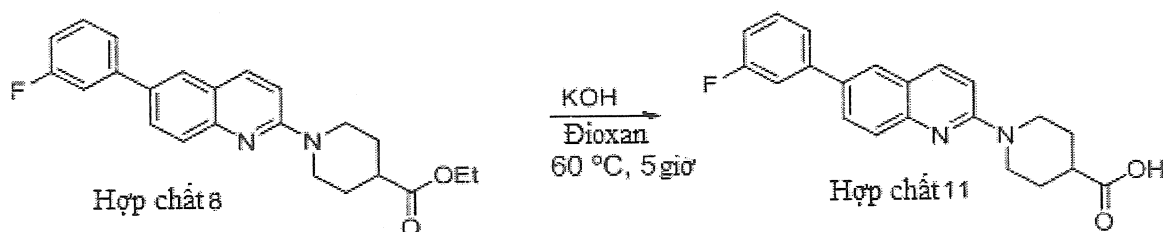
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 8 (Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,65mmol), axit (3-flophenyl)boronic (256mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 8 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 8 là chất rắn không màu (320mg, 51%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,23; MP: $121-123^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,79-7,76 (m, 3H), 7,47-7,36 (m, 3H), 7,03 (dd, $J = 9,1, 6,7$ Hz, 2H), 4,49 (dd, $J = 13,6, 4,0$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,18-3,09 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174,71, 164,25, 162,30, 157,46, 137,64, 128,64, 127,13, 122,60, 113,89, 113,72, 113,56, 110,28, 60,52, 44,81, 41,50, 27,95, 14,25.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 11 (Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:

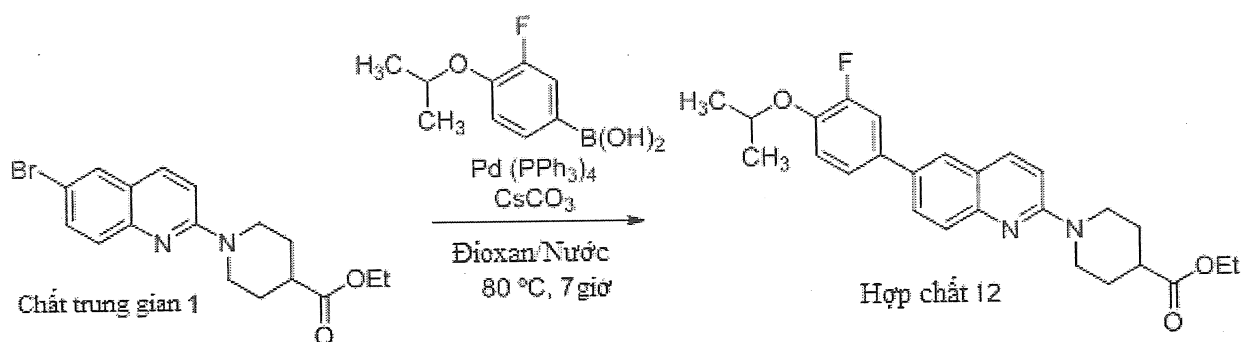


Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (4ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 8 (Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (275,7mg, 0,73mmol) trong đioxan (4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch

axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 11 là chất rắn có màu trắng (62mg, 24%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,15; MP: 275-280°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,32 (bs, 1H), 8,40-7,91 (m, 4H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,60-7,38 (m, 2H), 7,27-7,17 (m, 1H), 4,48 (dt, $J = 14,0, 4,1$ Hz, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,00 (dd, $J = 12,7, 4,4$ Hz, 2H), 1,72-1,66 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 175,93, 164,20, 162,27, 142,01, 131,45, 131,39, 126,12, 123,05, 122,23, 114,59, 114,53, 113,76, 113,59, 46,08, 40,20, 28,04.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 12 (Etyl 1-(6-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

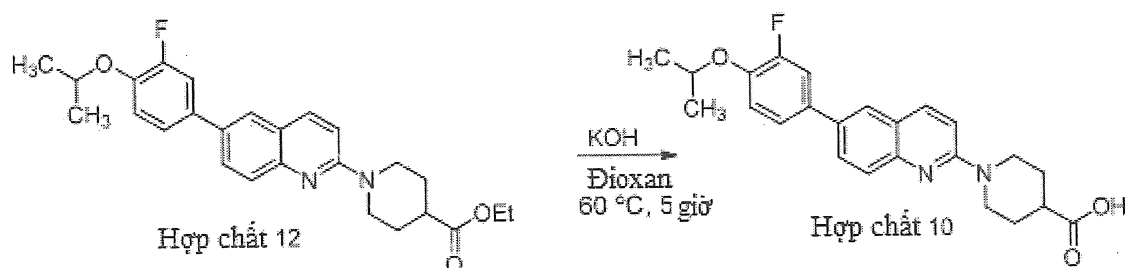


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (528mg, 1,46mmol), axit (3-flo-4-isopropoxyphenyl)boronic (318mg, 1,6mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất 12 là chất rắn có màu trắng (417,3mg, 52%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 437,24; MP: 148-150°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,76-7,70 (m, 3H), 7,41 (dd, $J = 12,6, 2,3$ Hz, 1H), 7,35 (ddd, $J = 8,5, 2,3, 1,1$ Hz, 1H), 7,10-6,98 (m, 2H), 4,59 (hept, $J = 12,2, 6,0$ Hz, 1H), 4,47 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,12 (ddd, $J = 13,8, 11,6, 2,8$ Hz, 2H), 2,59 (tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,08-2,02 (m, 2H), 1,87-1,77 (m, 2H), 1,40

(d, $J = 6,1$ Hz, 6H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 169,99, 152,59, 150,42, 147,98, 142,56, 132,80, 129,94, 128,78, 123,73, 122,28, 119,80, 118,27, 117,67, 113,31, 110,23, 105,49, 67,83, 55,76, 40,10, 36,75, 23,19, 17,38, 9,49.

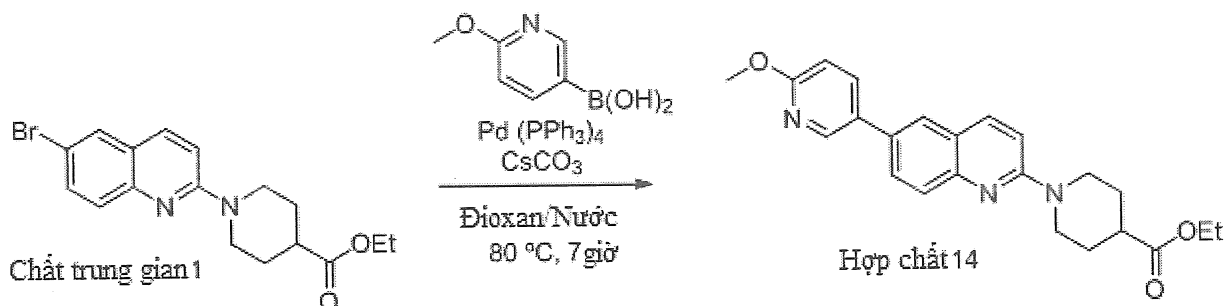
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 10 (Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (4ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 12 (Etyl 1-(6-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (256mg, 0,59mmol) trong đioxan (4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 10 là chất rắn không màu (184mg, 76%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,28; MP: 262-266°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,26 (bs, 1H), 8,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 1H), 7,66-7,56 (m, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 4,67 (m, 1H), 4,67 (hept, $J = 6,0$ Hz, 1H), 4,44 (dt, $J = 13,3, 3,8$ Hz, 2H), 3,08 (ddd, $J = 13,7, 11,5, 2,7$ Hz, 2H), 2,57 (tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 1,93 (dd, $J = 13,5, 3,7$ Hz, 2H), 1,57 (dtd, $J = 13,1, 11,2, 3,9$ Hz, 2H), 1,31 (d, $J = 6,0$ Hz, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 176,31, 157,38, 154,60, 152,18, 147,21, 138,05, 133,61, 132,40, 128,32, 126,88, 124,89, 123,16, 122,82, 117,89, 114,62, 114,43, 111,09, 71,82, 44,57, 40,97, 28,08, 22,30.

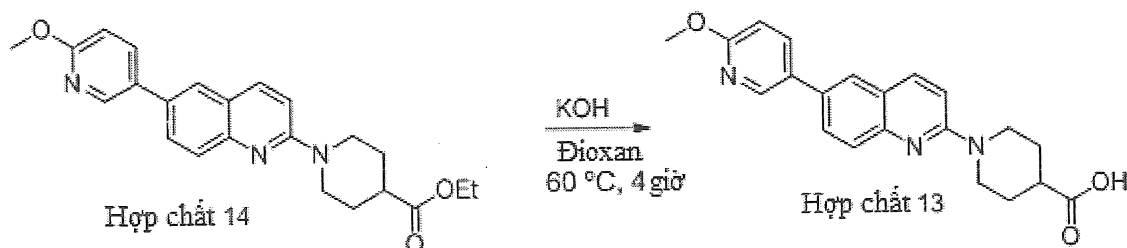
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 14 (Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (95mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,65mmol), axit (6-metoxypyridin-3-yl)boronic (280mg, 1,81mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất 14 là chất rắn có màu trắng (116mg, 18%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 392,30$; MP: $141-144^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,46 (dd, $J = 2,6, 0,7$ Hz, 1H), 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,87 (dd, $J = 8,6, 2,5$ Hz, 1H), 7,79-7,67 (m, 3H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,83 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,48 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,13 (ddd, $J = 13,8, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,87-1,77 (dtd, $J = 13,3, 11,2, 4,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,71, 163,36, 157,34, 147,33, 144,85, 137,48, 137,38, 131,67, 129,93, 128,40, 127,24, 124,53, 123,09, 110,77, 110,29, 60,51, 53,55, 44,84, 41,49, 27,94, 14,24.

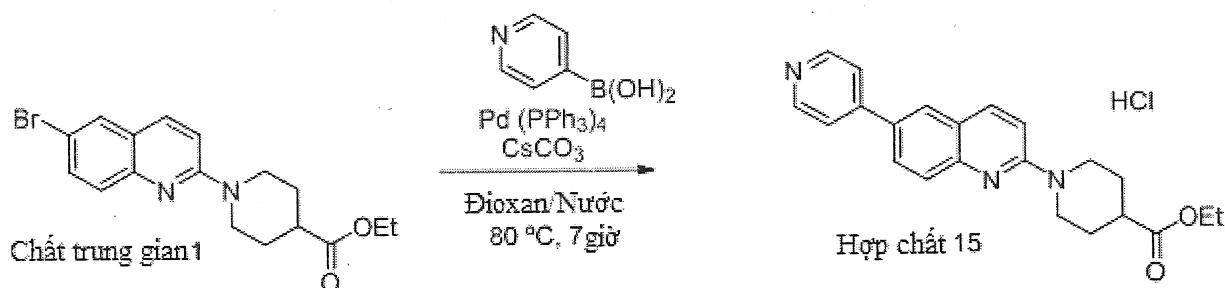
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 13 (Axit 1-(6-(6-Metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 14 (Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (340mg, 0,766mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 13 là chất rắn không màu (79mg, 23%).

HPLC-MS [M+2H]⁺365,21; MP: 221-225°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,99 (bs, 1H), 9,00 (m, 2H), 8,14 (m, 1H), 8,09-8,02 (m, 2H), 7,92-7,85 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 4,45 (dt, *J* = 13,2, 3,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,09 (ddd, *J* = 13,8, 11,5, 2,7 Hz, 2H), 2,56 (ddt, *J* = 11,0, 7,8, 3,9 Hz, 1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,64-1,49 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,31, 167,90, 164,73, 157,52, 157,45, 147,58, 146,54, 137,98, 128,04, 127,73, 127,50, 125,16, 123,19, 111,25, 55,15, 44,49, 40,96, 28,11.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 15 (Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua) như sau:

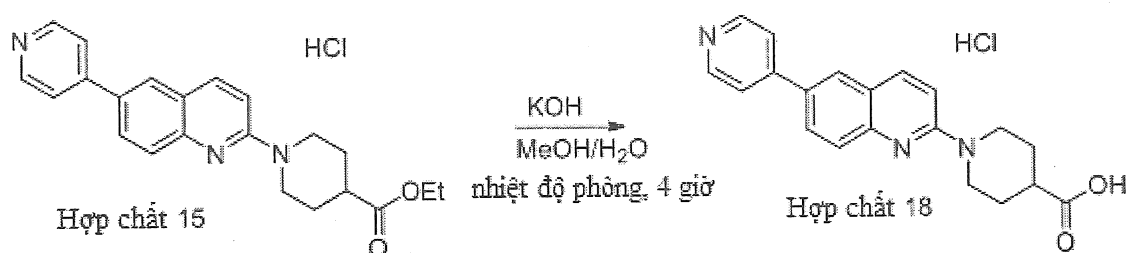


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (92mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian axit 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,65mmol), pyridin-4-ylboronic (230mg, 1,81mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1-1:2). Thu lấy các phân đoạn chứa sản phẩm và làm bay hơi dung môi này. Hòa tan cặn thu được trong AcOEt và bổ sung từng giọt dung dịch axit hydrocloric 2N trong diEtyl ete (3 đương lượng) ở 0°C. Lọc kết tủa và

sấy khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất danh định 15 là chất rắn không màu (181mg, 28%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 362,24; MP: 249-263°C ; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,06-8,99 (m, 2H), 8,77-8,68 (m, 2H), 8,54-8,48 (m, 2H), 8,48-8,37 (m, 2H), 7,71 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,72-4,54 (m, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59 (ddd, $J = 14,1, 11,3, 2,8$ Hz, 2H), 2,85 (tt, $J = 10,8, 4,3$ Hz, 1H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,83-1,73 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 173,93, 154,53, 152,20, 142,63, 142,41, 139,93, 131,36, 130,50, 128,98, 124,13, 121,55, 120,05, 114,38, 60,64, 47,48, 39,55, 28,06, 14,55.

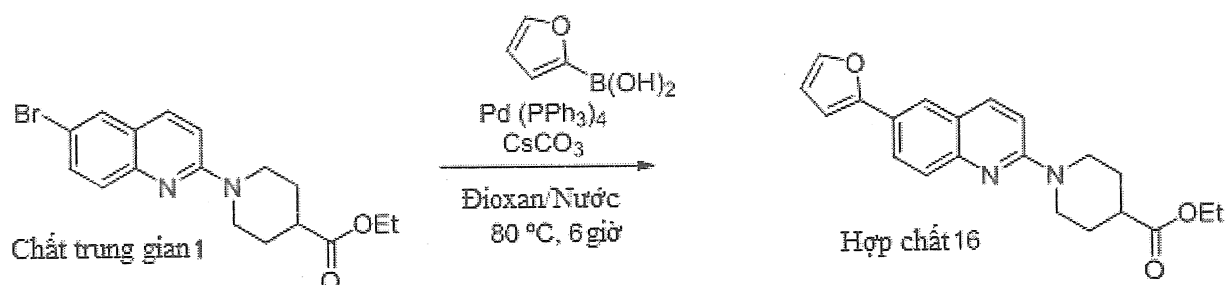
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 18 (Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:



Bổ sung kali hydroxit (140mg, 2,5mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 15 (Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua) (190mg, 0,5mmol) in dung dịch MeOH/nước (4:2) (3ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 4,5 giờ. Làm bay hơi dung môi hữu cơ này và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng axit hydrocloric (37%) đến độ pH=1. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng hỗn hợp chứa DCM/Isop (7:3), lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 18 là chất rắn có màu vàng (140mg, 75%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 334,15; MP: 293-297°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,05-8,96 (m, 2H), 8,68 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,56 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,51-8,34 (m, 4H), 7,68 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,64-4,56 (m, 2H), 3,54 (ddd, $J = 13,8, 11,0, 2,7$ Hz, 2H), 2,75 (tt, $J = 10,6, 4,2$ Hz, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175,64, 153,97, 153,40, 152,85, 143,08, 142,22, 131,01, 130,37, 128,82, 123,83, 121,70, 114,01, 47,14, 39,66, 28,13.

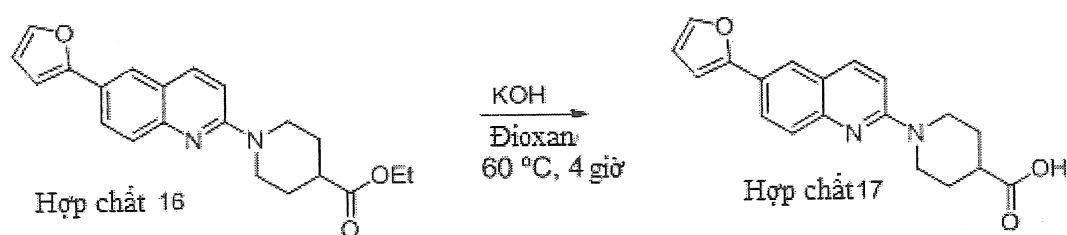
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 16 (Etyl 1-(6-(furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian axit 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), furan-2-ylboronic(204mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất 16 là chất rắn có màu vàng (123mg, 21%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 351,17; MP: $202-204^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,03 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,10 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 1,9$ Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 6,74 (d, $J = 3,3$ Hz, 1H), 6,53-6,47 (m, 1H), 4,69-4,50 (bs, 2H), 4,15 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,69 (m, 2H), 2,73 (tt, $J = 9,5, 4,4$ Hz, 1H), 2,21-2,16 (m, 2H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,25 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173,42, 152,08, 150,99, 143,12, 142,91, 129,09, 128,44, 121,41, 121,10, 120,58, 112,07, 111,15, 106,59, 60,99, 47,99, 39,66, 27,87, 14,17.

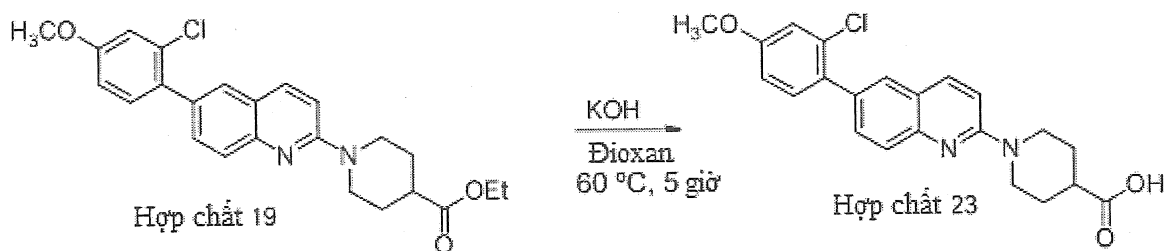
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 17 (Axit 1-(6-(Furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 16 (Etyl 1-(6-(furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (450mg,

Hz, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,74, 159,21, 157,48, 147,15, 137,52, 133,16, 133,11, 132,83, 132,04, 131,39, 127,71, 126,03, 122,51, 115,10, 113,09, 110,05, 60,49, 55,60, 44,91, 41,54, 27,92, 14,24.

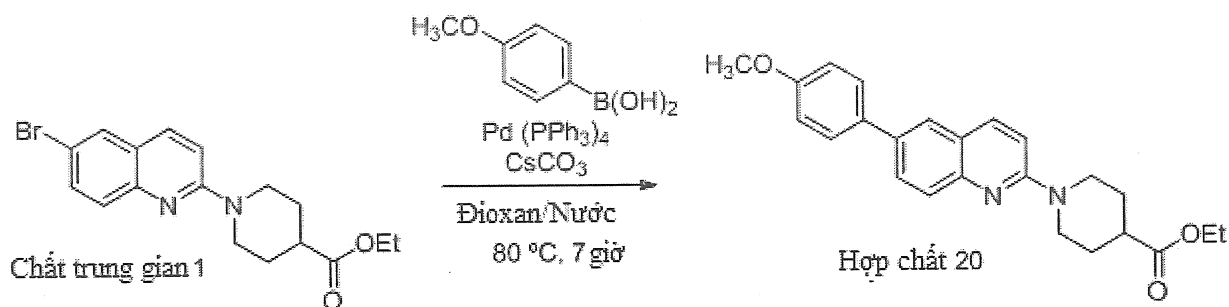
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 23 (Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 19 (Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (278mg, 0,65mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 23 là chất rắn có màu trắng (204mg, 79%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+ 397,17$; MP: 190-195°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,77-7,69 (m, 1H), 7,65-7,58 (m, 2H), 7,33 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 6,93-6,82 (m, 1H), 4,47 (dt, $J = 13,6, 4,0$ Hz, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,16 (ddd, $J = 13,8, 11,3, 2,9$ Hz, 2H), 2,65 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,09-2,02 (m, 2H), 1,91-1,79 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 180,47, 177,05, 159,23, 157,38, 146,91, 133,27, 132,77, 132,03, 131,51, 127,73, 125,86, 122,53, 115,11, 113,10, 110,11, 55,60, 44,90, 41,15, 27,66.

