(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) **1-0025643**

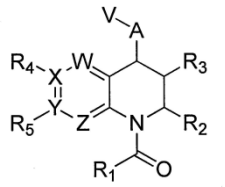
(51)[7] **C07D 215/227**; C07D 413/04; A61K 31/4709; C07D 215/44; C07D 215/46; C07D 215/48; C07D 401/04; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 405/04; C07D 405/14; C07D 409/12; C07D 409/14; A61K 31/4375; A61K 31/4706

(13) **B**

(21) 1-2015-03918 (22) 12/03/2014
(86) PCT/EP2014/054795 12/03/2014 (87) WO 2014/140076 A1 18/09/2014
(30) 61/781,583 14/03/2013 US; 61/882,798 26/09/2013 US
(45) 26/10/2020 391 (43) 25/12/2015 333A
(73) GlaxoSmithKline Intellectual Property (NO.2) Limited (GB)
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
(72) AMANS, Dominique (GB); ATKINSON, Stephen John (GB); HARRISON, Lee Andrew (GB); HIRST, David Jonathan (GB); LAW, Robert Peter (GB); LINDON, Matthew (GB); PRESTON, Alexander (GB); SEAL, Jonathan Thomas (GB); WELLAWAY, Christopher Roland (GB).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) HỢP CHẤT 1-AXYL-4-AMINO-1,2,3,4-TETRAHYDROQUINOLIN ĐƯỢC THẾ Ở VỊ TRÍ 2, 3, DƯỢC PHẨM VÀ DƯỢC PHẨM KẾT HỢP CHỨA HỢP CHẤT NÀY ĐỂ SỬ DỤNG LÀM CHẤT ỨC CHẾ BROMODOMAIN

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



(I)

trong đó R_1 là C_{1-4}alkyl; R_2 là C_{1-4}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$ hoặc heteroxyclyl; R_3 là C_{1-4}alkyl, $-CH_2F$, $-CH_2OH$ hoặc $-CH_2O(O)CH_3$; R_4 nếu có mặt là như được định nghĩa theo điểm 1; R_5 nếu có mặt là H, halo, hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy; A là -NH-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2$-, $-N(C_{1-4}alkyl)$- hoặc $-NC(O)(CH_3)$-; V là phenyl, dị vòng thơm hoặc pyridon tùy ý được thế bởi 1,2 hoặc 3 phần tử thế; W là CH hoặc N; X là C hoặc N; Y là C hoặc N; và Z là CH hoặc N; với điều kiện không nhiều hơn 2 trong số W, X, Y và Z là N, và dược phẩm chứa hợp chất đó làm chất ức chế bromodomain.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất 1-axyl-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin được thế ở vị trí 2, 3 và dược phẩm chứa hợp chất này làm chất ức chế bromodomain

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bộ gen của sinh vật nhân chuẩn được tổ chức cao trong nhân của tế bào. ADN sợi kép dài được quấn quanh octamer của protein histon (thông thường nhất bao gồm hai bản sao của histon H2A, H2B, H3 và H4) để tạo thành nucleoxom. Đơn vị cơ bản này sau đó được tiếp tục nén bằng việc kết hợp và gấp nucleoxom để tạo thành cấu trúc nhiễm sắc thể đậm đặc. Có thể có đủ các trạng thái kết hợp khác nhau của sự đậm đặc, và độ khăng khít của cấu trúc này thay đổi trong chu kỳ tế bào, chặt chẽ nhất trong quá trình phân chia tế bào. Cấu trúc nhiễm sắc thể đóng vai trò quan trọng trong việc quy định phiên mã gen, điều mà không thể xảy ra một cách hiệu quả trong nhiễm sắc thể đậm đặc cao. Cấu trúc nhiễm sắc thể này được điều khiển bởi một loạt các biến đổi sau dịch mã với protein histon, đáng chú ý là histon H3 và H4, và phổ biến nhất trong đuôi histon mà mở rộng ra ngoài lõi cấu trúc nucleoxom. Các biến đổi này bao gồm sự axetyl hóa, sự metyl hóa, sự phosphoryl hóa, sự ubiquitinyl hóa, sự SUMOyl hóa. Những dấu hiệu biểu sinh này được tạo ra và xóa bỏ bởi enzym đặc hiệu, mà đặt tag vào gốc đặc hiệu trong đuôi histon, qua đó tạo ra mã biểu sinh, mà sau đó được phiên dịch bởi tế bào để cho phép điều hòa đặc hiệu gen của cấu trúc nhiễm sắc thể và bằng cách đó phiên mã.