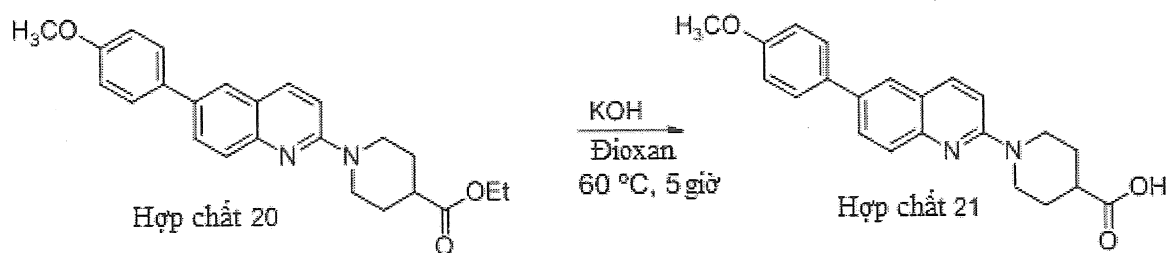
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 20 (Etyl 1-(6-(4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (4-metoxypheyl)boronic (280mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cạn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất danh định 20 là chất rắn không màu (269mg, 41%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,19; MP: $176-179^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81-7,70 (m, 3H), 7,65-7,57 (m, 2H), 7,05-6,96 (m, 3H), 4,47 (dt, $J = 13,5, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,86 (s, 3H), 3,18-3,06 (m, 2H), 2,59 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,10-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,76, 158,90, 157,26, 147,06, 137,51, 134,69, 133,54, 128,77, 128,02, 126,93, 124,35, 123,11, 114,24, 110,14, 60,49, 55,37, 44,90, 41,53, 27,95, 14,24.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 21 (Axit 1-(6-(4-Metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic như sau:

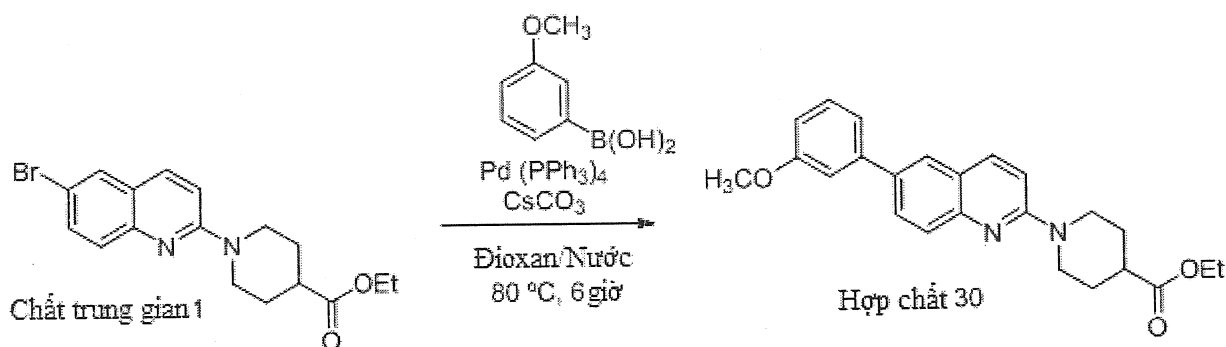


Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (3ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 20 (Etyl 1-(6-(4-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (167mg, 0,43mmol) trong đioxan (3ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong

thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 21 là chất rắn có màu vàng nhạt (106mg, 68%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,18; MP: not aplicable (oil); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,23 (bs, 1H), 8,09 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,95 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,73-7,66 (m, 2H), 7,63 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H) 7,29 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 7,08-6,99 (m, 2H), 4,43 (dt, $J = 13,3, 3,8$ Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,16-3,05 (m, 2H), 2,57 (tt, $J = 10,9, 3,9$ Hz, 1H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 176,20, 159,18, 156,20, 145,60, 138,42, 134,05, 132,71, 128,69, 128,03, 124,53, 123,16, 114,92, 111,17, 55,67, 44,81, 40,89, 28,07.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 30 (Etyl 1-(6-(3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

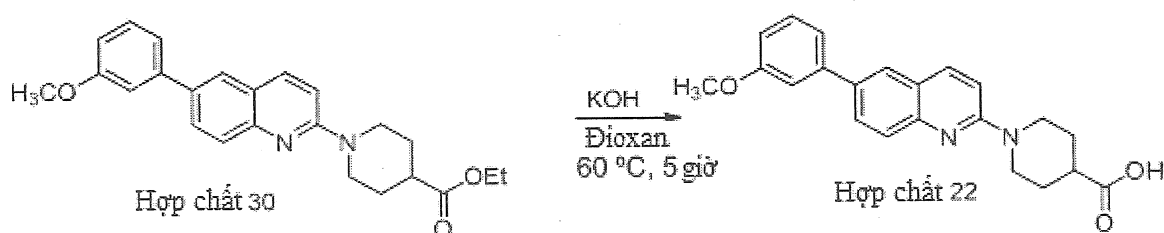


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (3-metoxyphenyl)boronic (280mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cạn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc2:1) để thu được hợp chất 30 là chất rắn có màu trắng (313mg, 48%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 391,22; MP: $104-107^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,88-7,66 (m, 3H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,27-7,20 (m, 2H), 7,02 (d,

$J = 9,2$ Hz, 1H), 6,96-6,81 (m, 1H), 4,48 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,89 (s, 3H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,68-2,53 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,5, 3,7$ Hz, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,74, 160,00, 157,37, 147,51, 142,48, 137,64, 134,84, 129,76, 128,96, 126,95, 125,13, 122,99, 119,57, 112,71, 112,38, 110,16, 60,50, 55,34, 51,78, 44,86, 41,52, 27,93.

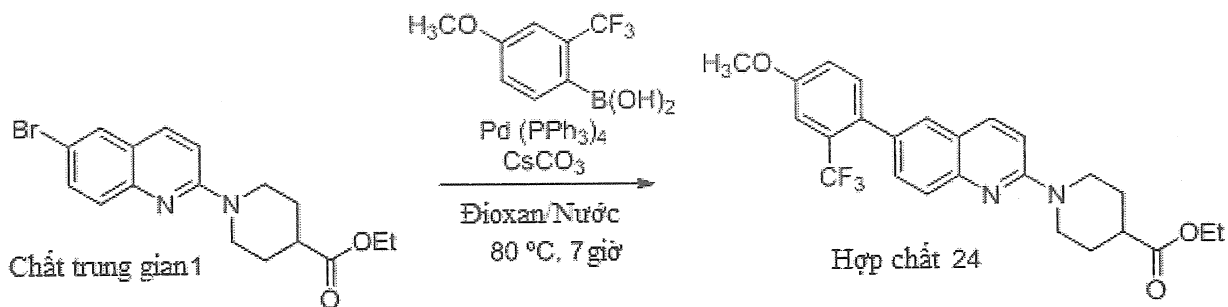
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 22 (Axit 1-(6-(3-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (3ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 30 (Etyl 1-(6-(3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (163mg, 0,42mmol) trong đioxan (3ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 22 là chất rắn có màu trắng (134mg, 88%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 363,18; MP: 200-205°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,21 (bs, 1H), 8,12 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 8,07-8,01 (m, 1H), 7,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 3H), 6,97-6,89 (m, 1H), 4,44 (dt, $J = 13,3, 3,8$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,20-3,05 (m, 2H), 2,64-2,53 (m, 1H), 1,94 (dd, $J = 13,6, 3,7$ Hz, 2H), 1,66-1,51 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176,17, 160,34, 157,20, 145,40, 141,76, 138,60, 134,19, 130,43, 129,03, 125,50, 123,00, 119,34, 113,23, 112,49, 111,25, 55,65, 44,87, 40,84, 28,09.

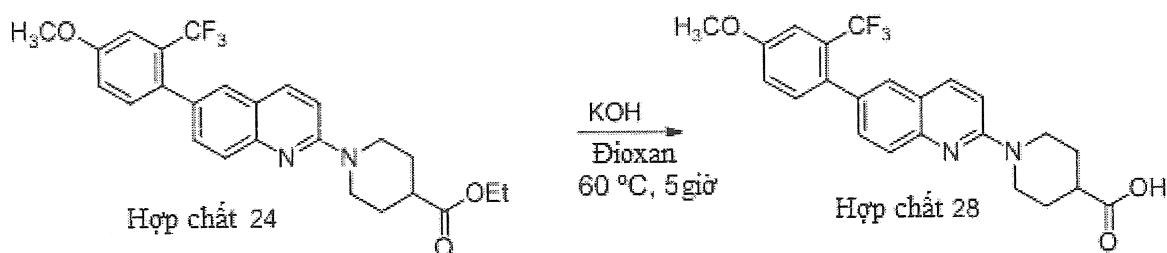
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 24 (Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (4-metoxi-2-(triflometyl)phenyl)boronic (402mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 24 là chất rắn có màu trắng (245mg, 30%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 459,19; MP: $134-137^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,86-7,83 (m, 1H), 7,80-7,72 (m, 1H), 7,59 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,43-7,32 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 1H), 4,42 (dt, $J = 13,8, 4,2$ Hz, 2H), 4,21 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,66 (ddd, $J = 14,0, 11,0, 3,1$ Hz, 2H), 2,90 (tt, $J = 10,3, 4,4$ Hz, 1H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 173,84, 159,52, 151,72, 143,17, 137,33, 136,02, 134,05, 133,39, 131,04, 128,58, 125,29, 122,57, 120,64, 116,77, 116,58, 112,31, 111,78, 60,58, 54,86, 46,29, 39,39, 27,34, 13,09.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 28 (Axit 1-(6-(4-Metoxi-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:

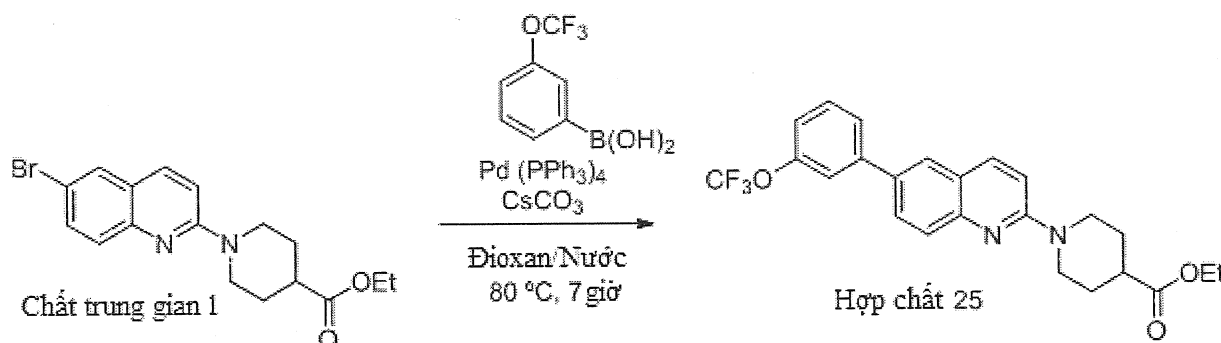


Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (3ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 24 (Etyl 1-(6-(4-metoxi-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua) (163mg, 0,35mmol) trong đioxan (3ml). Khuấy hỗn hợp

này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, sau đó được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 28 là chất rắn có màu vàng nhạt (72mg, 48%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 431,16; MP: 215-217°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,24 (bs, 1H), 8,15 (bs, 1H), 7,73-7,63 (m, 2H), 7,54-7,56 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,36-7,25 (m, 2H), 4,45 (dt, *J* = 13,7, 3,9 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,26-3,13 (m, 2H), 2,68-2,55 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 176,15, 158,93, 134,33, 132,77, 128,61, 128,38, 128,05, 127,65, 125,47, 123,29, 121,94, 117,92, 112,09, 112,04, 56,16, 45,30, 40,65, 28,04.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 25 (Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

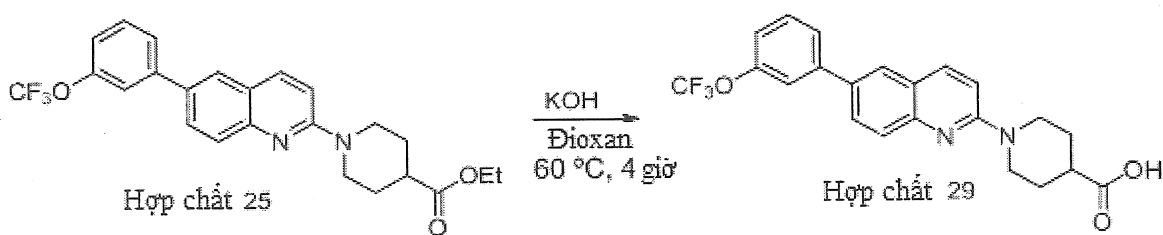


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (103mg, 0,09mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (650mg, 1,79mmol), axit (3-(triflometoxy)phenyl)boronic (375mg, 1,97mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 25 là chất rắn không màu (402mg, 25%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 445,18; MP: 128-129°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,92 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,79-7,73 (m, 3H), 7,72-7,63 (m, 2H), 7,34-7,25 (m, 2H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,49 (dt, *J* = 13,5, 4,0 Hz, 2H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,14 (ddd, *J*

= 13,8, 11,4, 2,8 Hz, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,05 (dt, $J = 12,3, 3,8$ Hz, 2H), 1,82 (dtd, $J = 13,3, 11,2, 4,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,70, 157,40, 148,36, 139,75, 137,60, 133,53, 128,69, 128,26, 127,13, 125,18, 122,97, 121,82, 121,28, 119,26, 110,30, 60,52, 44,82, 41,48, 27,94, 14,24.

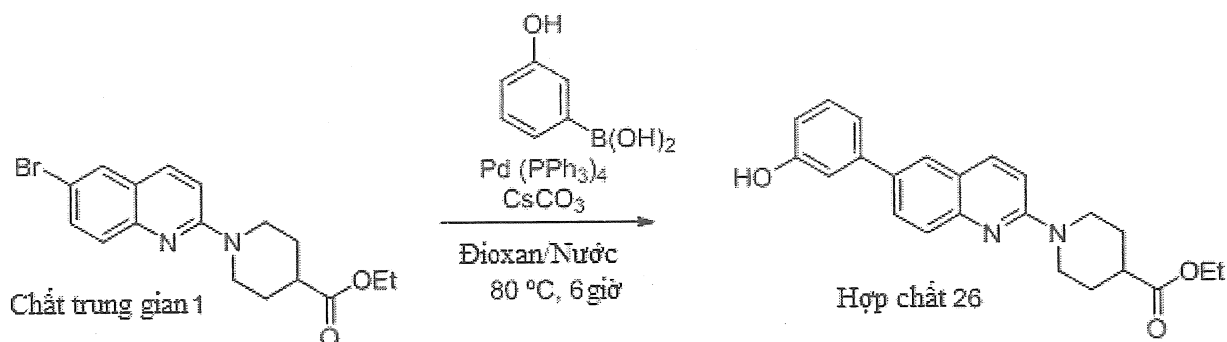
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 29 (Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 25 (Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (208mg, 0,47mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% ở 0 °C. Sản phẩm này được kết tủa và hợp chất 29 được tách là chất rắn không màu (187mg, 100%). Sản phẩm được kết tủa và Hợp chất 29 được phân lập dưới dạng chất rắn không màu (187mg, 100%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 417,16; MP: 261-264°C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,43 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 8,34-8,30 (m, 1H), 8,26 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 8,19-8,12 (m, 1H), 7,85 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70-7,61 (m, 2H), 7,43 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 4,51-4,44 (m, 2H), 3,59-3,49 (m, 2H), 2,74 (tt, $J = 10,5, 2,9$ Hz, 1H), 2,06 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175,64, 149,54, 142,75, 141,40, 134,96, 131,55, 131,14, 126,57, 126,27, 121,64, 120,61, 119,71, 119,58, 113,53, 46,88, 40,11, 27,98.

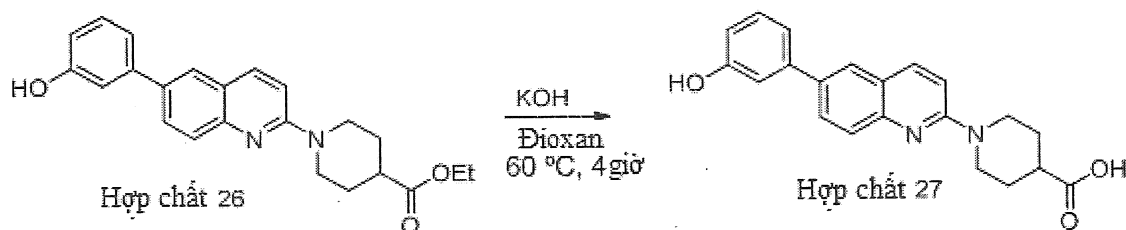
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 26 (Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian axit 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), (3-hydroxyphenyl)boronic (252mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất 26 là chất rắn có màu trắng (486mg, 78%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,25; MP: $153\text{--}155^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 9,51 (s, 1H), 8,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,94 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,82–7,75 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,29–7,25 (m, 1H), 7,20–7,07 (m, 2H), 6,80–6,72 (m, 1H), 4,44 (dt, $J = 13,2, 3,8$ Hz, 2H), 4,08 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16–3,04 (m, 2H), 2,67 (ddt, $J = 11,1, 7,1, 4,0$ Hz, 1H), 1,98–1,88 (m, 2H), 1,66–1,51 (m, 2H), 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 174,57, 158,89, 158,31, 141,74, 134,20, 130,38, 128,71, 125,22, 123,13, 117,74, 114,52, 113,75, 111,11, 106,63, 102,92, 60,39, 44,54, 40,93, 27,97, 14,56.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 27 (Axit 1-(6-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic như sau:

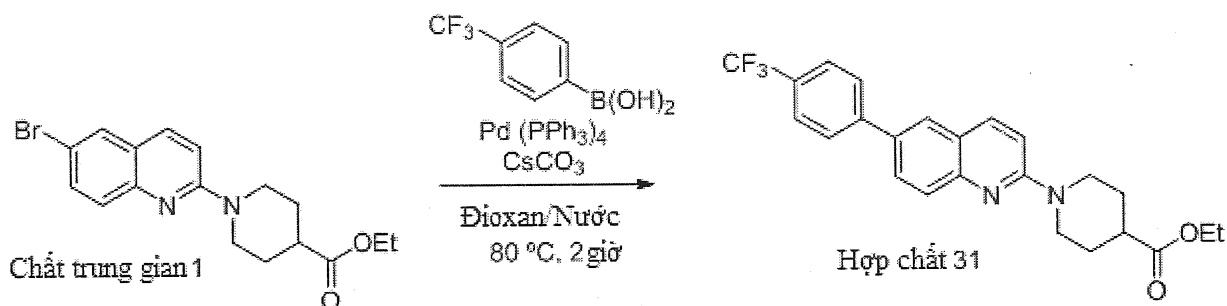


Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 26 (Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat)

(281mg, 0,75mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng axit axetic để tạo ra huyền phù. Sản phẩm được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 27 được tách là chất rắn có màu vàng nhạt (250mg, 96%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 349,14; MP: 316-319°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,90 (bs, 1H), 9,70 (bs, 1H), 8,43 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 8,30 (bs, 1H), 8,18-8,13 (m, 1H), 8,02 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,61 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 2H), 6,83 (d, $J = 8,0$, 1H), 4,58-4,45 (m, 2H), 3,56-3,50 (m, 2H), 2,73 (tt, $J = 10,7$, 4,1 Hz, 1H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 175,64, 158,51, 152,30, 140,39, 137,20, 131,21, 130,55, 125,95, 121,65, 117,87, 115,38, 114,01, 113,27, 47,11, 39,04, 28,05.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 31 (Etyl 1-(6-(4-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

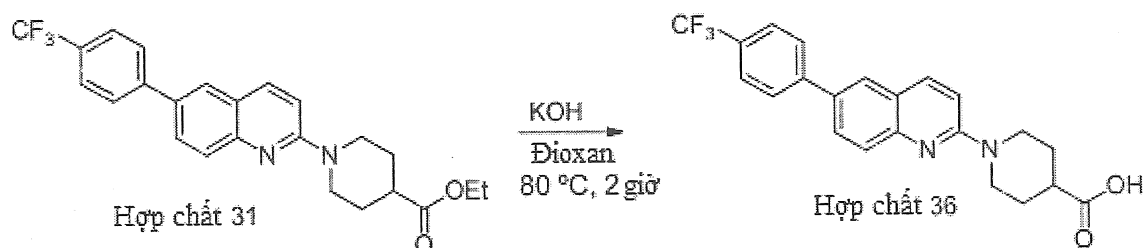


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (75mg, 0,05mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (500mg, 1,3mmol), axit 4-(triflometyl)phenylboronic (280mg, 1,5mmol) và xezi carbonat (2,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (13ml) và nước (2,1ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc8:1-2:1) để thu được hợp chất 31 là chất rắn có màu trắng (380mg, 70%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 429,22; MP: 175-177°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,84-7,73 (m, 5H), 7,72-7,68 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,7$, 3,9 Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,61 (tt, J

= 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,06 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 1,82 (dtd, $J = 13,3, 11,2, 4,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,69, 157,51, 147,88, 144,46, 137,66, 133,30, 129,02, 128,70, 128,62, 127,24, 127,17, 125,69, 125,56, 122,96, 110,34, 60,53, 44,77, 41,47, 27,94, 14,24.

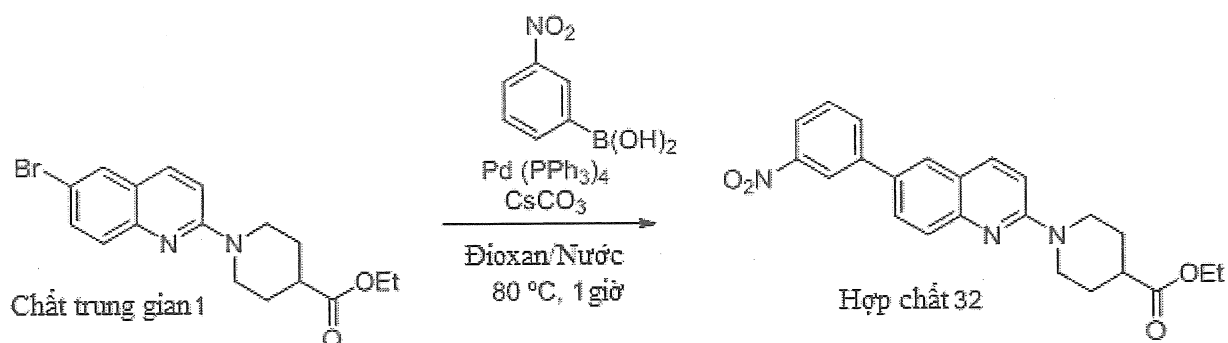
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 36 (Axit 1-(6-(4-(Triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 31 (Etyl 1-(6-(4-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (210mg, 0,4mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng hỗn hợp chứa DCM/Isop (7:3), lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 36 là chất rắn không màu (100mg, 60%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 401,19; MP: 278-281°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,54 (bs, 1H), 8,55-8,39 (m, 2H), 8,36-8,31 (m, 1H), 8,21-8,12 (m, 1H), 8,01 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H), 7,66 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,62-4,43 (m, 2H), 3,56-3,48 (m, 2H), 2,75 (tt, $J = 10,6, 4,1$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,7, 3,9$ Hz, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H; ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175,54, 152,60, 143,09, 142,77, 139,00, 135,98, 135,19, 131,18, 128,75, 128,40, 127,93, 126,77, 126,36, 121,72, 113,52, 47,21, 39,60, 28,06.

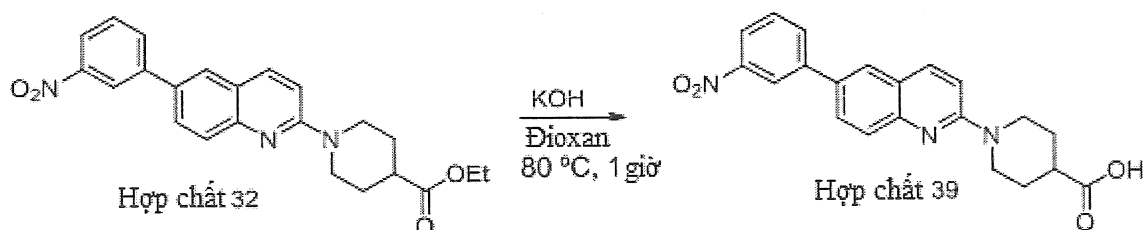
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 32 (Etyl 1-(6-(3-nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (75mg, 0,06mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (500mg, 1,3mmol), axit (3-nitrophenyl)boronic (230mg, 1,4mmol) và xezi carbonat (2,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (13ml) và nước (2,1ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất 32 là chất rắn có màu vàng (330mg, 52%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 406,25; MP: 134-137°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,56-8,50 (m, 1H), 8,21-8,14 (m, 1H), 8,02-7,96 (m, 1H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,88-7,72 (m, 3H), 7,66-7,57 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (ddd, $J = 13,9, 11,6, 2,9$ Hz, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,06 (dd, $J = 14,0, 3,3$ Hz, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,68, 157,57, 148,79, 148,02, 142,65, 137,68, 132,79, 132,15, 129,69, 128,32, 127,41, 125,58, 122,98, 121,68, 121,56, 110,48, 60,55, 44,73, 41,45, 27,94, 14,24.

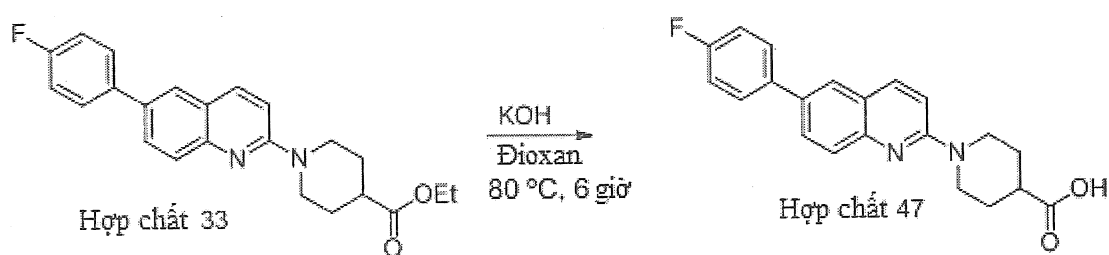
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 39 (Axit 1-(6-(3-Nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (3,8ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 32 (Etyl 1-(6-(3-nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat)

= 13,9, 11,6, 2,9 Hz, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,73, 163,47, 157,36, 147,33, 137,55, 137,08, 134,02, 128,77, 128,56, 128,48, 127,05, 124,91, 123,01, 115,72, 115,51, 110,25, 60,51, 44,84, 41,50, 27,94, 14,24.

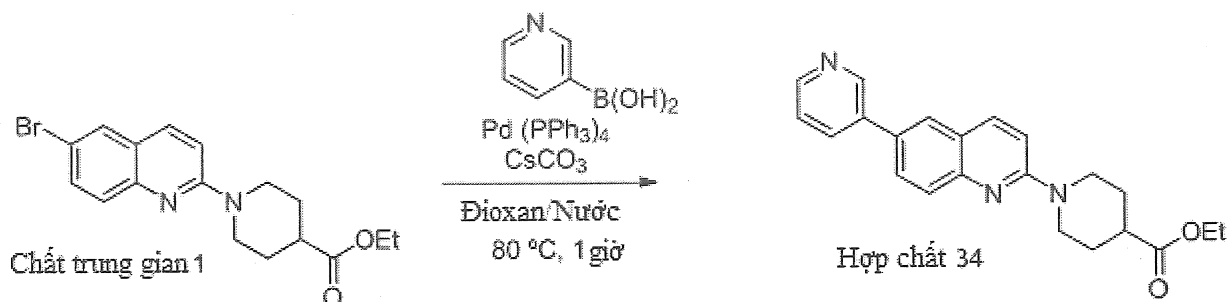
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 47 (Axit 1-(6-(4-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



Bổ sung dung dịch nước chứa kali hydroxit (11ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 33 (Etyl 1-(6-(4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (350mg, 0,9mmol) trong đioxan (11ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Tách lấy hợp chất 47, là chất rắn có màu vàng (360mg, 95%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 351,20; MP: 304-308°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,67 (bs, 1H), 8,57-8,39 (m, 2H), 8,22 (bs, 1H), 8,09 (dd, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,88-7,77 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 7,41-7,30 (m, 2H), 4,66-4,51 (m, 2H), 3,60-3,51 (m, 2H), 2,75 (tt, $J = 10,7, 4,2$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 13,8, 3,8$ Hz, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175,61, 163,76, 161,32, 135,53, 131,16, 129,26, 129,17, 126,03, 121,65, 116,51, 116,30, 113,43, 47,21, 39,66, 28,06.

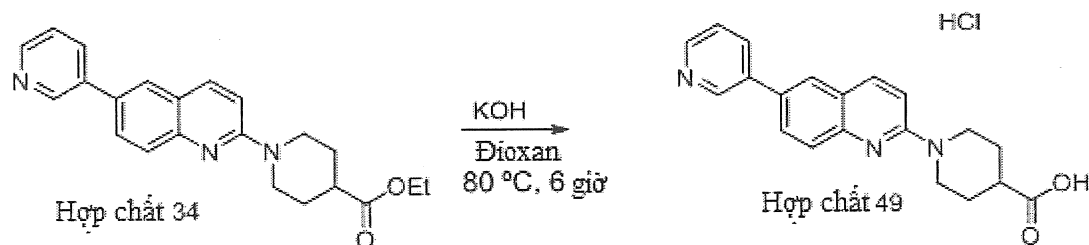
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 34 (Etyl 1-(6-(pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (75mg, 0,06mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (500mg, 1,3mmol), axit pyridin-3-ylboronic (180mg, 1,5mmol) và xezi carbonat (2,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (13ml) và nước (2,1ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 1 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc1:2) để thu được hợp chất 34 là chất rắn có màu trắng (240mg, 46%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,25; MP: $106-109^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,93 (dd, $J = 2,4, 0,9$ Hz, 1H), 8,57 (dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 2H), 7,82-7,72 (m, 3H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,3, 3,6$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,20-3,08 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,78 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,68, 157,48, 148,25, 148,05, 147,79, 137,59, 136,44, 134,13, 131,42, 128,47, 127,40, 125,37, 123,54, 123,04, 110,36, 60,52, 44,76, 41,47, 27,94, 14,24.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 49 (Axit 1-(6-(Pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:

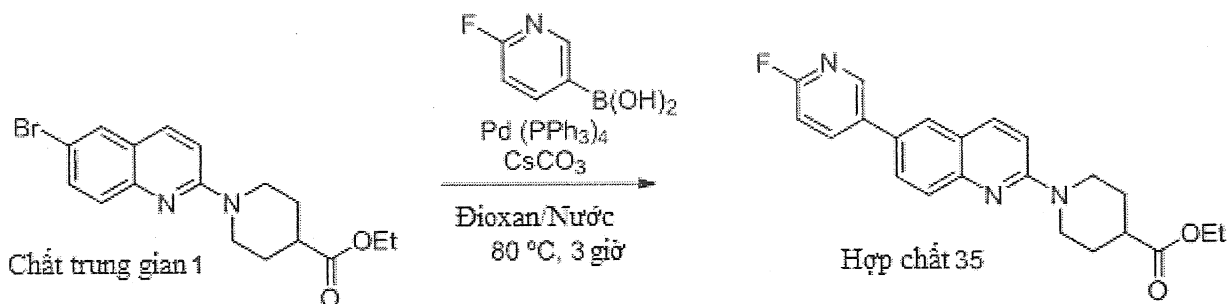


Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (6,3ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 34 (Etyl 1-(6-(pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (200mg, 0,766mmol) trong đioxan (6,3ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 6 giờ.

Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 49 được tách là chất rắn có màu vàng (160mg, 96%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 334,15; MP: 309-313°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,31 (bs, 1H), 8,93-8,81 (m, 2H), 8,63 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,49 (bs, 1H), 8,42 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,31-8,19 (m, 1H), 8,11-7,99 (m, 1H), 7,69 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,65-4,55 (m, 2H), 3,57 (ddd, $J = 14,0, 11,3, 2,8$ Hz, 2H), 2,76 (tt, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,8, 3,8$ Hz, 2H), 1,84-1,70 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175,59, 152,01, 142,62, 141,77, 141,65, 137,24, 131,18, 131,01, 127,47, 127,16, 121,56, 119,86, 114,04, 47,39, 40,38, 28,10.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 35 (Etyl 1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

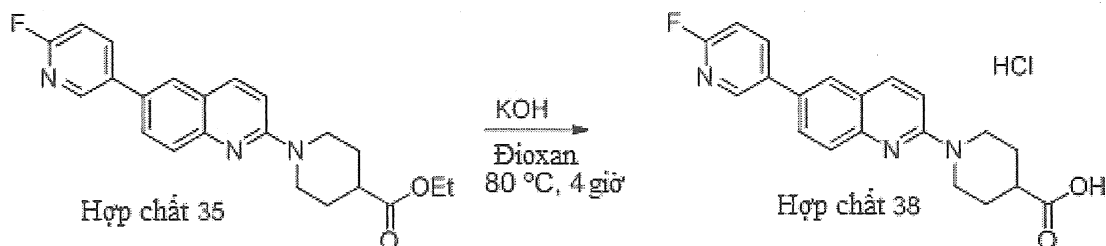


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (75mg, 0,06mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (500mg, 1,3mmol), axit (6-flopyridin-3-yl)boronic (211mg, 1,5mmol) và xezi carbonat (2,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (13ml) và nước (2,1ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 3 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc2:1) để thu được hợp chất 35 là chất rắn có màu trắng (270mg, 53%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 380,24; MP: 108-110°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,49 (m, 1H), 8,09-7,99 (m, 1H), 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81-7,66 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,49 (dt, $J = 13,5, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,14 (ddd, $J = 13,8, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,74 (m,

2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,69, 164,05, 157,50, 147,73, 145,67, 139,60, 137,55, 134,73, 130,28, 128,35, 127,42, 125,28, 123,01, 110,48, 109,61, 60,55, 44,76, 41,45, 27,93, 14,23.

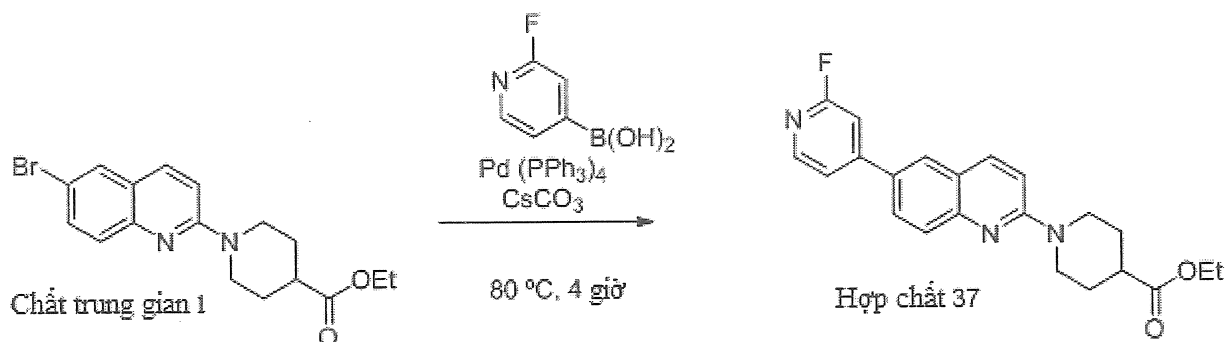
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 38 (1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic axit hydroclorua) như sau:



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (3,8ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 35 (Etyl 1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (150mg, 0,3mmol) trong đioxan (3,8ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C . Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C . Hợp chất 38 được tách là chất rắn có màu trắng (116mg, 100%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 352,16; MP: $271-274^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,68 (bs, 1H), 12,41 (bs, 1H), 8,66 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 8,63-8,44 (m, 1H), 8,45-8,35 (m, 2H), 8,33-8,28 (m, 1H), 8,18-8,05 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 4,78-4,47 (m, 2H), 3,60-3,49 (m, 2H), 2,75 (tt, $J = 10,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 13,8, 3,9$ Hz, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175,61, 164,34, 161,99, 146,04, 145,89, 140,83, 133,26, 132,62, 131,12, 126,49, 121,63, 113,65, 110,50, 110,12, 47,21, 39,45, 28,06.

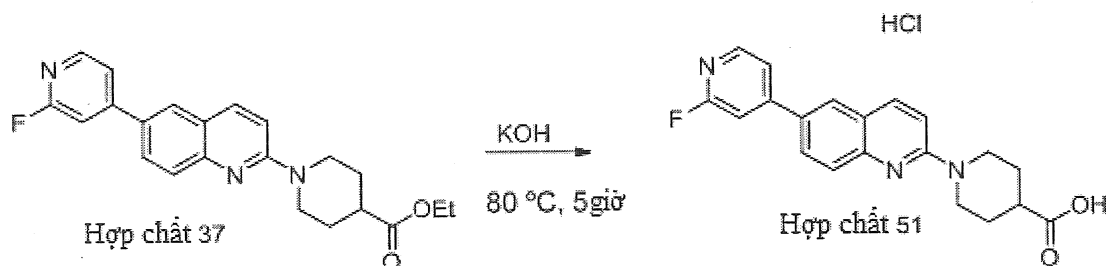
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 37 (Etyl 1-(6-(2-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (75mg, 0,06mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (500mg, 1,3mmol), axit (2-flopyridin-4-yl)boronic (211mg, 1,5mmol) và xezi carbonat (2,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (13ml) và nước (2,1ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất 37 là chất rắn có màu trắng (150mg, 23%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380,23; MP: $120-121^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,25 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 7,88-7,85 (m, 1H), 7,81-7,74 (m, 2H), 7,48 (dt, $J = 5,3, 1,7$ Hz, 1H), 7,20 (bs, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 13,9, 4,0$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,05 (dq, $J = 12,3, 3,6$ Hz, 2H), 1,81 (dtd, $J = 13,4, 11,2, 4,0$ Hz, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,61, 165,84, 157,68, 153,73, 148,79, 147,96, 137,78, 130,25, 127,83, 127,48, 125,91, 122,79, 119,15, 110,48, 106,36, 60,55, 44,63, 41,41, 27,94, 14,23.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 51 (Axit 1-(6-(2-Flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:

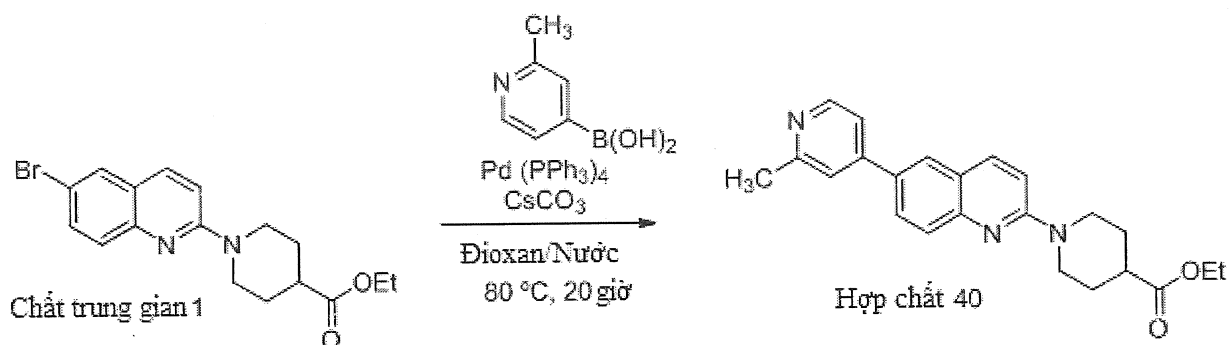


Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (15,7ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 37 (Etyl 1-(6-(2-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat)

(500mg, 1,3mmol) trong đioxan (15,7ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 51 được tách là chất rắn có màu trắng (509mg, 100%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 352,13; MP: 326-330°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 13,78 (bs, 1H), 12,39 (bs, 1H), 8,64-8,44 (m, 2H), 8,45-8,33 (m, 2H), 8,29-8,19 (m, 1H), 7,85-7,78 (m, 1H), 7,70-7,59 (m, 2H), 4,69-4,47 (m, 2H), 3,59-3,51 (m, 2H), 2,75 (tt, $J = 10,7, 4,3$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 13,8, 4,0$ Hz, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175,63, 165,78, 163,45, 152,18, 148,87, 148,71, 130,74, 127,34, 121,59, 119,88, 113,77, 107,09, 106,70, 47,16, 39,76, 32,58, 28,08.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 40 (Etyl 1-(6-(2-methylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

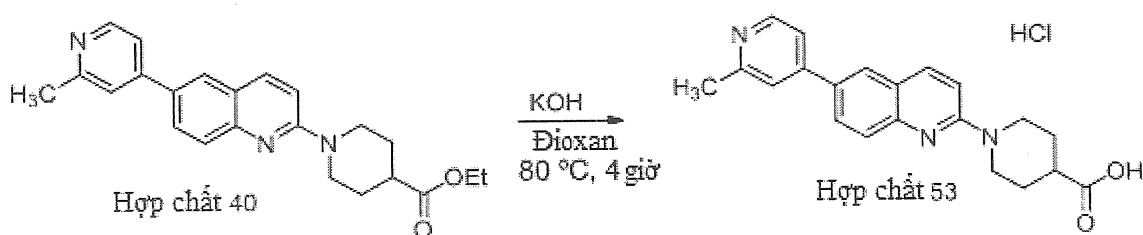


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (100mg, 0,09mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (700mg, 1,9mmol), axit (2-methylpyridin-4-yl)boronic (290mg, 2,1mmol) và xezi carbonat (3,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (18ml) và nước (3ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 20 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cạn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc1:2) để thu được hợp chất 40 là chất rắn có màu vàng (160mg, 20%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 376,35; MP: 134-135°C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58-8,50 (m, 1H), 7,93 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8,7, 2,1$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 1H), 7,03 (d, J

= 9,2 Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,6, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,15 (ddd, $J = 13,9, 11,6, 2,9$ Hz, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174,64, 158,62, 157,55, 149,25, 148,63, 148,39, 137,77, 131,66, 128,13, 127,29, 125,64, 122,88, 120,98, 118,65, 110,35, 60,54, 44,72, 41,44, 27,95, 24,46, 14,24.

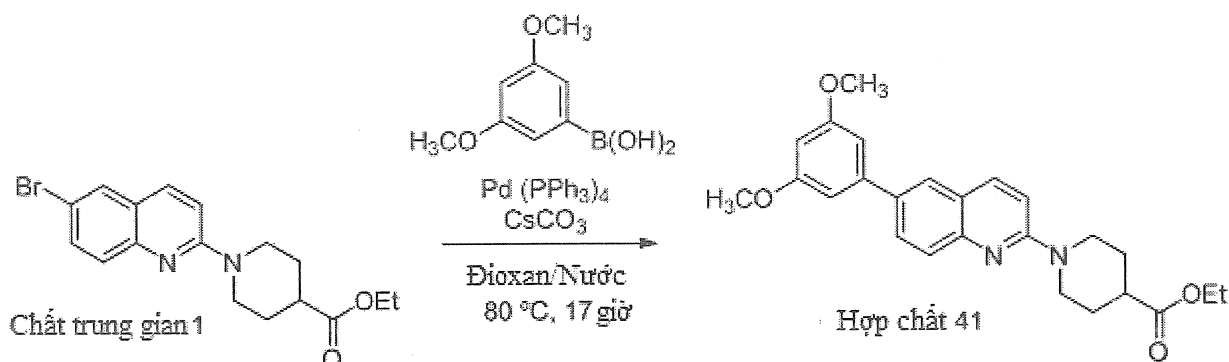
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 53 (Axit 1-(6-(2-Methylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (8,4ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 40 (Etyl 1-(6-(2-methylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (270mg, 0,7mmol) trong đioxan (8,4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 53 được tách là chất rắn có màu vàng (280mg, 100%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 348,16; MP: 340-345°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 12,41 (bs, 1H), 8,87-8,80 (m, 1H), 8,68-8,62 (m, 1H), 8,59-8,31 (m, 4H), 8,32-8,25 (m, 1H), 7,65 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 4,69-4,47 (m, 2H), 3,64-3,54 (m, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,74 (tt, $J = 10,3, 4,1$ Hz, 1H), 2,03 (dd, $J = 13,9, 3,9$ Hz, 2H), 1,83-1,62 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175,75, 154,20, 134,20, 141,50, 141,82, 130,64, 128,78, 124,36, 121,89, 121,21, 113,67, 46,68, 40,54, 28,12, 19,89.