Sự axetyl hóa histon thường liên quan nhất với sự hoạt hóa phiên mã gen, vì việc biến đổi này nới lỏng sự tương tác của ADN và histon octomer bằng cách thay đổi tĩnh điện. Ngoài sự thay đổi vật lý này, protein đặc hiệu nhận dạng và gắn kết với gốc lysin đã được axetyl hóa trong histon để đọc mã biểu sinh. Bromodomain là vùng nhỏ (~110 axit amin) riêng biệt trong protein mà thông thường liên kết với gốc lyzin đã được axetyl hóa nhưng không chỉ giới hạn trong phạm vi của histon. Có một họ gồm khoảng 50 protein đã biết là có chứa bromodomain, và chúng có một loạt các chức năng trong tế bào.

Họ BET của bromodomain chứa protein gồm 4 protein (BRD2, BRD3, BRD4 và BRDT) mà chứa bromodomain tiếp đôi có khả năng gắn kết với hai gốc lysin đã được axetyl hóa ở đầu gần, làm tăng tính đặc hiệu của sự tương tác. Đánh số từ đầu chặn mạch

N của mỗi protein BET, bromodomain song song thường được đánh dấu là vùng gắn kết 1 (BD1) và vùng gắn kết 2 (BD2) (Chung et al, J Med. Chem,. 2011, 54, 3827-3838).

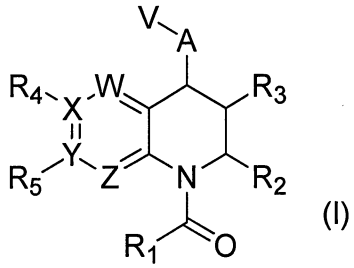
Nhóm hợp chất mới vừa được phát hiện ra, nhóm hợp chất này ức chế sự gắn kết của bromodomain với protein đã được axetyl hóa cùng gốc của nó, cụ thể hơn là nhóm hợp chất mà ức chế sự gắn kết của bromodomain họ BET với gốc lysin đã được axetyl hóa, thậm chí cụ thể hơn là nhóm hợp chất mà ức chế chọn lọc sự gắn kết và chức năng của bromodomain họ BET thông qua vùng gắn kết 2 (BD2). Sau đây, các hợp chất này được gọi là "chất ức chế bromodomain".

Funabashi và các đồng tác giả mô tả các hợp chất 1,2,3,4,-tetrahydroquinolin và thực hiện một phân tích về cấu hình và cấu tạo (Funabashi et al, Bulletin of the Chemical Society of Japan, 1969, 42, 2885-2894).

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất 1-axyl-4-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin được thế ở vị trí 2, 3 và dược phẩm chứa hợp chất này làm chất ức chế bromodomain.

Cụ thể hơn, theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I)



(I)

hoặc muối của nó, cụ thể hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh thứ hai, sáng chế đề cập đến dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

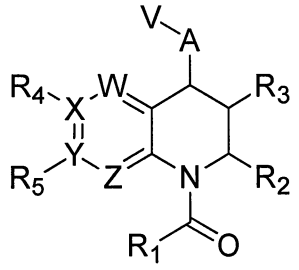
Theo khía cạnh thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh, cụ thể là để điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain.

Theo khía cạnh thứ tư, sáng chế mô tả phương pháp điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain ở đối tượng cần điều trị mà bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Theo khía cạnh thứ năm, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc chữa bệnh để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain.

Mô tả chi tiết sáng chế

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



(I)

hoặc muối của nó

trong đó

R_1 là C_{1-4}alkyl;

R_2 là C_{1-4}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$ hoặc heteroxyclyl;

R_3 là C_{1-4}alkyl, $-CH_2F$, $-CH_2OH$ hoặc $-CH_2OC(O)CH_3$;

R_4 nếu có mặt là H, hydroxy, halo, xyano, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-OSO_2CF_3$, $-C(O)N(R_8)C_{1-4}$alkylenOH, $-C(O)N(R_8)C_{1-4}$alkylenOCH_3, $-C(O)N(R_8)C_{1-4}$alkylenNR_6R_7, $-C(O)N(R_8)C_{1-4}$alkylenSO_2CH_3, $-C(O)N(R_8)C_{1-4}$alkylenCN, $-C(O)NHOH$, $-C(O)NHCH(CH_2OH)_2$, $-OCH_2CH_2OH$, -B-C_{1-6}alkyl, -B-C_{3-7}xycloalkyl, -B-phenyl, -B-heteroxyclyl hoặc -B-heteroaromatic, trong đó vòng C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc heteroaromatic này tùy ý được thế bởi 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halo, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)C_{1-6}$alkyl, $-C(O)NHC_{1-6}$alkyl, xyano, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl và dị vòng thơm;