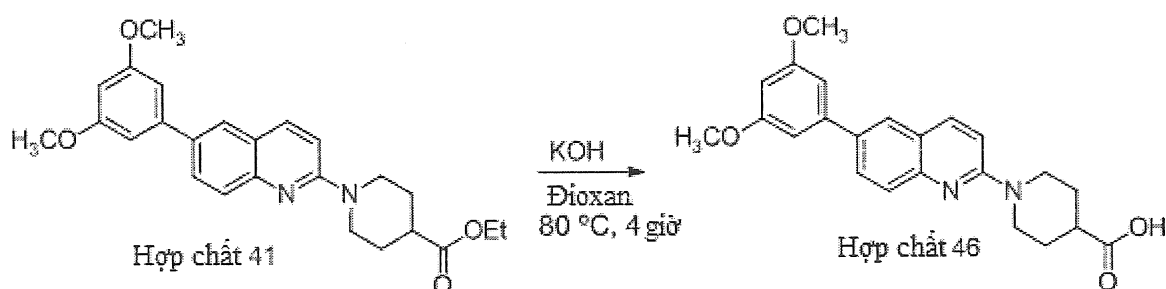
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 41 (Etyl 1-(6-(3, 5-đimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (100mg, 0,09mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (700mg, 1,9mmol), axit (3, 5-đimetoxyphenyl)boronic (380mg, 2,1mmol) và xezi carbonat (3,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (18ml) và nước (3ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 17 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất 41 là chất rắn có màu trắng (520mg, 63%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,30; MP: $85-87^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81-7,71 (m, 3H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,82 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,54-6,43 (m, 1H), 4,48 (dt, $J = 13,5, 4,1$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,87 (s, 6H), 3,21-3,08 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,89-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174,73, 171,56, 161,12, 157,36, 143,17, 137,70, 134,97, 128,99, 126,85, 125,16, 122,92, 110,20, 105,33, 99,07, 60,52, 55,46, 44,90, 41,49, 27,95, 14,25.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 46 (Axit 1-(6-(3, 5-Đimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:

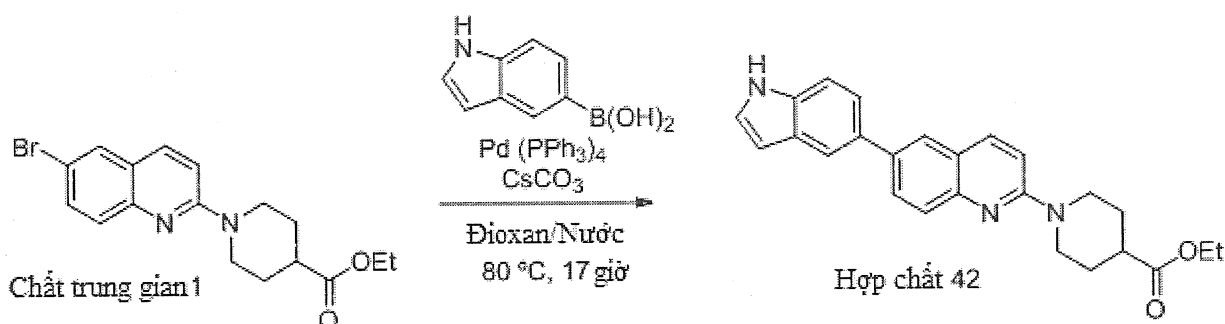


Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 41 (Etyl 1-(6-(3, 5-đimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat)

(200mg, 0,4mmol) trong đioxan (5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 46 được tách là chất rắn không màu (170mg, 100%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 393,25; MP: 248-251°C; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12,49 (bs, 1H), 8,43 (d, $J = 9,7$ Hz, 1H), 8,33-8,24 (m, 2H), 8,16-8,09 (m, 1H), 7,64 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 6,92 (d, $J = 2,2$ Hz, 2H), 6,56 (t, $J = 2,2$ Hz, 1H), 4,53-4,45 (m, 2H), 3,84 (s, 6H), 3,53-3,47 (m, 2H), 2,74 (tt, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 175,65, 161,46, 151,90, 142,98, 141,05, 136,78, 132,49, 131,38, 126,25, 121,54, 113,31, 105,30, 100,16, 55,85, 47,19, 40,36, 28,07.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 42 (Etyl 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

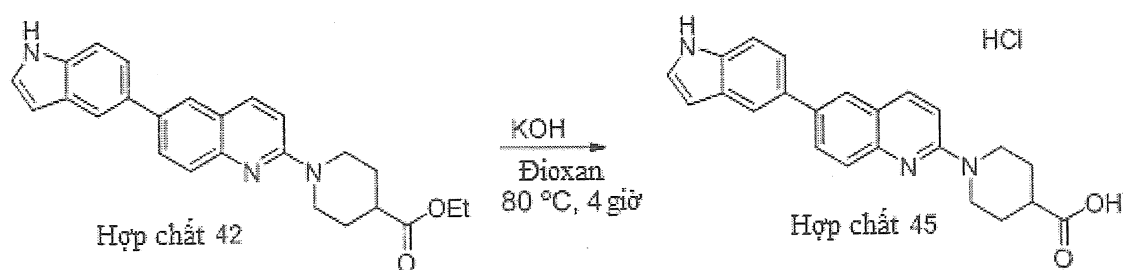


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (100mg, 0,09mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (700mg, 1,9mmol), axit (1H-indol-5-yl)boronic (330mg, 2,1mmol) và xezi carbonat (3,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (18ml) và nước (3ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 17 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 42 là chất rắn có màu xám (470mg, 57%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 400,22; MP: 159-162°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,27 (bs, 1H), 7,96-7,92 (m, 2H), 7,90 (dd, $J = 8,7, 2,2$ Hz, 1H), 7,84 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 7,25-7,23 (m, 1H),

7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,63-6,61 (m, 1H), 4,48 (dt, $J = 13,7, 3,9$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,12 (ddd, $J = 13,3, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 2,59 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,83, 157,25, 146,91, 137,59, 136,52, 135,18, 133,11, 129,60, 128,49, 126,80, 124,89, 124,83, 123,22, 121,87, 119,12, 111,28, 110,10, 102,98, 60,50, 44,98, 41,56, 27,97, 14,25.

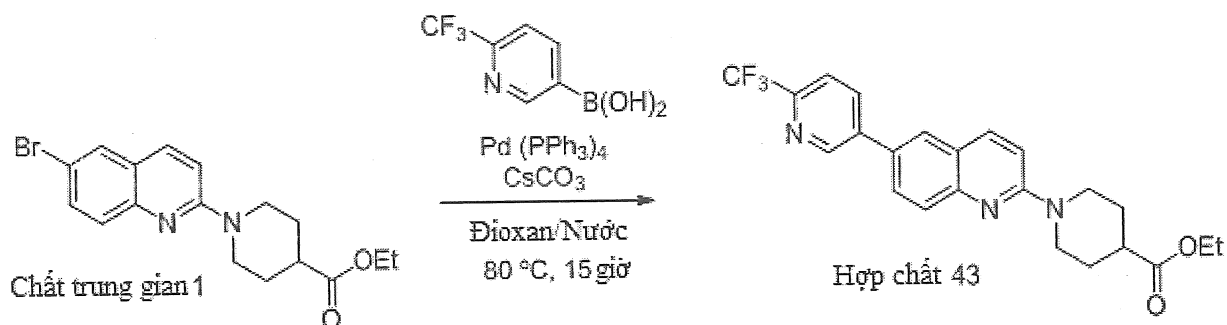
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 45 (Axit 1-(6-(1H-Indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydrochlorua) như sau:



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (6,3ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 42 (Etyl 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (200mg, 0,5mmol) trong đioxan (6,3ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 60°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 45 được tách là chất rắn có màu vàng (185mg, 80%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 372,24; MP: 318-321°C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13,44 (bs, 1H), 12,47 (bs, 1H), 11,30 (s, 1H), 8,50-8,43 (m, 1H), 8,39 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,22 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,18-8,10 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,46-7,37 (m, 1H), 6,55-6,49 (m, 1H), 4,56-4,47 (m, 2H), 3,58-3,48 (m, 2H), 2,75 (tt, $J = 10,5, 4,2$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 175,65, 151,56, 143,08, 138,90, 136,15, 131,53, 130,01, 128,77, 126,81, 125,48, 121,77, 120,68, 118,79, 113,04, 112,52, 102,04, 47,15, 40,36, 28,06.

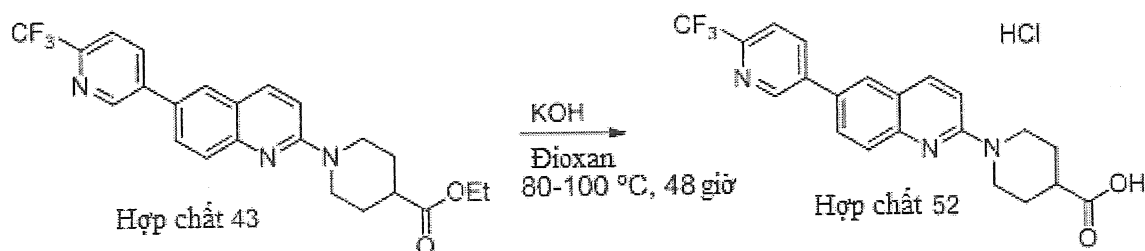
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 43 (Etyl 1-(6-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (100mg, 0,09mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (700mg, 1,9mmol), axit (6-(triflometyl)pyridin-3-yl)boronic (400mg, 2,1mmol) và xezi carbonat (3,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (18ml) và nước (3ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 15 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 43 là chất rắn không màu (230mg, 26%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 430,21; MP: $183-184^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,02 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,14 – 8,07 (m, 1H), 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,85-7,72 (m, 4H), 7,06 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,51 (dt, $J = 13,5, 3,9$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,16 (ddd, $J = 13,8, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 2,62 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,92-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,62, 157,61, 148,29, 146,41, 146,06, 139,29, 137,64, 135,09, 129,72, 128,22, 127,69, 125,93, 123,13, 122,99, 120,43, 110,52, 60,55, 44,67, 41,43, 27,93, 14,23.

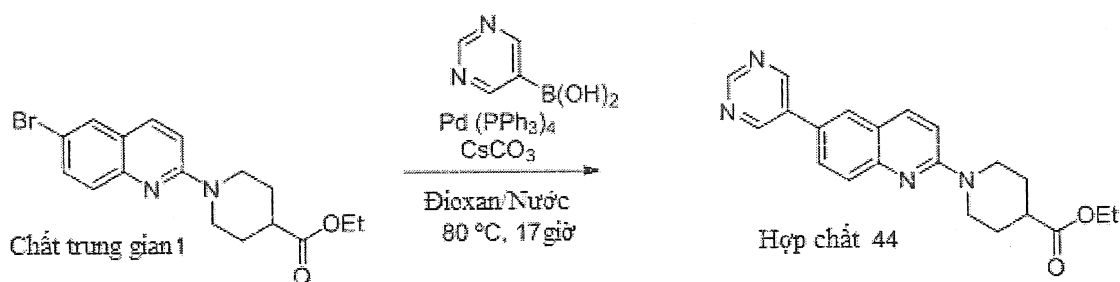
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 52 (Axit 1-(6-(6-(Triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (7,5ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 43 (Etyl 1-(6-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (250mg, 0,5mmol) trong đioxan (7,5ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong 24 giờ. Sau 24 giờ, bổ sung đioxan (7,5ml) sau đó là dung dịch nước chứa kali hydroxit (7,5ml, dung dịch 5N) và hỗn hợp phản ứng được khuấy hồi lưu trong 24h. Làm bay hơi hỗn hợp này và axit hóa cạn thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Không có kết tủa hình thành và dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 52 là chất rắn có màu trắng (120mg, 60%). hỗn hợp phản ứng được phép khuấy hồi lưu trong 24 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp và axit hóa phần dư thu được bằng dung dịch axit clohydric 37%. Không có kết tủa hình thành và dung dịch nước được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và làm bay hơi trong chân không cao để thu được hợp chất 52 là chất rắn có màu trắng (120mg, 60%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 402,15; MP: 303-307°C; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,78 (bs, 1H), 12,43 (bs, 1H), 9,21 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,61-8,48 (m, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,45-8,37 (m, 2H), 8,27-8,19 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 4,61-4,53 (m, 2H), 3,75-3,41 (m, 2H), 2,75 (tt, *J* = 10,5, 4,4 Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,84-1,69 (m, 2H); ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,66, 152,40, 148,62, 145,61, 143,40, 142,70, 137,90, 136,45, 131,98, 131,15, 127,26, 123,31, 121,68, 121,42, 121,43, 113,69, 47,16, 39,64, 28,09.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 44 (Etyl 1-(6-(pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

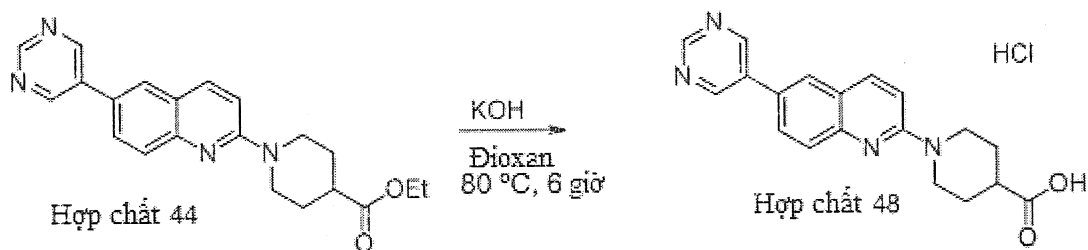


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (92,4mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-

carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit pyrimidin-5-ylboronic (223mg, 1,8mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước (2,5ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 17 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 1:2) để thu được hợp chất 44 là chất rắn không màu (360mg, 60%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 363,22; MP: 128-130°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,18 (s, 1H), 9,03 (s, 2H), 7,94 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,83-7,77 (m, 2H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 13,8, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 174,62, 157,60, 157,00, 154,69, 148,24, 137,55, 134,18, 127,82, 127,61, 125,52, 123,06, 110,55, 60,54, 44,66, 41,42, 27,93, 14,23.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 48 (Axit 1-(6-(Pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:

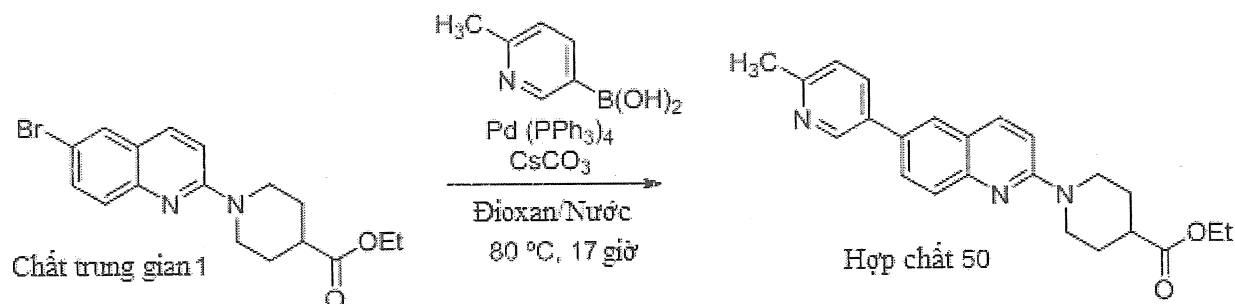


Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (6,3ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 44 (Etyl 1-(6-(pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (200mg, 0,5mmol) trong đioxan (6,3ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37% để tạo ra huyền phù ở 0°C. Sản phẩm này được tách bằng cách lọc, rửa bằng nước và được sấy khô trong điều kiện chân không cao ở 40°C. Hợp chất 48 được tách là chất rắn không màu (200mg, 100%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 335,20; MP: 306-310°C; 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 13,94 (bs, 1H), 9,35-9,14 (m, 3H), 8,70 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 8,51-8,39 (m, 2H), 8,29-8,21 (m, 1H), 7,70 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,61 (bs, 2H), 3,65-3,53 (m, 2H), 2,76 (tt, $J = 10,6, 4,3$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 14,0, 3,9$ Hz, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H); ^{13}C NMR (101

MHz, DMSO-*d*₆) δ 175,56, 157,86, 155,21, 151,71, 142,78, 137,81, 132,35, 131,02, 130,60, 126,84, 121,57, 119,59, 113,99, 47,52, 39,54, 28,11.

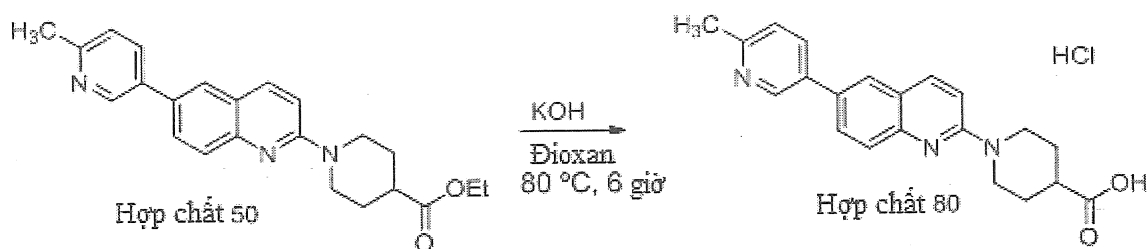
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 50 (Etyl 1-(6-(6-methylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (150mg, 0,13mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (1 g, 2,7mmol), axit (6-metylpyridin-3-yl)boronic (410mg, 3,0mmol) và xezi carbonat (5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (26ml) và nước (4,2ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 24 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1-1:1) để thu được hợp chất 50 là chất rắn có màu cam (160mg, 14%).

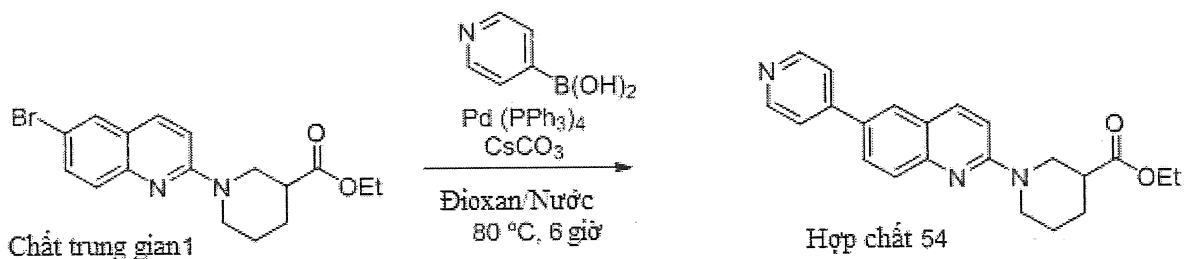
HPLC-MS $[M+H]^+$ 376,24; MP: 214-218°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,86-8,78 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,83-7,68 (m, 3H), 7,23 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,48 (dt, *J* = 13,5, 3,9 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,14 (ddd, *J* = 13,9, 11,5, 2,9 Hz, 2H), 2,70-2,48 (m, 4H), 2,05 (dd, *J* = 13,4, 3,9 Hz, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 174,70, 157,40, 156,73, 147,60, 147,40, 137,57, 134,56, 133,51, 131,56, 128,45, 127,31, 125,01, 123,17, 123,06, 110,31, 60,52, 44,79, 41,48, 27,95, 24,10, 14,25.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 80 (Axit 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua) như sau:



Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (4ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 50 (Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (130mg, 0,3mmol) trong đioxan (4ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 2 giờ. Làm bay hơi đioxan và axit hóa hỗn hợp dạng nước thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Không có kết tủa hình thành và dung dịch dạng nước này được chiết bằng hỗn hợp chứa DCM/isop (7:3), lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất 80 là chất rắn có màu vàng (112mg, 100%). HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,15; MP: 281-284°C; ^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ 9,15 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,94 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 8,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,27 (dd, $J = 8,8$, 2,0 Hz, 1H), 8,17 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 7,64 (d, $J = 9,8$ Hz, 1H), 4,52 (dt, $J = 14,1$, 4,2 Hz, 2H), 3,78 (ddd, $J = 14,0$, 11,0, 3,0 Hz, 2H), 3,11 (tt, $J = 10,3$, 4,5 Hz, 1H), 3,03 (s, 3H), 2,41 (dt, $J = 12,5$, 4,0 Hz, 2H), 2,08 (qd, $J = 10,8$, 5,5 Hz, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, D_2O) δ 152,08, 150,13, 145,41, 144,40, 143,31, 138,41, 137,08, 135,99, 131,30, 128,44, 127,30, 121,49, 118,76, 118,09, 113,16, 46,62, 39,45, 27,24, 18,88.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 54 (Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylat) như sau:

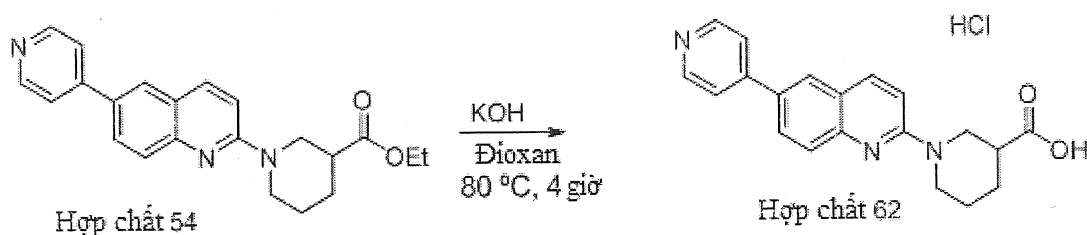


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (207mg, 0,18mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (1,3 g, 3,5mmol), axit pyridin-4-ylboronic (480mg, 3,9mmol) và xezi carbonat (6,5ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (33ml) và nước (5,5ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này

trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc2:1) để thu được hợp chất 54 là chất rắn không màu (750mg, 57%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 362,22; MP: 84-87°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,72-8,64 (m, 2H), 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,89 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,84 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,80 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,10 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,60 (ddd, $J = 13,3, 3,6, 1,8$ Hz, 1H), 4,32 (ddd, $J = 13,2, 4,8, 3,2$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,28 (ddd, $J = 13,5, 10,8, 3,0$ Hz, 1H), 2,65 (tt, $J = 9,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 2H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 173,67, 157,46, 150,21, 148,42, 148,03, 137,73, 131,44, 127,98, 127,40, 125,60, 122,88, 121,32, 110,46, 60,61, 47,36, 45,56, 41,30, 27,58, 24,20, 14,25.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 62 (Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylic hydrochlorua) như sau:

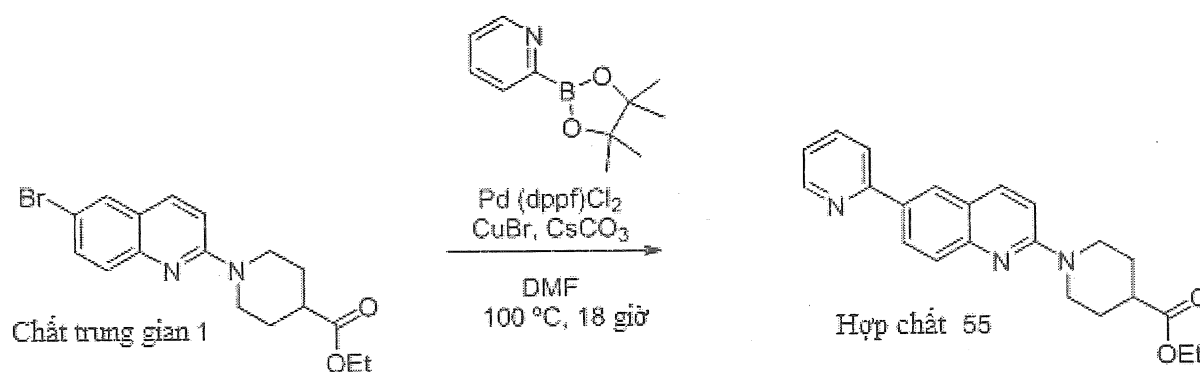


Bổ sung dung dịch nước kali hydroxit (14ml, dung dịch 5N) vào dung dịch chứa hợp chất 54 (Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylat) (450mg, 1,2mmol) trong đioxan (14ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 80°C trong thời gian 4 giờ. Làm bay hơi hỗn hợp này và axit hóa căn thu được bằng dung dịch axit hydrocloric 37%. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng hỗn hợp chứa DCM/Isop (7:3), lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao để tạo ra căn có màu vàng. Căn được làm lơ lửng trong EtOAc và bổ sung từng giọt dung dịch axit hydrocloric trong diEtyl ete (1,5ml, 2N) ở 0°C để tạo ra huyền phù. Chất rắn được tách ra bằng cách lọc và hợp chất 62 được tách là chất rắn có màu vàng (74mg, 51%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 334,19; MP: 245-250°C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,98 (d, $J = 5,9$ Hz, 2H), 8,69-8,66 (m, 1H), 8,48-8,33 (m, 5H), 7,72-7,62 (m, 1H),

4,51-4,37 (m, 1H), 4,37-4,38 (m, 1H), 3,43-3,45 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 1H), 2,79-2,71 (m, 1H), 2,09-2,00 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,76-1,62 (m, 1H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6) δ 174,53, 173,46, 153,82, 148,22, 143,30, 141,81, 130,76, 128,76, 123,72, 121,86, 114,61, 113,92, 65,37, 52,17, 48,94, 26,96, 24,28, 15,63.

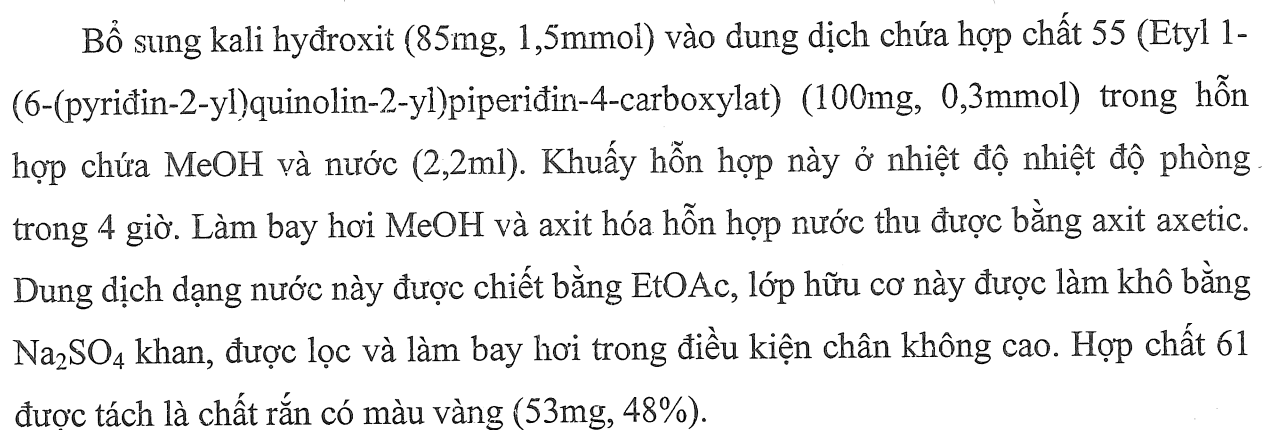
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 55 (Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (250mg, 0,69mmol), axit pyridin-2-boronic, pinacol este (290mg, 1,39mmol), Đồng bromua (100mg, 0,69mmol), xezi carbonat (950mg, 2,9mmol) và [1, 1'-Bis(diphenylphosphino)feroxen]điclopaladi(II) (51mg, 0,069mmol) được đặt trong bình. Bình này được khử khí bằng N_2 trong 10 phút. Bổ sung DMF khô (25ml) và khử khí hỗn hợp thu được trong 10 phút nữa trước khi làm nóng hỗn hợp phản ứng ở 100°C trong thời gian 18 giờ. Bổ sung nước và dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao. Tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc2:1) để thu được hợp chất 55 là chất rắn không màu (167mg, 46%).

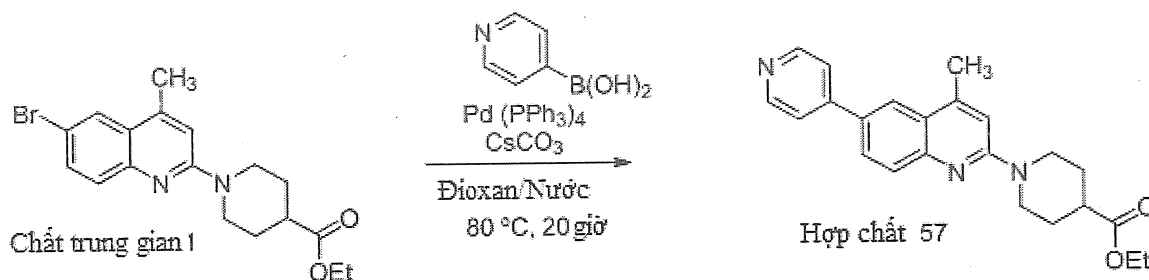
HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 362,24; MP: $134-137^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,73-8,68 (m, 1H), 8,30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 8,22-8,16 (m, 1H), 8,07-7,90 (m, 2H), 7,84-7,74 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,54-4,48 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,33-3,10 (m, 2H), 2,62 (tt, $J = 10,8, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 1,91-1,80 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO- d_6)

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 61 (Axit 1-(6-(Pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:



HPLC-MS $[M+H]^+$ 334,19; MP: 280-283°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8,70-8,63 (m, 1H), 8,44 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 8,31-8,22 (m, 1H), 8,12 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 8,07-7,99 (m, 1H), 7,93-7,84 (m, 1H), 7,62 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,37-7,25 (m, 2H), 4,49-4,41 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO-*d*6) δ 176,84, 157,68, 156,31, 149,91, 148,49, 138,42, 137,61, 132,31, 128,03, 126,61, 125,90, 122,82, 122,47, 120,21, 111,02, 44,71, 41,90, 28,54.

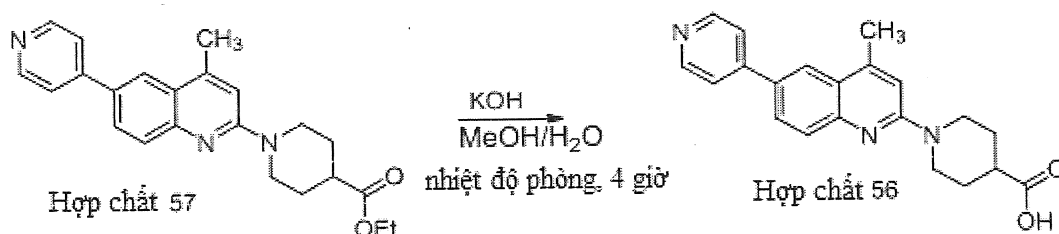
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 57 (1-(Etyl 1-(4-metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (175mg, 0,15mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (1,1 g, 3,03mmol), axit pyridin-4-ylboronic (410mg, 3,33mmol) và xezi carbonat (6ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (20ml) và nước (4ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 20 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1-2:1) để thu được hợp chất 57 là chất rắn không màu (600mg, 53%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 376,29; MP: 287-289°C; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,01-8,90 (m, 2H), 8,54-8,41 (m, 3H), 8,35 (dd, $J = 8,8, 2,1$ Hz, 1H), 7,65-7,52 (m, 2H), 4,63-4,47 (m, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 2,88-2,72 (m, 5H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,05 (dd, $J = 14,0, 4,1$ Hz, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,1$, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO- d_6) δ 174,00, 167,86, 148,76, 131,98, 131,88, 129,28, 129,16, 125,46, 123,87, 122,09, 114,11, 112,91, 73,90, 60,63, 46,74, 34,61, 28,03, 19,61, 14,55.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 56 (Axit 1-(4-Metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic) như sau:

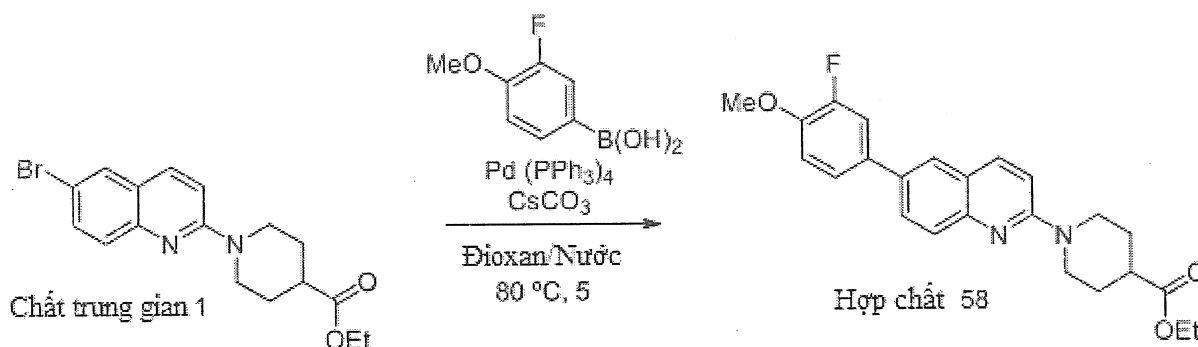


Bổ sung kali hydroxit (300mg, 5,33mmol) vào dung dịch chứa hợp chất 57 (1-(etyl 1-(4-metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (400mg, 1,07mmol) trong hỗn hợp chứa MeOH và nước (11ml). Khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ nhiệt độ phòng trong 4 giờ. MeOH được làm bay hơi và axit hóa hỗn hợp nước thu

được bằng axit axetic. Dung dịch dạng nước này được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ này được làm khô bằng Na_2SO_4 khan, được lọc và làm bay hơi trong điều kiện chân không cao. Hợp chất 56 được tách là chất rắn không màu (300mg, 85%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 348,23; MP: 340-342°C; ^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8,66-8,61 (m, 2H), 8,23-8,18 (m, 1H), 7,99-7,93 (m, 1H), 7,87-7,82 (m, 2H), 7,65 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,21 (bs, 1H), 4,52-4,43 (m, 2H), 3,15-3,07 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,62-2,55 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 2H); ^{13}C NMR (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 176,65, 157,53, 150,36, 148,50, 147,39, 146,09, 130,13, 127,95, 127,64, 123,37, 122,73, 121,32, 111,13, 44,09, 40,26, 27,83, 19,29.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 58 (Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

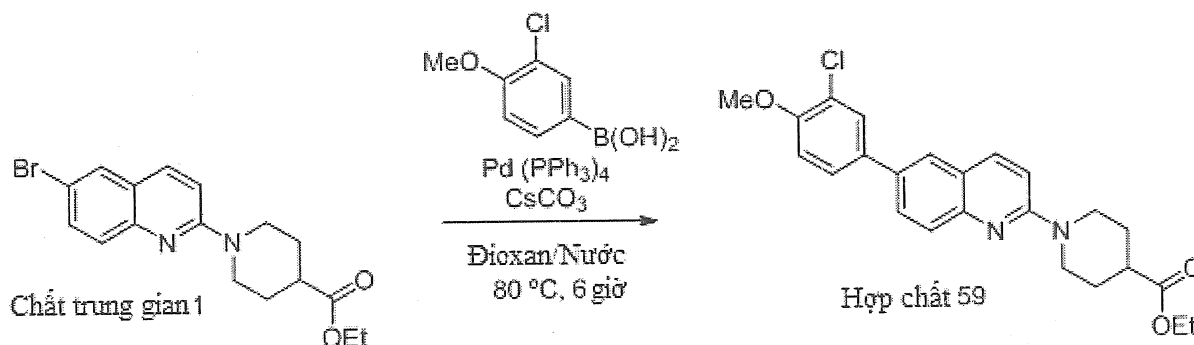


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (3-flo-4-metoxypheyl)boronic (310mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 3:1) để thu được hợp chất 58 là chất rắn không màu (417,3mg, 52%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,27; MP: 150-152°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,79-7,69 (m, 3H), 7,44-7,34 (m, 2H), 7,08-6,97 (m, 2H), 4,47 (dt, $J = 13,5, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,2$ Hz, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,13 (ddd, $J = 13,8, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 2,59 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,73, 157,28, 153,86,

151,43, 146,71, 137,59, 134,29, 133,52, 126,98, 124,55, 123,01, 122,48, 114,64, 113,72, 110,26, 60,52, 56,40, 44,87, 41,48, 27,94, 14,23.

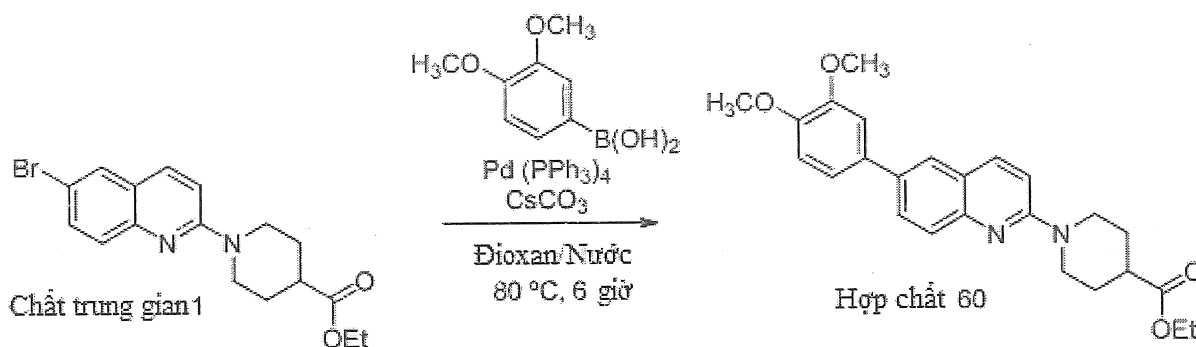
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 59 (Etyl 1-(6-(3-clo-4-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,083mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (3-clo-4-metoxypheyl)boronic (341mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc3:1) để thu được hợp chất 59 là chất rắn không màu (400mg, 57%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 425,24; MP: 145-147°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,91 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,79-7,65 (m, 4H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,06-6,97 (m, 2H), 4,47 (dt, *J* = 13,5, 3,9 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,13 (ddd, *J* = 13,8, 11,5, 2,9 Hz, 2H), 2,59 (tt, *J* = 11,0, 4,0 Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,73, 157,29, 154,14, 137,59, 137,12, 134,48, 133,35, 132,04, 128,70, 127,00, 126,09, 124,56, 123,02, 122,81, 112,34, 110,27, 60,52, 56,28, 44,87, 41,48, 27,94, 14,23.

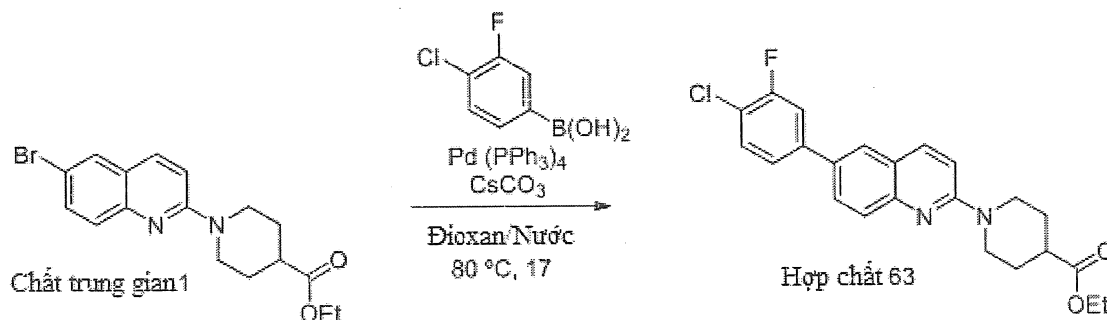
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 60 (Etyl 1-(6-(3, 4-đimetoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (135mg, 0,12mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (840mg, 2,33mmol), axit (3, 4-đimetoxyphenyl)boronic (470mg, 2,56mmol) và xezi carbonat (4,2ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (22ml) và nước (3,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất 60 là chất rắn không màu (500mg, 51%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,29; MP: $151\text{--}153^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,81-7,67 (m, 3H), 7,24-7,15 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,96 (m, 1H), 4,47 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 3H), 3,12 (ddd, $J = 13,8, 11,4, 2,8$ Hz, 2H), 2,59 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-1,99 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,76, 157,27, 149,20, 148,39, 137,53, 134,90, 134,01, 128,86, 126,90, 124,49, 123,06, 119,29, 111,55, 110,35, 110,20, 60,51, 55,99, 44,90, 41,50, 27,95, 14,24.

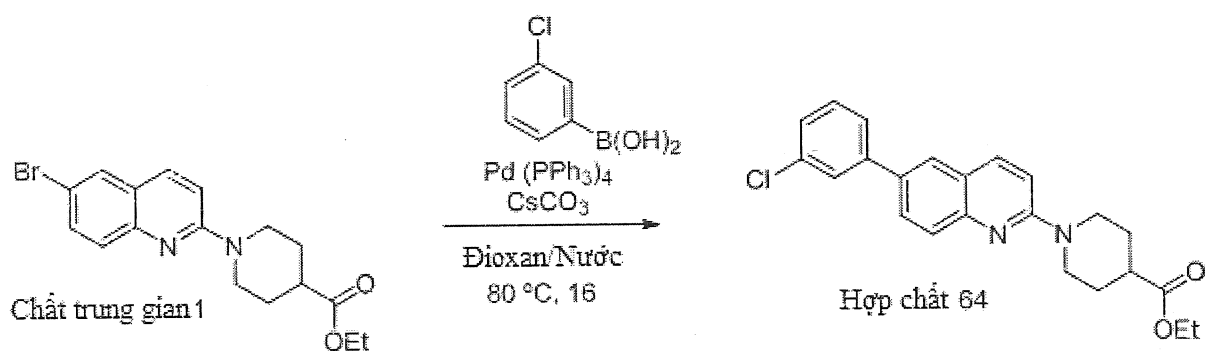
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 63 (Etyl 1-(6-(4-clo-3-fluorophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit (4-clo-3-flophenyl)boronic (300mg, 1,7mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 17 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 6:1-4:1) để thu được hợp chất 63 là chất rắn không màu (510mg, 75%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 413,19; MP: 115-116°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,84-7,63 (m, 3H), 7,55-7,40 (m, 2H), 7,41-7,33 (m, 1H), 7,02 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,7, 4,0$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,24-3,10 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 3,9$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,5, 3,7$ Hz, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174,66, 159,35, 157,38, 141,63, 137,68, 130,78, 128,36, 127,49, 125,16, 123,19, 122,89, 119,44, 119,30, 114,98, 114,81, 110,38, 60,54, 44,81, 41,44, 27,95, 14,25.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 64 (Etyl 1-(6-(3-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

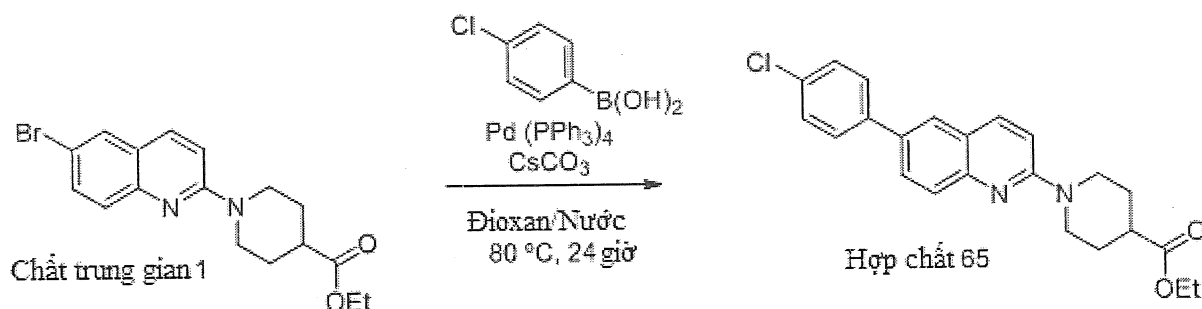


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit (3-clophenyl)boronic (284mg, 1,8mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước (3ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 16 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic

oxit, Petrol ete/EtOAc 6:1) để thu được hợp chất 64, là chất rắn có màu trắng (510mg, 80%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 395,21; MP: 117-120°C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,92 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,80-7,73 (m, 3H), 7,66 (bs, 1H), 7,55 (d, $J = 7,7$, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,30 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,4, 4,0$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,20-3,09 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,3, 3,8$ Hz, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174,72, 157,46, 147,82, 142,82, 137,64, 134,69, 133,43, 130,01, 128,62, 127,16, 127,10, 126,86, 125,27, 125,13, 122,98, 110,29, 60,53, 44,80, 41,50, 27,96, 14,27.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 65 (Etyl 1-(6-(4-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

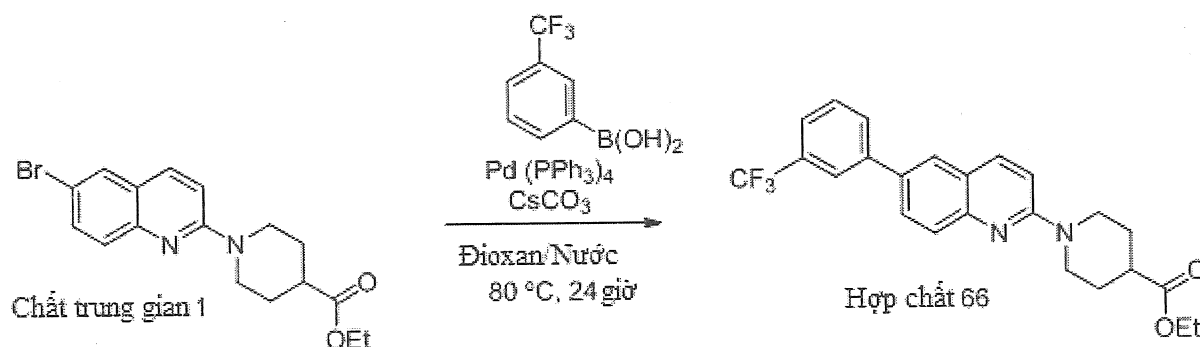


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit (4-clophenyl)boronic (284mg, 1,8mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 24 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1-2:1) để thu được hợp chất 65 là chất rắn có màu trắng (390mg, 60%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 395,21; MP: 160-164°C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,81-7,69 (m, 3H), 7,59 (d, $J = 8,1$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,2$ Hz, 2H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,22-3,04 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,1, 4,0$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174,63, 166,58, 154,29,

139,28, 137,63, 133,01, 128,94, 128,44, 128,24, 127,80, 126,46, 125,01, 122,88, 110,32, 60,56, 44,96, 41,38, 27,96, 14,25.