R_5 nếu có mặt là H, halo, hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy;

A là –NH-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2$-, -N(C_{1-4}alkyl)- hoặc –NC(O)(CH_3)-;

B là một liên kết, -O-, -N(R_8)-, S, -SO-, $-SO_2$-, $-SO_2N(R_8)$-, $-CH_2$-, -C(O)-, $-CO_2$-, $-N(R_8)C(O)$-, $-C(O)N(R_8)$-, $-C(O)N(R_8)CH_2$- hoặc $-C(O)N(R_8)CH_2CH_2$-;

V là phenyl, dị vòng thơm hoặc pyridon mà mỗi trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, flo, clo, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, xyclopropyl, xyano, $-CO_2CH_3$, heteroxyclyl, $-CO_2H$, $-CH_2NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$-, $CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, -

CH_2heteroxyclyl, $-OCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, -C(O)NHheteroaromatic, $-C(O)NHCH_2$heteroxyclyl, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2NH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2SO_2Me$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_3$, -C(O)heteroxyclyl và -C(O)NHheteroxyclyl, trong đó heteroxyclyl tùy ý được thế bằng -OH;

mỗi trong số R_6, R_7, R_8, R_9 và R_{10} độc lập được chọn từ H và C_{1-4}alkyl;

W là CH hoặc N;

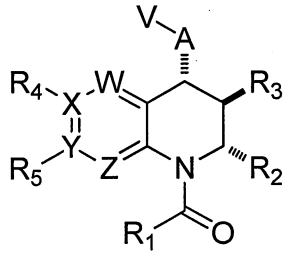
X là C hoặc N;

Y là C hoặc N; và

Z là CH hoặc N;

với điều kiện không nhiều hơn 2 trong số W, X, Y và Z là N; và hợp chất có công thức (I) không phải là 1-(2-etyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon hoặc 1-(2-etyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on.

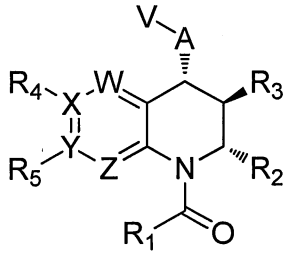
Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó là hỗn hợp raxemic có công thức (Ia)



(Ia)

hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó là chất đồng phân đối ảnh có công thức (Iaa)



(Iaa)

hoặc muối của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó

trong đó:

R_1 là C_{1-4}alkyl;

R_2 là C_{1-4}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, $-CH_2CF_3$ hoặc $-CH_2OCH_3$;

R_3 là C_{1-4}alkyl;

R_4 nếu có mặt là H, hydroxy, halo, xyano, $-CO_2H$, $-CONH_2$, $-OSO_2CF_3$, $-C(O)N(R_8)CH_2CH(R_9)OH$, $-C(O)N(R_8)CH_2CH_2OCH_3$, $-C(O)N(R_8)CH_2CH_2NHCH_3$, $-C(O)N(R_8)CH_2CH_2SO_2CH_3$, $-C(O)N(R_8)CH_2CH_2CN$, -B-C_{1-6}alkyl, -B-C_{3-7}xycloalkyl, -B-phenyl, -B-heteroxyclyl hoặc -B-heteroaromatic, trong đó vòng C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc heteroaromatic tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halo, $-NH_2$, $-CO_2H$, $-C(O)NHC_{1-6}$alkyl, xyano, $-CH_2CH_2NHCH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl và dị vòng thơm;

R_5 nếu có mặt là H, halo, hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy;

A là –NH-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2$- hoặc -N(C_{1-4}alkyl)-;

B là một liên kết, -O-, $-N(R_8)$-, S, -SO-, $-SO_2$-, $-SO_2N(R_8)$-, $-CH_2$-, -C(O)-, $-N(R_8)C(O)$-, $-C(O)N(R_8)$-, $-C(O)N(R_8)CH_2$- hoặc $-C(O)N(R_8)CH_2CH_2$-;

V là phenyl hoặc dị vòng thơm mà một trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, flo, clo, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, xyclopropyl, xyano, $-CO_2CH_3$, heteroxyclyl, $-CO_2H$, $-CH_2NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$ và $-NR_6C(O)R_7$;

mỗi trong số R_6, R_7, R_8 và R_9 độc lập được chọn từ H và C_{1-4}alkyl;