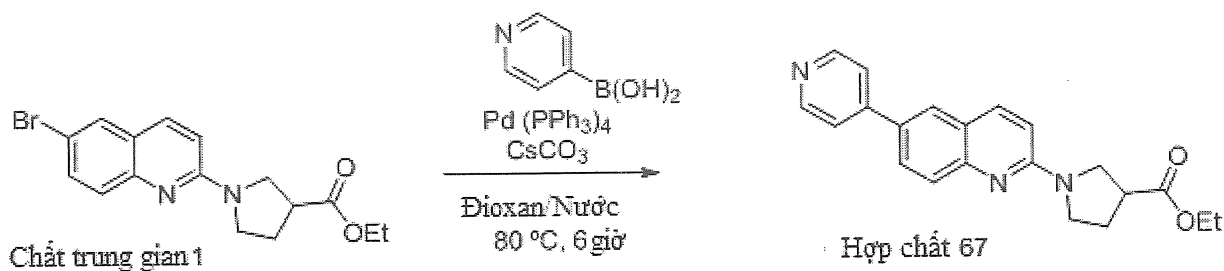
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 66 (Etyl 1-(6-(3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit (43-(triflometyl)phenyl)boronic (345mg, 1,7mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 24 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 66 là chất rắn có màu trắng (520mg, 75%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 429,22; MP: $135\text{--}136^\circ\text{C}$; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7,97-7,90 (m, 2H), 7,87-7,74 (m, 4H), 7,62-7,53 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 13,6, 4,0$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,15 (t, $J = 12,3$ Hz, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,06 (dd, $J = 13,4, 3,7$ Hz, 2H), 1,89-1,77 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 199,02, 174,68, 157,41, 141,73, 137,69, 131,57, 131,31, 131,05, 130,24, 129,24, 128,64, 127,25, 125,40, 123,73, 123,53, 122,98, 110,36, 60,54, 44,83, 41,46, 27,96, 14,24.

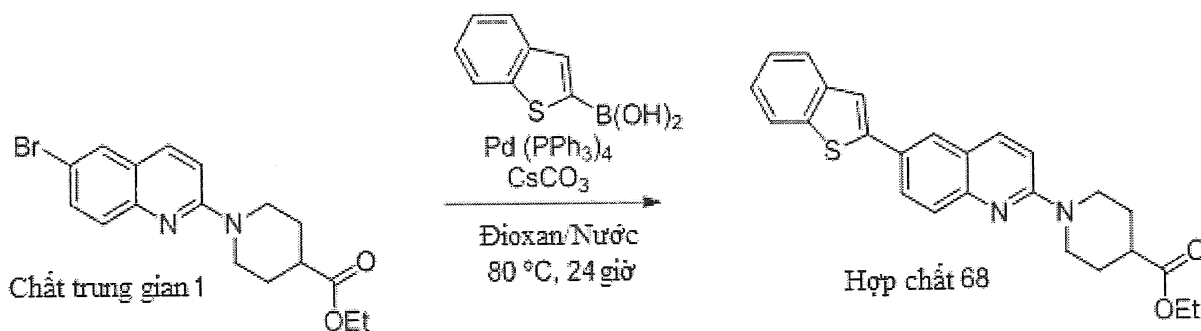
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 67 (Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (127mg, 0,11mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (800mg, 2,3mmol), axit pyridin-4-ylboronic (310mg, 2,5mmol) và xezi carbonat (4ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (20ml) và nước (3,4ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc1:2). Sản phẩm này được kết tinh lại từ isop và tách lấy hợp chất 67, là chất rắn có màu vàng (279mg, 50%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 348,20; MP: 145-147°C; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8,67-8,62 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,90-7,79 (m, 3H), 7,61-7,56 (m, 2H), 6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 4,20 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,03-3,64 (m, 4H), 3,30-3,20 (m, 1H), 2,39-2,31 (m, 2H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173,18, 167,28, 150,15, 148,04, 137,81, 131,05, 128,26, 126,75, 125,93, 122,64, 121,31, 110,82, 61,07, 49,40, 46,58, 43,05, 28,69, 14,23.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 68 (Etyl 1-(6-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

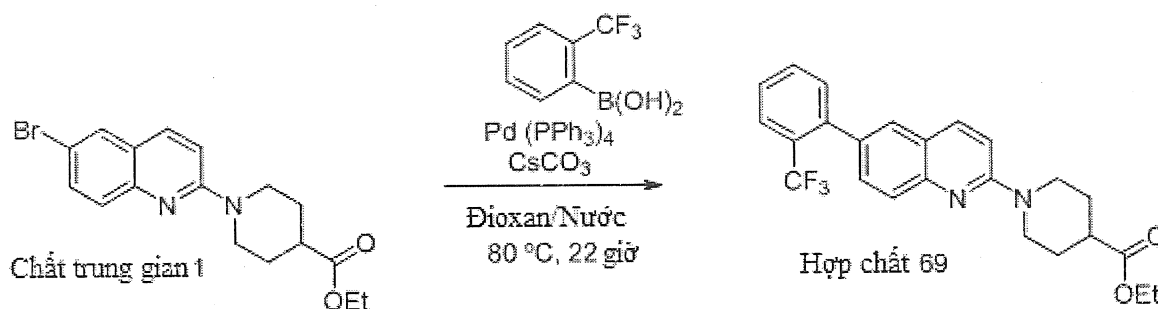


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit benzo[b]thiophen-2-ylboronic (323mg, 1,8mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước

(2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 24 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc8:1) để thu được hợp chất 68 là chất rắn có màu nâu nhạt (100mg, 12%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 417,20; MP: 199-201°C; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8,02-7,86 (m, 3H), 7,89-7,69 (m, 3H), 7,58 (s, 1H), 7,39-7,27 (m, 2H), 7,02 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,8, 4,0$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,21-3,09 (m, 2H), 2,60 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,88-1,76 (m, 2H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ 174,66, 169,30, 144,30, 140,91, 140,07, 139,32, 137,62, 127,99, 127,97, 124,70, 124,52, 124,15, 123,40, 122,22, 118,95, 110,37, 60,55, 44,82, 41,43, 27,96, 14,25.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 69 (Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

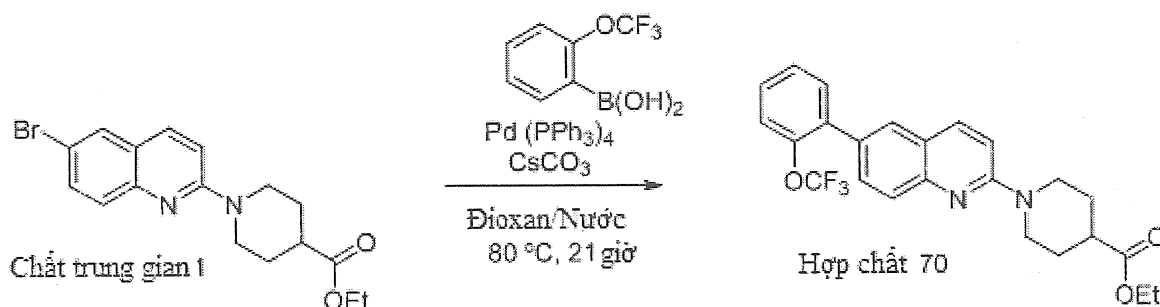


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit (2-(triflometyl)phenyl)boronic (345mg, 1,8mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 22 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc6:1) để thu được hợp chất 69 là chất rắn không màu (509mg, 70%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 429,15; MP: 168-170°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,58-8,30 (m, 2H), 7,96-7,85 (m, 2H), 7,82-7,75 (m, 1H), 7,75-7,60 (m, 3H), 7,49 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 4,62-4,48 (m, 2H), 4,11 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59-3,48 (m, 2H), 2,84 (tt, $J = 10,5, 6,1$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 14,1, 3,7$ Hz, 2H), 1,85-1,71 (m, 2H), 1,20 (t, J

= 7,1 Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 178,71, 144,41, 137,97, 137,68, 137,50, 133,75, 133,42, 133,18, 132,40, 132,11, 131,42, 131,37, 130,69, 127,97, 125,53, 118,45, 51,79, 44,63, 32,72, 19,30.

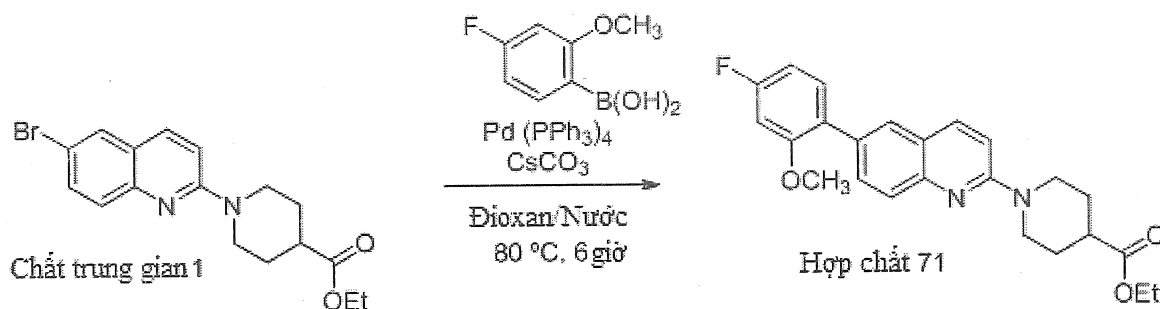
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 70 (Etyl 1-(6-(2-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (90mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,6mmol), axit (2-(triflometoxy)phenyl)boronic (354mg, 1,8mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (15ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 21 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 6:1) để thu được hợp chất 70 là chất rắn không màu (564mg, 75%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 445,12; MP: 161-164°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,49-8,37 (m, 2H), 8,04 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,90-7,83 (m, 1H), 7,68-7,48 (m, 5H), 4,60-4,51 (m, 2H), 4,10 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,58-3,45 (m, 2H), 2,84 (ddt, $J = 15,0, 10,6, 4,7$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,6, 3,9$ Hz, 2H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,20 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 173,44, 151,64, 146,13, 143,11, 137,78, 134,27, 133,37, 131,41, 129,48, 127,79, 127,41, 121,60, 120,82, 120,31, 111,09, 60,98, 47,85, 39,73, 27,90, 14,16.

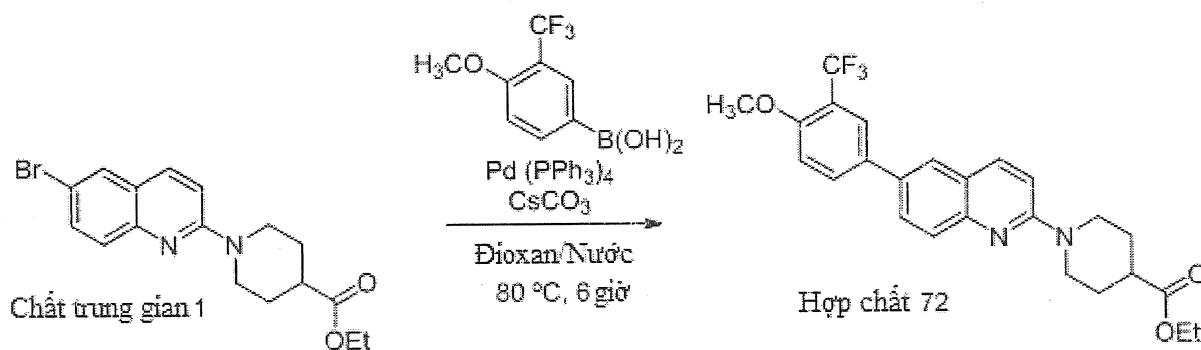
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 71 (Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (4-flo-2-metoxypheyl)boronic (311mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất 71 là chất rắn không màu (442mg, 65%).

HPLC-MS $[\text{M}+\text{H}]^+$ 409,24; MP: $93-96^\circ\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,92 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,78-7,67 (m, 3H), 7,40-7,31 (m, 1H), 7,03 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 6,82-6,71 (m, 2H), 4,50 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 4,19 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,22-3,10 (m, 2H), 2,62 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,72, 164,17, 161,73, 157,65, 137,71, 131,51, 127,44, 126,44, 122,66, 109,94, 107,24, 107,03, 99,58, 99,33, 60,50, 55,80, 45,04, 41,48, 27,91, 14,24.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 72 (Etyl 1-(6-(4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

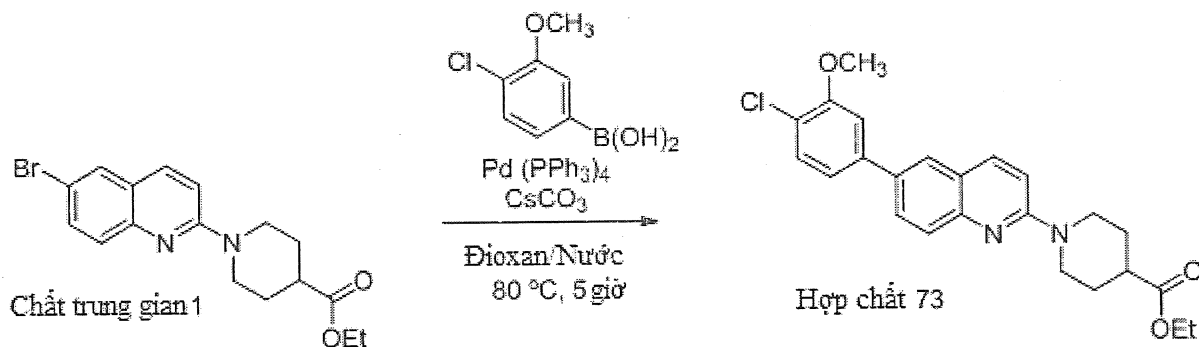


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-

carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl)boronic (402mg, 1,83mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc2:1) để thu được hợp chất 72 là chất rắn không màu (749mg, 98%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 459,10; MP: 137-141°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,95 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,4$ Hz, 2H), 7,80-7,72 (m, 3H), 7,09 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,49 (dt, $J = 13,5, 4,0$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,62 (tt, $J = 10,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,92-1,77 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,57, 156,67, 132,90, 132,14, 131,49, 128,56, 128,44, 127,74, 125,65, 125,03, 124,66, 122,84, 122,32, 119,25, 118,94, 112,48, 110,39, 60,58, 56,13, 45,14, 41,27, 27,93, 14,23.

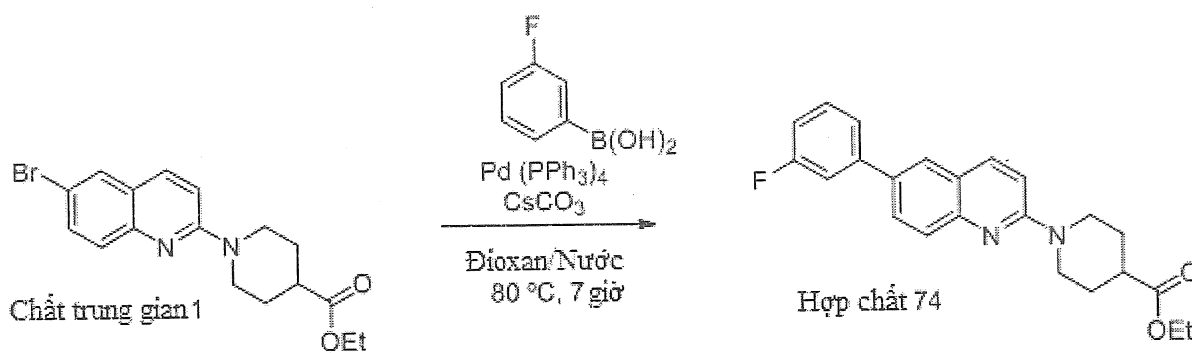
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 73 (Etyl 1-(6-(4-clo-3-metoxi-phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (4-clo-3-metoxi-phenyl)boronic (371mg, 1,99mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 73 là chất rắn không màu (420mg, 60%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 425,18; MP: 146-148°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,28-7,94 (m, 2H), 7,85-7,68 (m, 2H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,39-3,21 (m, 2H), 2,64 (tt, $J = 10,7, 4,1$ Hz, 1H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,96-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174,45, 156,67, 155,22, 131,79, 130,44, 130,02, 125,14, 122,53, 121,55, 119,97, 112,73, 110,83, 110,49, 108,10, 100,68, 60,67, 56,25, 45,41, 41,06, 27,91, 14,24.

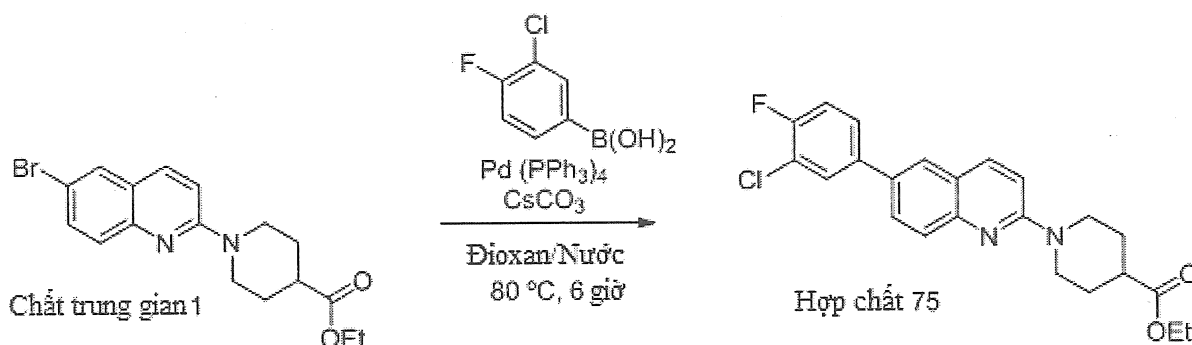
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 74 (Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (43-flophenyl)boronic (280mg, 1,99mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 7 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc4:1) để thu được hợp chất 74 là chất rắn có màu trắng (421mg, 62%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 379,24; MP: 120-123°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,94 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,91-7,74 (m, 3H), 7,53-7,31 (m, 3H), 7,08-6,98 (m, 2H), 4,49 (dt, $J = 13,5, 4,0$ Hz, 2H), 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,27-3,11 (m, 2H), 2,61 (tt, $J = 10,9, 4,0$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 174,64, 164,25, 162,30, 157,03, 143,15, 138,01, 133,92, 130,29, 128,89, 125,24, 122,85, 122,60, 122,61, 113,73, 110,34, 60,57, 44,99, 41,38, 27,95, 14,26.

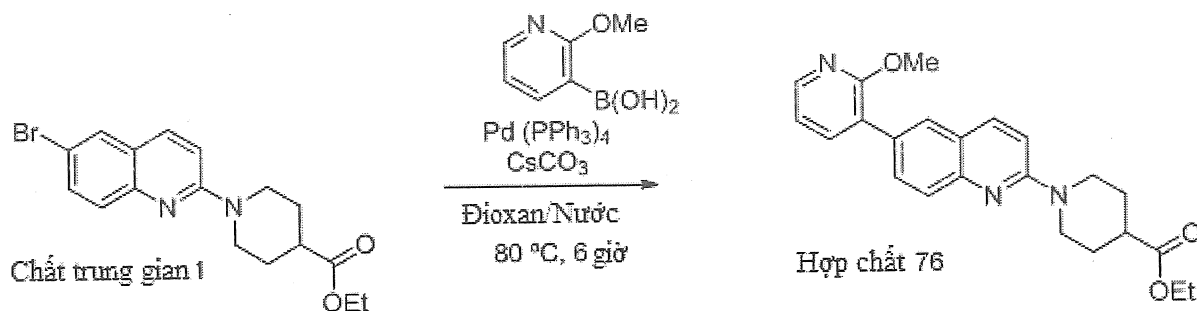
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 75 (Etyl 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (3-clo-4-flophenyl)boronic (345mg, 1,99mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 4:1) để thu được hợp chất 75 là chất rắn không màu (664mg, 97%).

HPLC-MS [M+H]⁺ 413,16; MP: 143-146°C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,93 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,86 (m, 1H), 7,78-7,65 (m, 3H), 7,55-7,44 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,49 (dt, *J* = 13,5, 3,9 Hz, 2H), 4,16 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,25-3,14 (m, 2H), 2,62 (tt, *J* = 10,8, 4,0 Hz, 1H), 2,07 (dd, *J* = 13,5, 3,8 Hz, 2H), 1,91-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,55, 158,70, 156,23, 138,07, 129,05, 126,64, 126,57, 125,11, 122,74, 121,37, 117,17, 116,95, 116,74, 110,45, 60,59, 45,09, 41,26, 27,92, 14,23.