W là CH hoặc N;

X là C hoặc N;

Y là C hoặc N; và

Z là CH hoặc N;

với điều kiện không nhiều hơn 2 trong số W, X, Y và Z là N; và hợp chất có công thức (I) không phải là 1-(2-etyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon hoặc 1-(2-etyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on.Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó

trong đó:

R_1 là C_{1-4}alkyl;

R_2 là C_{1-4}alkyl, C_{3-7}xycloakyl, $-CH_2CF_3$ hoặc $-CH_2OCH_3$;

R_3 là C_{1-4}alkyl;

R_4 nếu có mặt là H, hydroxy, -B-C_{1-6}alkyl, -B-C_{3-7}xycloalkyl, -B-phenyl, -B-heteroxyclyl hoặc -B-heteroaromatic, trong đó vòng C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc heteroaromatic tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ =O, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoxy, halo, -NH_2, -CO_2H, -C(O)NHC_{1-6}alkyl, xyano, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl và dị vòng thơm;

R_5 nếu có mặt là H, halo, hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy;

A là –NH-, -O-, -S-, -SO-, -SO_2- hoặc -N(C_{1-4}alkyl)-;

B là một liên kết, -O-, -N(R_8)-, -SO_2-, -SO_2NH- hoặc -CH_2-;

V là phenyl hoặc dị vòng thơm mà một trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, flo, clo, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, xyclopropyl, xyano, -CO_2CH_3, heteroxyclyl, -NR_6R_7, -C(O)NR_6R_7 và –NR_6C(O)R_7;

mỗi trong số R_6, R_7 và R_8 độc lập được chọn từ H và C_{1-4}alkyl;

W là CH hoặc N;

X là C hoặc N;

Y là C hoặc N; và

Z là CH hoặc N;

với điều kiện không nhiều hơn 2 trong số W, X, Y và Z là N; và hợp chất có công thức (I) không phải là 1-(2-etyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon hoặc 1-(2-etyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on.

Theo một phương án, R_1 là metyl hoặc etyl. Theo một phương án khác, R_1 là metyl.

Theo một phương án, R_2 là C_{1-4}alkyl, C_{3-7}xycloakyl, -CH_2CF_3 hoặc -CH_2OCH_3. Theo một phương án khác, R_2 là metyl, etyl hoặc xyclopropyl. Theo một phương án khác, R_2 là metyl hoặc xyclopropyl. Theo một phương án khác, R_2 là xyclopropyl.

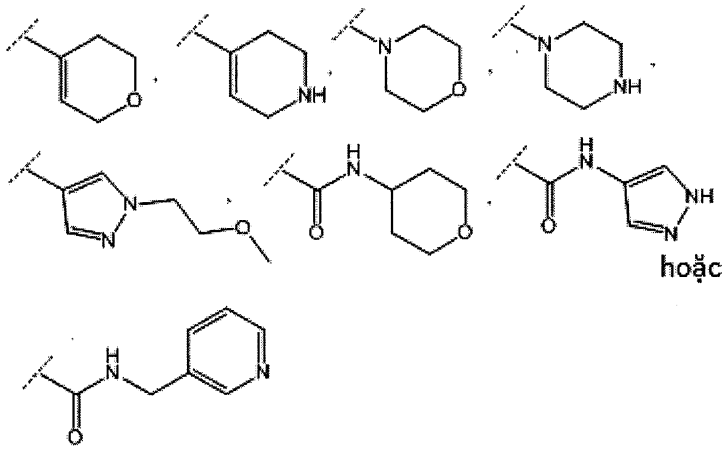
Theo một phương án, R_3 là C_{1-4}alkyl. Theo một phương án khác, R_3 là metyl.

Theo một phương án, R_4 là H, hydroxy, flo, xyano, -CO_2H, -$CONH_2$, -OSO_2CF_3, -C(O)NHCH_2CH_2OH, C(O)N$HCH_2C(CH_3)OH$, -C(O)N$HCH_2CH_2OCH_3$, -C(O)N$HCH_2CH_2NHCH_3$, -C(O)N$HCH_2CH_2SO_2CH_3$, -C(O)NHCH_2CH_2CN, -B-CH_3, -B-$CH(CH_3)_2$, -B-CH_2CH_3, -B-phenyl, -B-heteroxyclyl hoặc -B-heteroaromatic, trong đó vòng phenyl, heteroxyclyl hoặc heteroaromatic này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ =O, -CH_3, -CH_2CH_3, -OCH_3, -NH_2, -C(O)NHCH_3, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$ và -CO_2H.