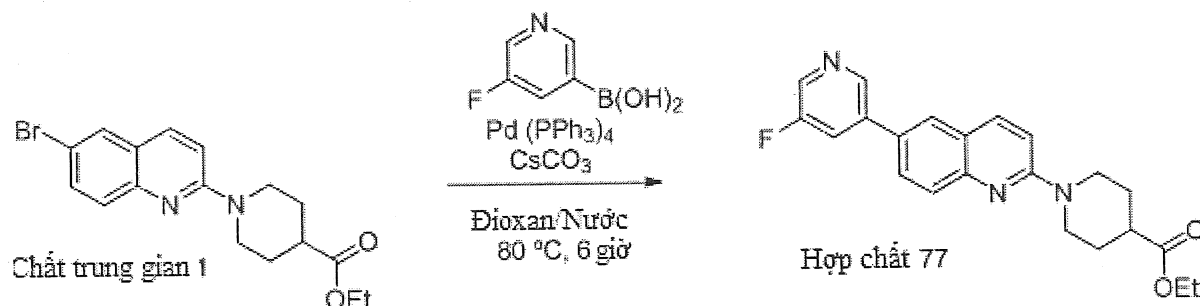
Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 76 (Etyl 1-(6-(2-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (2-metoxypyridin-3-yl)boronic (305mg, 1,99mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và căn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc2:1) để thu được hợp chất 76 là chất rắn có màu trắng (515mg, 79%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 392,26; MP: 105-107°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,22-8,12 (m, 1H), 7,90 (d, $J = 9,1$ Hz, 1H), 7,84-7,61 (m, 4H), 7,05-6,95 (m, 2H), 4,48 (dt, $J = 13,6, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,13 (ddd, $J = 13,9, 11,4, 2,8$ Hz, 2H), 2,59 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,04 (dd, $J = 13,4, 3,8$ Hz, 2H), 1,89-1,74 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,73, 161,01, 157,46, 147,41, 145,38, 138,51, 137,62, 130,78, 130,58, 127,46, 126,28, 124,54, 122,69, 117,14, 110,00, 60,50, 53,53, 44,89, 41,52, 27,92, 14,24.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 77 (Etyl 1-(6-(5-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

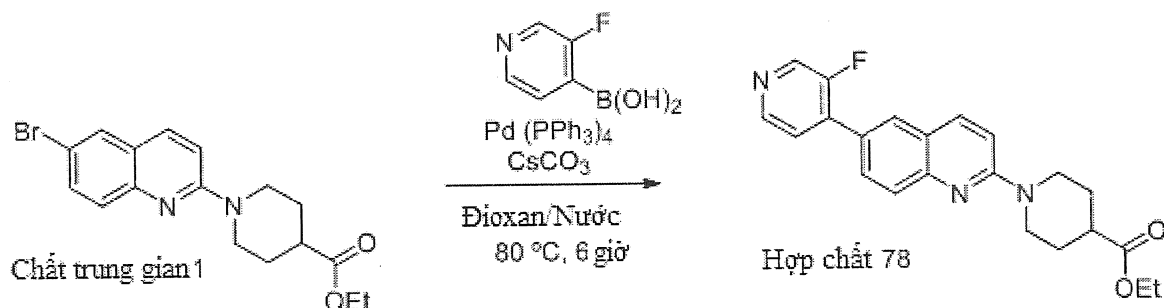


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (5-flopyridin-3-yl)boronic (280mg, 1,99mmol)

và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được hợp chất 77 là chất rắn có màu trắng (540mg, 86%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 380,21; MP: 113-115°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,77-8,74 (m, 1H), 8,43 (d, $J = 2,7$ Hz, 1H), 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,86-7,71 (m, 3H), 7,70-7,64 (m, 1H), 7,05 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 13,9, 3,9$ Hz, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,15 (ddd, $J = 13,8, 11,4, 2,9$ Hz, 2H), 2,61 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 174,65, 161,07, 158,52, 157,55, 143,94, 138,18, 137,64, 136,20, 129,84, 128,29, 127,52, 125,71, 122,96, 120,87, 110,49, 60,55, 44,72, 41,43, 27,93, 14,23.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 78 (Etyl 1-(6-(3-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:

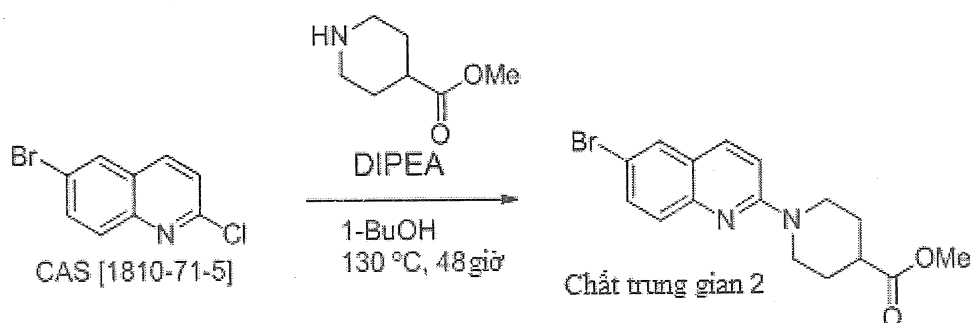


Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (96mg, 0,08mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 1 (Etyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (600mg, 1,66mmol), axit (3-flopyridin-4-yl)boronic (280mg, 1,99mmol) và xezi carbonat (3ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (16ml) và nước (2,6ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 6 giờ. Làm bay hơi dung môi này trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1-1:2) để thu được hợp chất 78 là chất rắn có màu vàng (100mg, 16%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 380,16; MP: 97-101°C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8,63-8,51 (m, 1H), 8,47 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 8,08-7,85 (m, 3H), 7,83-7,75 (m, 1H), 7,49 (m,

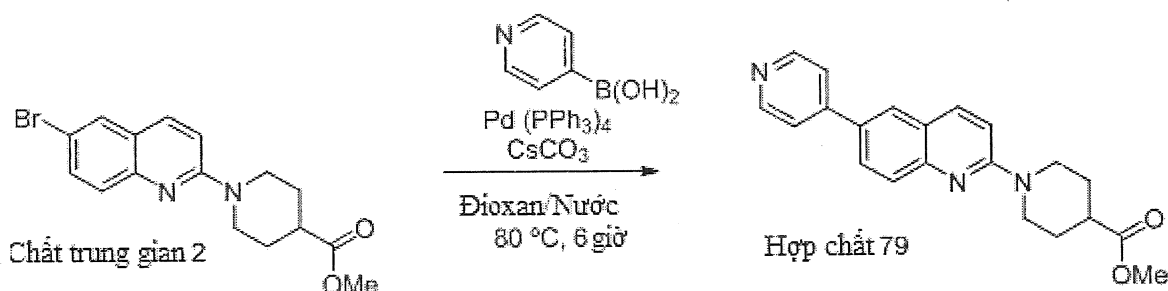
¹H), 7,05 (d, $J = 9,3$ Hz, 1H), 4,57-4,47 (m, 2H), 4,16 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,29-3,12 (m, 2H), 2,63 (tt, $J = 10,8, 4,0$ Hz, 1H), 2,07 (dd, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174,52, 171,94, 165,46, 146,00, 145,95, 139,17, 138,91, 135,76, 132,10, 129,87, 128,02, 126,84, 124,01, 122,50, 110,41, 60,59, 44,95, 41,28, 27,93, 14,23.

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp các hợp chất của chất trung gian 2 (Metyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung DIPEA (5ml) vào hỗn dịch chứa 2-Clo-6-bromquinolin (1 g, 4,1mmol) và metyl isonipecotat (650mg, 4,5mmol) trong 1-BuOH (20ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ 130°C trong thời gian 24 giờ. Làm bay hơi dung môi này, và tinh chế cặn thu được bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1) để thu được Chất trung gian 2 là chất rắn có màu trắng (572mg, 98%).

Theo một phương án, phương pháp tổng hợp hợp chất 79 (metyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) như sau:



Bổ sung tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (80mg, 0,07mmol) vào huyền phù đang khuấy chứa chất trung gian 2 (metyl 1-(6-bromquinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat) (480mg, 1,39mmol), axit pyridin-4-ylboronic (285mg, 1,66mmol) và xezi carbonat (2,4ml, dung dịch 3M) trong hỗn hợp chứa đioxan (10ml) và nước (2ml). Hỗn dịch này được khuấy ở 80°C trong thời gian 5 giờ. Làm bay hơi dung môi này

trong điều kiện chân không cao và cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (gel silic oxit, Petrol ete/EtOAc 2:1). Sản phẩm chưa tinh sạch được hòa tan trong isop nóng, được lọc khi còn nóng và dịch lọc được làm nguội ở 0°C. Tinh thể của sản phẩm được thu lấy bằng cách lọc. Hợp chất sản phẩm 79 được tách là chất rắn có màu trắng (204mg, 42%).

HPLC-MS $[M+H]^+$ 348,13; MP: 153-155°C; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,70-8,61 (m, 2H), 7,93 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 7,87 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 7,85-7,73 (m, 2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 7,04 (d, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,50 (dt, $J = 13,4, 3,9$ Hz, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,15 (ddd, $J = 13,9, 11,5, 2,9$ Hz, 2H), 2,63 (tt, $J = 11,0, 4,0$ Hz, 1H), 2,05 (dd, $J = 13,5, 3,8$ Hz, 2H), 1,89-1,80 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 175,05, 157,59, 150,22, 148,44, 148,03, 137,74, 131,49, 128,01, 127,40, 125,62, 122,91, 121,32, 110,36, 51,79, 44,69, 41,32, 27,92.

Theo một phương án, ưu tiên các hợp chất có công thức chung I như sau:

Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua;

Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat; hoặc

muối được dụng, hydrat, solvat, *N*-oxit, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân lập thể, cụ thể là chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân quang học, hoặc hỗn hợp của chúng, dạng đa hình hoặc este của chúng.

Ví dụ 2

Theo một phương án, thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* được thực hiện như sau. Thử nghiệm độc tính tế bào *in vitro* được thực hiện ở dòng tế bào HepG2 bằng cách sử dụng thử nghiệm khử tetrazoli để đánh giá khả năng sống của tế bào (khử MTS như được mô tả bởi Cory A. và đồng tác giả (Cancer Commun.1991, 3 (7), 207-212)). Thử nghiệm này được thực hiện trong giếng 96 đĩa trong 48 giờ ở 37°C và 5% CO₂ trong môi trường ủ (DMEM chứa glucoza với hàm lượng thấp chứa Glutamax, 10% FBS, 1% Pen/Strep và DMSO). Các tế bào được tiếp xúc với 8 nồng độ hợp chất khác nhau trong các dung dịch pha loãng liên tiếp (thường là cơ số 2), cộng với đối chứng dương (hợp chất có nồng độ được biết là làm giảm khả năng sống của tế bào lớn hơn 50%) và đối chứng âm (môi trường ủ). Sáu giếng lặp lại được thử nghiệm cho mỗi điều kiện. Dung dịch gốc hỗn hợp được chuẩn bị trong DMSO ở 20 mM, bất cứ khi nào có thể, lọc khử trùng, tách chiết và bảo quản ở - 20°C. Nồng độ hợp chất tối đa được thử nghiệm phụ thuộc vào khả năng hòa tan của nó trong môi trường ủ và vào tỷ lệ phần trăm DMSO tối đa cho phép mà không làm mất khả năng sống của tế bào. Vào cuối giai đoạn ủ, hóa chất tetrazoli bổ sung (CellTiter 96®Aqueous Solution từ Promega); các tế bào được ủ thêm 3 giờ để thúc đẩy quá trình khử tetrazoli thành formazan bởi các tế bào còn sống. Lượng formazan hòa tan được tạo ra được đánh giá bằng cách đọc độ hấp thụ 490 nm trong máy đọc đĩa quang phổ. Độ hấp thụ trung bình từ các giếng đối chứng âm tương ứng với 100% khả năng sống của tế bào; độ hấp thụ thu được từ mỗi điều kiện thử nghiệm sau đó được chuyển thành phần trăm

khả năng sống của tế bào - các kết quả này được vẽ đồ thị dựa trên nồng độ hợp chất và thực hiện phép hồi quy không tuyến tính. Bất cứ khi nào có thể, IC_{50} được tính toán là nồng độ của hợp chất làm giảm khả năng sống của tế bào 50%.

Ví dụ 3

Theo một phương án, thử nghiệm REMA về tính nhạy cảm với *Mycobacterium tuberculosis* được thực hiện như sau. Khả năng nhạy cảm với *M. tuberculosis* được tiếp cận bằng cách cho H37Rv *M. tuberculosis* nhạy cảm, cụ thể là chủng *M. tuberculosis* ATCC 25618, với các hợp chất khác nhau và đánh giá khả năng ức chế sự phát triển của nó bằng phương pháp REMA (thử nghiệm vi mô resazurin) dựa theo Palomino JC và đồng tác giả (*Mycobacterium tuberculosis* Antimicrob). *Agent Che Mother*. 2002, 46, 8, 2720-2722). Thử nghiệm này được thực hiện trong giếng 96 đĩa trong 6 ngày ở 37°C trong môi trường Middlebrook 7H9. Các tế bào được tiếp xúc với hợp chất khác nhau trong các dung dịch pha loãng nối tiếp hai lần ở 8 nồng độ; Môi trường ủ được sử dụng làm đối chứng âm và 2 đối chứng dương được tiếp cận: Rifampixin ở nồng độ được biết là có thể ức chế sự phát triển và Moxifloxacin ở 8 nồng độ khác nhau, từ không ức chế tăng trưởng đến ức chế hoàn toàn. Dung dịch gốc hỗn hợp được chuẩn bị trong DMSO với nồng độ cao hơn ít nhất 40 lần so với nồng độ tối đa được thử nghiệm. Vào cuối thời kỳ ủ bệnh, bổ sung resazurin và các tế bào được ủ thêm 2 ngày để thúc đẩy sự thay đổi màu sắc resazurin từ xanh lam sang hồng mỗi khi sự tăng trưởng diễn ra. Màu sắc được ghi lại và nồng độ thấp nhất mà không quan sát thấy sự thay đổi màu sắc (giếng màu xanh lam cuối cùng) được giả định là nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với hợp chất đó ở *M. tuberculosis*.

Ví dụ 4

Theo một phương án, thử nghiệm độ ổn định chuyển hóa được thực hiện như sau. Độ ổn định chuyển hóa được đánh giá bằng cách ủ các hợp chất thử nghiệm trong các đĩa 96 giếng với 5 lượng 40 μ L mỗi phần (một phần cho mỗi mốc thời gian) trong môi trường ủ thể nhỏ của gan. Môi trường này chứa $MgCl_2$ (3,3 mM), hệ thống đồng yếu tố-NADPH (NADPH (3mM), glucoza-6-phosphat (5,3 mM), glucoza-6-phosphat dehydrogenaza (0,67 đơn vị/ml)) và 0,42 mg protein thể nhỏ của gan/ml trong dung dịch đệm phosphat (100 mM, pH 7,4). Quá trình ủ đối chứng được thực hiện thay thế

hệ thống đồng yếu tố NADPH bằng đệm phosphat. Các hợp chất thử nghiệm (1 μ M, nồng độ dung môi cuối cùng 1,6%) được ủ với thể nhỏ của ở 37°C và lắc quỹ đạo với tốc độ 100 vòng/phút. Imipramine và Propranolol được ủ song song như các hợp chất đối chứng. Mỗi phản ứng được thực hiện lặp lại. Năm điểm thời gian lớn hơn 60 phút đã được phân tích. Các phản ứng được dừng lại bằng cách thêm 12 thể tích 90% axetonitril trong nước vào phần ủ, tiếp theo là lắng protein bằng ly tâm. Chất nổi được phân tích bằng hệ thống Shimadzu VP HPLC với cột HPLC pha ngược, cùng với khối phổ kế API 3000 (PE Sciex). Nguồn TurboIonSpray được sử dụng ở cả chế độ ion dương và âm. Thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Analyst 1.5.2 (PE Sciex). Hằng số loại bỏ (kel), thời gian bán hủy ($t_{1/2}$) và độ thanh thải nội tại (Clint) được xác định trong đồ thị của ln (AUC) so với thời gian, sử dụng phân tích hồi quy tuyến tính cho mỗi thử nghiệm và hợp chất viện dẫn.

Ví dụ 5

Theo một phương án, thử nghiệm xác định hệ số phân bố (LogD) được thực hiện như sau. Các hợp chất thử nghiệm được ủ trong các vi ống polypropylen kiểu Eppendorf thành ba phần: bổ sung của DMSO gốc 10 mM với lượng 5 μ L vào mỗi hợp chất thử nghiệm hỗn hợp bão hòa lẫn nhau trước đó có chứa 500 μ L dung dịch muối đệm phosphat (độ pH=7,4) và 500 μ L octanol. Dung dịch được trộn trong máy quay trong 1 giờ với tốc độ 30 vòng/phút. Quá trình tách pha được thực hiện bằng cách ly tâm. Octanol được pha loãng 100 lần bằng axetonitril 40% trong nước để phân tích, và pha nước được phân tích mà không cần pha loãng. Mebendazole được sử dụng làm hợp chất đối chứng. Tất cả các mẫu (cả hai pha) được phân tích trong hệ thống Shimadzu VP HPLC với cột pha ngược, cùng với khối phổ kế API 3000 (PE Sciex). Nguồn ion TurboIonSpray được sử dụng ở chế độ ion dương. Thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Analyst 1.5.2. Hệ số phân bố của các hợp chất được thử nghiệm được tính bằng logarit của tỷ lệ phân vùng (D) trong cả hai dung môi, theo công thức dưới đây.

$$D = \frac{100.S_o}{S_p}$$

trong S_O – diện tích pic của hợp chất trong pha octanol
 đó: S_P – diện tích pic của hợp chất trong pha muối đệm
 phosphat

Ví dụ 6

Theo một phương án, phép thử xác định pKa được thực hiện như sau. Xu hướng của một hợp chất cho proton được đo bằng hằng số ion hóa axit của nó (hằng số phân ly), hoặc Ka. Thang đo thực tế hơn để thể hiện tính axit là pKa, là logarit âm của Ka ($pKa = -\log Ka$). Việc xác định pKa của các hợp chất thử nghiệm và 3 hợp chất đối chứng được đánh giá bằng phương pháp chuẩn độ điện thế, phù hợp với các quy trình kỹ thuật để đo pKa do Pion Inc. và Sirius Analytical Inc. cung cấp. Tóm lại, các hợp chất pKa được xác định bằng phương pháp đo pH dựa trên điện thế chuẩn độ axit-bazơ ở 25°C. Các hợp chất thử nghiệm và đối chứng được hòa tan trong dung dịch MeOH-nước (1: 4) đã axit hóa NaCl (150 mM, pH 2) và được chuẩn độ từ từ bằng dung dịch NaOH 10 mM MeOH-nước (1: 4). Độ pH được ghi lại của dung dịch dưới dạng hàm của thể tích NaOH được sử dụng trong quá trình chuẩn độ được sử dụng để xây dựng đường cong chuẩn độ. Chuẩn độ dung dịch NaCl đã axit hóa mà không có bất kỳ hợp chất nào được sử dụng để vẽ biểu đồ trắng. Khả năng đệm được tính toán trong mỗi điểm của đường cong chuẩn độ là tỷ số giữa dòng NaOH (không đổi) với vận tốc tăng pH. Giá trị pKa được xác định từ biểu đồ kết quả của khả năng đệm so với pH là giá trị tối đa của khả năng đệm. Phương pháp pH-Metric cho phép đo pKa trong khoảng từ 2 đến 12. Việc thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm SmartLoggerII1.0.14 (Beckman Coulter). Phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm GraphPad Prism 5.01 và Excel 2010.

Ví dụ 7

Theo một phương án, độ ổn định trong thử nghiệm huyết thanh người (PS) được thực hiện như sau. Các hợp chất thử nghiệm (1 μ M, nồng độ DMSO cuối cùng 1%) được ủ trong 5 phần 70 μ L mỗi phần (một phần cho mỗi mốc thời gian), lặp lại hai lần, ở 37°C với lắc vòng quay 100 vòng/phút. Năm mốc thời gian trong 120 phút đã

được phân tích. Hai hợp chất đối chứng được phân tích song song. Các phản ứng được dừng lại bằng cách bổ sung 420 μL hỗn hợp axetonitril-nước (90:10) và quá trình lắng protein huyết thanh tiếp theo được thực hiện bằng cách ly tâm. Chất nổi được phân tích trong hệ thống Shimadzu VP HPLC với cột pha đảo ngược, kết hợp với khối phổ kế API 3000 (PE Sciex). Cả hai chế độ ion dương và âm của nguồn ion TurboIonSpray đều được sử dụng. Thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Analyst 1.5.2 (PE Sciex). Phần trăm của các hợp chất thử nghiệm còn lại sau khi ủ trong huyết thanh và thời gian bán hủy của chúng ($T_{1/2}$) đã được tính toán.

Ví dụ 8

Theo một phương án, thử nghiệm liên kết với protein huyết thanh người (PPB) được thực hiện như sau. Thử nghiệm được thực hiện trong một đơn vị lọc máu 96 giếng sử dụng nhiều lần (máy lọc máu HTD96b). Mỗi đơn vị giếng riêng lẻ bao gồm 2 khoang được ngăn cách bởi một màng thẩm tách được căn chỉnh theo chiều dọc có kích thước lỗ được xác định trước (MWCO 12-14 kDa). Bổ sung 120 μL huyết thanh không pha loãng chứa hợp chất (1 μM , nồng độ DMSO cuối cùng là 1%) vào một ngăn và 120 μL dung dịch muối đệm phosphat có độ pH=7,4 vào ngăn còn lại. Máy lọc HTD96b được phủ bằng màng keo dính và ủ ở 37°C và lắc quỹ đạo 100 vòng/phút trong 5 giờ. Verapamil cũng được đánh giá song song như hợp chất đối chứng. Để chuẩn bị mẫu, một phần hàm lượng của mỗi ngăn được trộn với cùng một thể tích của chất nền đối diện với mẫu trắng. Để xác định độ hao hụt không cụ thể của hợp chất trong quá trình thử nghiệm này, dung dịch chuẩn được tạo ra bằng cách trộn một phần huyết thanh đã pha loãng với dung dịch đệm trắng mà không cần thẩm tách. Các mẫu được pha loãng 10 lần với 100% axetonitril cùng với sự lắng đọng protein huyết thanh sau đó bằng cách ly tâm. Chất nổi được phân tích bằng cách sử dụng hệ thống Shimadzu VP HPLC với cột pha ngược, kết hợp với khối phổ kế API 3000 (PE Sciex). Cả hai chế độ ion dương và âm của nguồn ion TurboIonSpray đã được sử dụng. Thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Analyst 1.5.2 (PE Sciex).