Theo một phương án khác, R_4 là H, hydroxy, flo, xyano, -CO_2H, -$CONH_2$, -OSO_2CF_3, -C(O)$NHCH_2CH_2OH$, C(O)$NHCH_2C(CH_3)OH$, -C(O)$NHCH_2CH_2OCH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_2NHCH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_2SO_2CH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_2CN$, -B-CH_3, -B-$CH(CH_3)_2$, -B-CH_2CH_3, -B-phenyl, -B-piperidinyl, -B-morpholinyl, -B-piperazinyl, -B-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-yl, -B-8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl, -B-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl, -B-pyrolidinyl, -B-3,6-dihydro-2H-pyran, -B-1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, -B-tetrahydrofuranyl, -B-tetrahydro-2H-thiopyran1,1,dioxit, -B-pyrazolyl hoặc -B-pyridinyl trong đó vòng phenyl, heteroxyclyl hoặc heteroaromatic này tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ =O, -CH_3, -CH_2CH_3, -OCH_3, -NH_2, -C(O)$NHCH_3$, -$CH_2CH_2NHCH_3$, -$CH_2CH_2OCH_3$ và -CO_2H.

Theo một phương án khác, R_4 là H, -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_2OCH_3$, -morpholinyl, -piperazinyl, -3,6-dihydro-2H-pyran, -1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, -pyrazolyl, -C(O)NH-tetrahydro-2H-pyran, -C(O)NH-pyridinyl hoặc -C(O)NH-pyrazolyl trong đó vòng heteroxyclyl hoặc dị vòng thơm tùy ý được thế bằng -$CH_2CH_2OCH_3$.

Theo một phương án khác, R_4 là H, -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_2OCH_3$,



Theo một phương án khác, R_4 được chọn từ:

(i) -C(O)NHC_{1-6}alkyl (như -C(O)$NHCH_3$, -C(O)$NHCH_2CH_3$, hoặc C(O)$NHCH(CH_3)_2$);

(ii) -C(O)$N(R_8)C_{1-4}$alkylenOH (như -C(O)$NHCH_2CH_2OH$, -C(O)$NHCH(CH_3)CH_2OH$, C(O)$NHCH_2C(CH_3)_2OH$ hoặc C(O)$NHCH_2CH(CH_3)OH$);

(iii) $-C(O)N(R_8)C_{1-4}alkylenOCH_3$ (như $-C(O)NHCH_2CH_2OCH_3$, $C(O)NHCH_2CH_2CH_2OCH_3$ hoặc $C(O)NHCH_2CH(CH_3)OCH_3$);

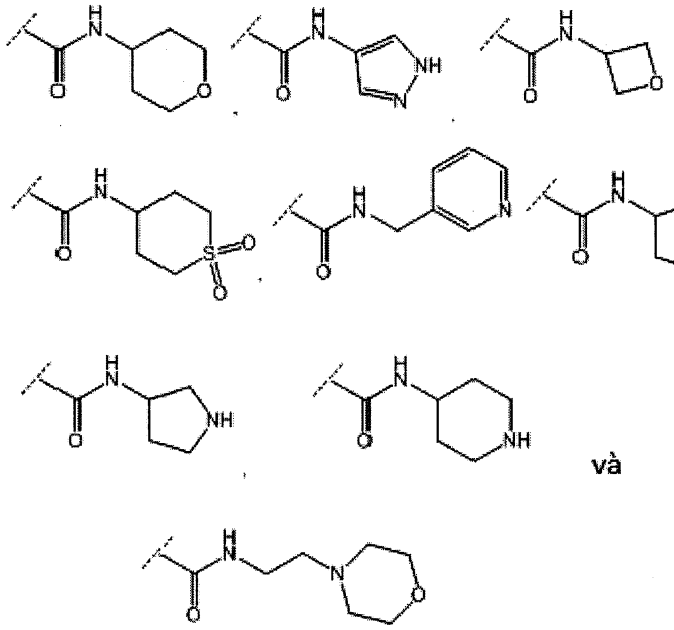
(iv) $-C(O)NHCH(CH_2OH)_2$,

(v) $-C(O)N(R_8)C_{1-4}alkylenNR_6R_7$ (như $C(O)NHCH_2CH_2NHCH_3$ hoặc $C(O)NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$);

(vi) $-C(O)N(R_8)C_{1-4}alkylenSO_2CH_3$, (như $C(O)NHCH_2CH_2SO_2CH_3$);

(vii) $-C(O)N(R_8)C_{1-4}alkylenCN$ (như $-C(O)NHCH_2CH_2CN$); và

(viii) –B-heteroxyclyl hoặc -B-heteroaromatic trong đó B là -C(O)NH, -$C(O)NHCH_2$- hoặc -$C(O)NHCH_2CH_2$- (như nhóm được chọn từ



và

Theo một phương án khác, R_4 là $–C(O)NH_2$.