Tỷ lệ hợp chất liên kết với protein huyết thanh và độ thu hồi của nó được tính toán bằng cách sử dụng các phương trình dưới đây:

$$\text{Liên kết protein} = \left(1 - \frac{\text{Diện tích đỉnh trong chất đậm}}{\text{Diện tích đỉnh trong huyết thanh}} \right) - 100\%$$

$$\text{Thu hồi} = \left(\frac{\text{Diện tích đỉnh trong chất đậm} + \text{Diện tích đỉnh trong huyết thanh}}{\text{Diện tích đỉnh trong dung dịch chuẩn}} \right) - 100\%$$

Tỷ lệ hợp chất liên kết với protein huyết thanh và độ thu hồi của nó được tính toán bằng cách sử dụng các giá trị thu được đối với mỗi hợp chất khi định lượng 3 mẫu (trong dung dịch đậm, huyết thanh và dung dịch chuẩn).

Ví dụ 9

Theo một phương án, thử nghiệm PAMPA được thực hiện. Tất cả các bước thử nghiệm PAMPA được thực hiện theo hướng dẫn sử dụng PAMPA Explorer™ của pION Inc. Nguyên tắc chính của thử nghiệm là ủ hợp chất trong giếng cho bằng chất đậm dạng nước, được ngăn cách với giếng nhận, bằng chất đậm khác, bằng màng phospholipit hoặc hydrocacbon được cố định trên giá đỡ của bộ lọc. Sau thử nghiệm, nồng độ trong các giếng cho và nhận tương ứng được đo và tính độ thẩm thấu. Mô hình GIT được mô phỏng bằng cách sử dụng hỗn hợp phospholipit GIT-0. Verapamil và quinidin (độ thẩm thấu cao) và ranitidin (độ thẩm thấu thấp) được sử dụng làm hợp chất đối chứng. Tất cả các hợp chất được thử nghiệm đều có bốn bản. Bổ sung dung dịch đậm Prisma HT (độ pH=7,4) chứa hợp chất thử nghiệm 50 µM (nồng độ DMSO cuối cùng là 0,5%) vào giếng cho. Chất đậm rửa ở giếng nhận được bổ sung vào mỗi giếng nhận. Ủ ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ mà không cần khuấy. Sau khi ủ, phần mẫu từ cả hai giếng được chuyển sang các tấm UV-Vis quang học và độ hấp thụ được ghi lại trong khoảng 202-500 nm trong các bước 4 nm. Các hợp chất có tín hiệu UV-Vis thấp được đánh giá bằng LC-MS/MS (sử dụng hệ thống Shimadzu VP HPLC với cột

HPLC pha ngược, kết hợp với khối phổ kế API 3000 (PE Sciex) và nguồn ion TurboIonSpray được sử dụng ở chế độ ion dương; thu thập và phân tích dữ liệu được thực hiện bằng phần mềm Analyst 1.5.2 (PE Sciex)).

Sau đó, hệ số thâm biểu kiến được tính toán, sử dụng công thức dưới đây.

$$\log P_{app} = \log_{10} \left(\frac{2.303 \times V_D}{2 \times \text{Diện tích} \times \text{Thời gian}} \right) \times \log_{10} \left(1 - 2 \times \frac{[thuốc]_{acc}}{[thuốc]_d} \right)$$

V_D - thể tích chất đệm vận chuyển trong giếng cho (0,3ml);

Diện tích - diện tích bề mặt lipid trong giếng được bổ sung (diện tích tăng trưởng hiệu quả của giếng được bổ sung – 0,3 cm²);

Thời gian – Thời gian thử nghiệm, giây;

$[thuốc]_{acc}$ - OD cuối cùng của hợp chất thử nghiệm trong giếng nhận

$[thuốc]_d$ - OD ban đầu của hợp chất thử nghiệm trong giếng cho

Hệ số thâm biểu kiến được tính toán cho mỗi hợp chất ($\log P_{app}$).

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế, ví dụ, khi được thử nghiệm trong phép thử độc tính tế bào được mô tả trong ví dụ 2 thường có trị số IC₅₀ không nhỏ hơn 50μM.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế, khi được thử nghiệm trong thử nghiệm tính nhạy cảm được mô tả trong ví dụ 3 thường có thể có MIC thấp hơn 15,6μM. Các hợp chất theo sáng chế khi được thử nghiệm trong thử nghiệm được mô tả trong ví dụ 3 có thể có MIC nằm trong khoảng từ 3,91 μM đến 15,6μM.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong các thử nghiệm nêu trong các ví dụ 2 và 3 như được mô tả trên đây và thu được các kết quả sau:

Bảng 1 - REMA và kết quả IC₅₀ đối với các hợp chất đã chọn

Hợp chất số	Tên	REMA MIC	IC ₅₀
2	Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
3	Etyl 1-(6-(4-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
4	Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
8	Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
10	Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
11	Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
14	Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
15	Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua	+++	++++
16	Etyl 1-(6-(furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
18	Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua	+++	++++
19	Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+++
20	Etyl 1-(6-(4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
21	Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
22	Axit 1-(6-(3-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	+++	++++
23	Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	+++	++++
24	Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua	++++	+++
25	Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
26	Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
29	Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
30	Etyl 1-(6-(3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
32	Etyl 1-(6-(3-nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
35	Etyl 1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
37	Etyl 1-(6-(2-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	+++
40	Etyl 1-(6-(2-metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++
41	Etyl 1-(6-(3, 5-đimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	+++
42	Etyl 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-	+++	++

	carboxylat		
50	Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
54	Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylat	+++	++++
55	Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+++
58	Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
63	Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
64	Etyl 1-(6-(3-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
67	Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)pyrrolidin-3-carboxylat	+++	++++
68	Etyl 1-(6-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
69	Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+++
70	Etyl 1-(6-(2-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+
70	Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
72	Etyl 1-(6-(4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
74	Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++
75	Etyl 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	+++	++++

Trong bảng 1, kết quả của REMA và độc tính tế bào như sau:

	++++	+++	++	+
MTB tăng trưởng REMA (μM)	< 7,8	7,8- 15,6	15,6-31,5	31,5-62,5
IC ₅₀ (μM)	> 100	50-100	20-50	< 20

Bảng 2 –REMA và kết quả IC₅₀ đối với các hợp chất được chọn

Hợp chất số	Tên	REMA MIC	IC ₅₀
2	Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
4	Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
8	Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
10	Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
11	Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++

14	Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
19	Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+++
21	Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
24	Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua	++++	+++
25	Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
26	Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
29	Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	++++	++++
50	Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
55	Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+++
58	Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
63	Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++
69	Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	+++
71	Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	++++	++++

Trong bảng 2, kết quả của REMA và độc tính tế bào được trình bày như sau:

	++++	+++	++	+
MTB tăng trưởng trong REMA (μM)	< 7,8	7,8- 15,6	15,6-31,5	31,5-62,5
IC ₅₀ (μM)	> 100	50-100	20-50	< 20

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế đã được chứng minh là có khả năng ức chế sự phát triển của *Mycobacterium tuberculosis* trong thử nghiệm REMA tiêu chuẩn (Palomino JC *et al*, *Mycobacterium tuberculosis Antimicrob. Agents Chemother.* 2002, 46, 8, 2720-2722) với nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) không lớn hơn 15,6 μM . Đáng ngạc nhiên là hợp chất theo sáng chế có MIC không lớn hơn 15,6 μM . Đáng ngạc nhiên hơn nữa là, các phương án cho kết quả tốt hơn theo sáng chế có MIC không lớn hơn 7,8 μM . Cũng đã phát hiện ra rằng các hợp chất theo sáng chế không gây độc tế bào đối với dòng tế bào HepG2, ổn định về mặt chuyển hóa trong thể nhỏ của của người, ổn định trong huyết thanh và tương đối thấm qua màng

nhân tạo song song với đường tiêu hóa. LogD và pKa đã được mô tả. Các hợp chất được bộc lộ là chất kháng khuẩn đầy hứa hẹn.

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm trong thử nghiệm được nêu trong ví dụ 4 như được mô tả trên đây và đã đạt được các kết quả dưới đây.

Bảng 3– Cl_{int} và kết quả $t_{1/2}$ đối với các hợp chất đã chọn

Hợp chất số	Tên	Cl_{int} (μ l/min/mg)	$t_{1/2}$ (phút)
18	Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua	≤ 1	n.d.
21	Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	19	87,4
23	Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	26	64,1
27	Axit 1-(6-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	≤ 1	n.d.
29	Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	9	186,4
36	Axit 1-(6-(4-(Triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	4	456,5
47	Axit 1-(6-(4-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	≤ 1	n.d.
52	Axit 1-(6-(6-(Triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua	3	558,8

n.d. = không xác định

Theo một phương án, các hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm trong các thử nghiệm được nêu trong các ví dụ 5, 6, 7, 8 và 9 như được mô tả trên đây và đã đạt được các kết quả dưới đây:

Bảng 4 – Dữ liệu sinh học bổ sung đối với các hợp chất đã chọn

Hợp chất số	Tên	$t_{1/2}$ (phút) hPS	hPPB	GIT PAMPA $\log[10^{-6}$ cm/s]	LogD	pKa
2	Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	≥ 99	-4,6	2,88	n.d.
10	Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	99	-4,6	2,75	n.d.
11	Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	99	-4,0	2,12	n.d.
14	Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥ 99	-4,9	4,28	n.d.
18	Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua	>120	95	≤ -7	0,81	4,4, 9,6
19	Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥ 99	-5,6	3,99	n.d.
21	Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	99	≤ -7	1,83	2,8, 9,8
23	Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	≥ 99	-4,2	2,46	4,1, 6,9
24	Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua	>120	≥ 99	-5,3	3,18	n.d.
25	Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥ 99	-5,8	2,49	n.d.
26	Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥ 99	-5,3	>4,5	n.d.
27	Axit 1-(6-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	99	-5,1	1,34	7,0, 10,8

29	Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	≥99	-4,4	3,11	<2, 10,0
36	Axit 1-(6-(4-(Triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	≥99	-4,4	2,93	<2, 10,0
47	Axit 1-(6-(4-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic	>120	99	-4,3	2,02	2,3, 9,0
50	Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-4,5	2,21	n.d.
52	Axit 1-(6-(6-(Triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua	>120	99	-4,8	1,61	3,8, 10,0
55	Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-4,6	3,51	n.d.
58	Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-5,0	2,26	n.d.
63	Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-5,1	4,02	n.d.
64	Etyl 1-(6-(3-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-6,1	4,32	n.d.
66	Etyl 1-(6-(3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-6,4	4,29	n.d.
67	Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)pyrolidin-3-carboxylat	78	98	-4,0	3,73	n.d.
68	Etyl 1-(6-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-5,5	2,65	n.d.
69	Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-5,4	3,38	n.d.
71	Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxypheyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-5,0	3,49	n.d.
72	Etyl 1-(6-(4-metoxi-3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-	>120	≥99	-5,7	2,83	n.d.

	yl)piperidin-4-carboxylat					
74	Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-5,7	4,00	n.d.
75	Etyl 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat	>120	≥99	-6,3	4,00	n.d.

n.d.-Không xác định.

Cụm từ “chứa” được sử dụng trong bản mô tả này để chỉ sự có mặt của các dấu hiệu, số nguyên, bước, thành phần đã nêu, nhưng không loại trừ sự có mặt hoặc bổ sung của một hoặc nhiều dấu hiệu, số nguyên, bước, thành phần hoặc nhóm khác của chúng.

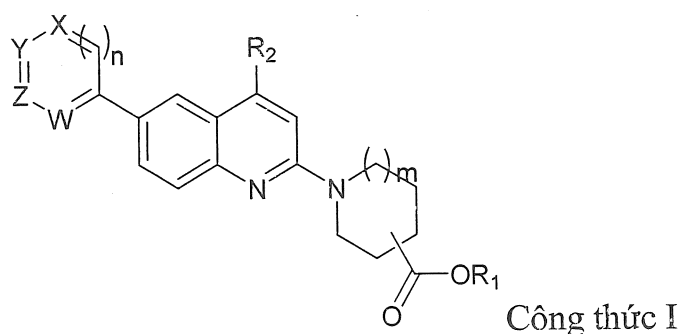
Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ đánh giá cao rằng trừ khi có chỉ dẫn khác trong tài liệu này, trình tự các bước cụ thể được mô tả chỉ mang tính minh họa và có thể thay đổi mà không chệch khỏi sáng chế. Do đó, trừ khi có quy định khác, khi có thể, các bước được mô tả không có thứ tự có nghĩa là các bước này có thể được thực hiện theo thứ tự thuận tiện hoặc mong muốn bất kỳ.

Sáng chế không nên được nhìn nhận theo cách bất kỳ bị hạn chế đối với các phương án được mô tả và người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật này sẽ thấy trước nhiều khả năng biến đổi chúng. Các phương án được mô tả trên đây có thể được kết hợp.

Bộ yêu cầu bảo hộ sau đây nêu rõ thêm các phương án cụ thể của sáng chế.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức chung I hoặc muối được dụng, hydrat, solvat, *N*-oxit, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân không đối quang, chất đồng phân đối quang hoặc chất đồng phân quang học, dạng đa hình hoặc este của chúng:



trong đó

R_1 , R_2 , X, Y, Z, W được chọn độc lập với nhau;

R_1 được chọn từ H hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

R_2 được chọn từ H hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

X được chọn từ N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ H, halogen, alkoxy C_1 - C_6 hoặc haloalkyl C_1 - C_6 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ H, haloalkoxy C_1 - C_6 , OH, alkoxy C_1 - C_6 , haloalkyl C_1 - C_6 , halogen hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 được chọn từ H, halogen, alkoxy C_1 - C_6 , haloalkyl C_1 - C_6 , haloalkoxy C_1 - C_6 , OH, NO_2 hoặc alkyl C_1 - C_6 ;

W được chọn từ N, hoặc CR_6 , và R_6 được chọn từ H, alkoxy C_1 - C_6 , haloalkyl C_1 - C_6 , halogen, hoặc haloalkoxy C_1 - C_6 ;

m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

halogen này là F hoặc Cl;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophenyl, indolyl hoặc phenyl,

và vòng piperidin được liên kết với gốc quinolin trên C_2 , có C_3 hoặc C_4 của nó được thế bằng nhóm carboxylat.

2. Hợp chất có công thức I theo điểm 1, trong đó

R_1 được chọn từ H, CH_2CH_3 hoặc CH_3 ;

R_2 được chọn từ H hoặc CH_3 ;

X được chọn từ N, O, S hoặc CR_3 , và R_3 được chọn từ H, Cl, F, CF_3 hoặc OCH_3 ;

Y được chọn từ N hoặc CR_4 , và R_4 được chọn từ H, F, Cl, CH_3 , OH, CF_3 , OCF_3 , $OCH(CH_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

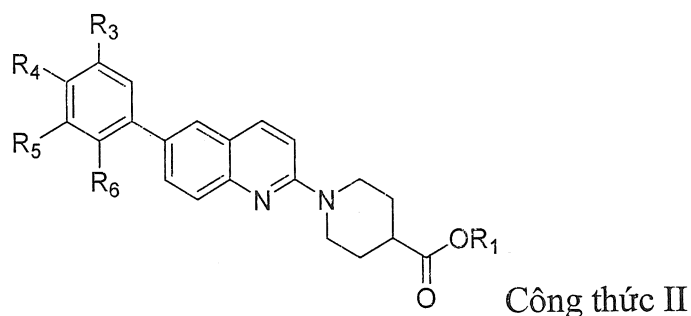
Z được chọn từ N hoặc CR_5 , và R_5 là H, OH, F, OCF_3 , OCH_3 , NO_2 , CF_3 hoặc CH_3 ;

W được chọn từ N hoặc CR_6 và R_6 là H, F, Cl, CF_3 , OCH_3 hoặc OCF_3 ;

m và n được chọn độc lập từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl, pyrimidin-5-yl, furan-2-yl, benzothiophenyl, indolyl hoặc phenyl.

3. Hợp chất có công thức II theo các điểm 1 hoặc 2, trong đó



R_1 được chọn từ H hoặc CH_2CH_3 ;

R_3 được chọn từ H, Cl, F, CF_3 hoặc OCH_3 ;

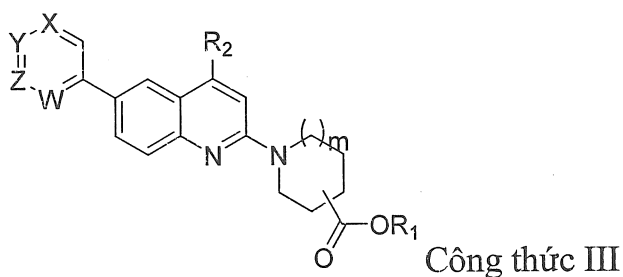
R_4 được chọn từ H, OH, Cl, F, OCF_3 , CH_3 , CF_3 , $OCH(CH_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

R_5 được chọn từ H, OH, F, OCF_3 , CF_3 , CH_3 , OCH_3 hoặc NO_2 ;

R_6 được chọn từ H, Cl, F, CF_3 hoặc OCF_3 hoặc OCH_3 ;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ indolyl hoặc phenyl.

4. Hợp chất có công thức III theo các điểm 1 hoặc 2, trong đó



R₁ được chọn từ H, CH₂CH₃ hoặc CH₃;

R₂ được chọn từ H và CH₃;

X được chọn từ N, hoặc CR₃, và R₃ là H;

Y được chọn từ N hoặc CR₄, và R₄ được chọn từ H, CH₃, F, CF₃ hoặc OCH₃;

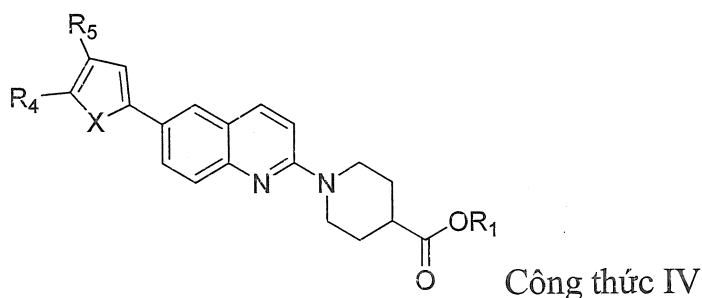
Z được chọn từ N hoặc CR₅, và R₅ được chọn từ H hoặc CH₃;

W được chọn từ N hoặc CR₆, và R₆ được chọn từ H hoặc F;

m được chọn từ 0 hoặc 1;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C₆ là aryl được thế, heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ pyridin-2-yl, pyridin-3-yl, pyridin-4-yl hoặc pyrimidin-5-yl.

5. Hợp chất có công thức IV theo các điểm 1 hoặc 2, trong đó



X là O hoặc S;

R_1 được chọn từ H hoặc CH_2CH_3 ;

với điều kiện nhóm này được liên kết với gốc quinolin trên C_6 là heteroaryl được thế hoặc không được thế hoặc vòng heteroaryl dung hợp được chọn từ furan-2-yl hoặc benzothiophenyl.

6. Hợp chất theo điểm 3, trong đó

R_3 là H, Cl, F hoặc CF_3 ;

R_4 là H, Cl, F, OCF_3 , $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ hoặc OCH_3 ;

R_5 là H, Cl, F, OH, OCF_3 hoặc CF_3 ; và

R_6 là H, Cl, CF_3 hoặc OCH_3 .

7. Hợp chất theo điểm 4, trong đó cả hai X và Z đều là N, và R_5 là OCH_3 .

8. Hợp chất theo điểm 4, trong đó Y, Z hoặc W là N.

9. Hợp chất theo điểm 8, trong đó Y là N.

10. Hợp chất theo điểm 8, trong đó R_4 là OCH_3 hoặc CH_3 nếu Z là N.

11. Hợp chất theo điểm 8, trong đó W là N.

12. Hợp chất theo điểm 6-11 trong đó R_1 là H hoặc CH_2CH_3 .

13. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó muối này là hydroclorua.

14. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hợp chất này là:

Etyl 1-(6-(4-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;

Etyl 1-(6-(4-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Axit 1-(6-(2-Metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(4-Isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(4-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-Flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(6-Metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(Furan-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(4-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-Metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(2-Clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat
 hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(3-Hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(4-Metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-
 carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(6-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(4-(Triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(2-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(6-Flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
 Axit 1-(6-(3-Nitrophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(2-metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3,5-dimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(1H-indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(6-(triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(1H-Indol-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
 Axit 1-(6-(3,5-Dimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(4-Flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(Pyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(Pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(2-Flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
 Axit 1-(6-(6-(Triflometyl)pyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua;
 Axit 1-(6-(2-Metylpyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(4-Metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(4-metyl-6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-flo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3,4-dimetoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(Pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(Pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-3-carboxylic hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(4-clo-3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(4-clophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)pyrolidin-3-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(benzo[b]thiophen-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-flo-2-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-metoxy-3-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(4-clo-3-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-clo-4-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(5-flopyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-flopyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Metyl 1-(6-(pyridin-4-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat; hoặc
 Axit 1-(6-(6-metylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic hydroclorua.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm trên đây, trong đó hợp chất này được chọn từ:

Axit 1-(6-(4-(Triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(2-metoxypyrimidin-5-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(3-flo-4-isopropoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Axit 1-(6-(3-flophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(6-metoxypyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Etyl 1-(6-(2-clo-4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
 Axit 1-(6-(4-metoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
 Etyl 1-(6-(4-metoxy-2-(triflometyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat hydroclorua;
 Etyl 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;

Etyl 1-(6-(3-hydroxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Axit 1-(6-(3-(triflometoxy)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylic;
Etyl 1-(6-(6-methylpyridin-3-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(pyridin-2-yl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(3-fluoro-4-methoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(4-chloro-3-fluorophenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat;
Etyl 1-(6-(2-(trifluoromethyl)phenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat; hoặc
Etyl 1-(6-(4-fluoro-2-methoxyphenyl)quinolin-2-yl)piperidin-4-carboxylat.

16. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1-15 trên đây và tá dược được dùng.