Theo một phương án khác, R_4 là $-CO_2H$.

Theo một phương án khác, R_4 là xyano.

Theo một phương án khác, R_4 là flo.

Theo một phương án, B là một liên kết, -O-, -NH- -C(O)NH- hoặc $-SO_2$-.Theo một phương án khác, B là một liên kết. Theo một phương án khác, B là -O-. Theo một phương án khác, B là -NH-. Theo một phương án khác, B là - SO_2-. Theo một phương án khác, B là -C(O)NH-.

Theo một phương án, R_5 là H, flo, hydroxy hoặc $-OCH_3$. Theo một phương án khác, R_5 là H, flo hoặc $-OCH_3$ Theo một phương án khác, R_5 là H.

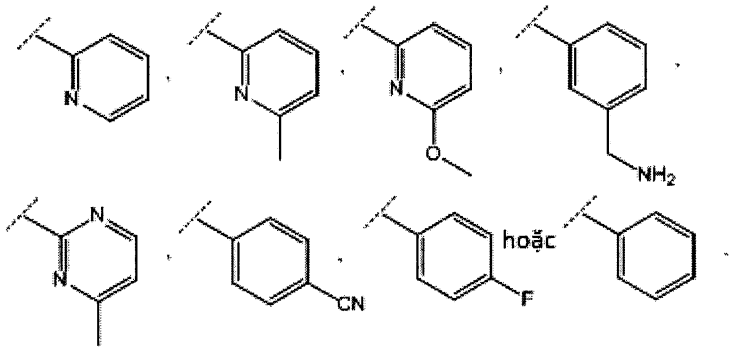
Theo một phương án, A là NH, O hoặc $N(CH_3)$. Theo một phương án khác, A là NH. Theo một phương án khác, A là O. Theo một phương án khác, A là $N(CH_3)$.

Theo một phương án, V là phenyl hoặc dị vòng thơm, mà một trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, flo, clo, -OCH_3, -$OCH(CH_3)_2$, hydroxy, xyclopropyl, xyano, -CO_2H, -CH_2NH_2, -$C(O)NHCH_3$, -$C(O)N(CH_3)_2$, -CO_2CH_3, piperazinyl và morpholinyl.

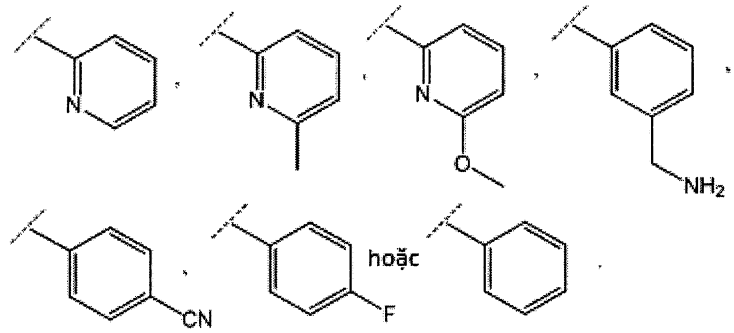
Theo một phương án khác, V là phenyl, pyridinyl, pyrimidinyl, imidazopyridinyl, quinolinyl, thienyl, thiazolyl, oxazolyl và pyrazinyl, mà mỗi trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1 hoặc 2 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, flo, clo, -OCH_3, -$OCH(CH_3)_2$, hydroxy, xyclopropyl, xyano, -CH_2NH_2, -$C(O)NHCH_3$, -CO_2CH_3, piperazinyl và morpholinyl.

Theo một phương án khác, V là phenyl hoặc pyridinyl mà một trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1 phần tử thế được chọn từ metyl, -OCH_3, flo, -CH_2NH_2 và xyano.

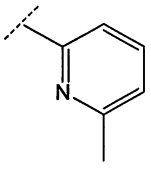
Theo một phương án khác, V là



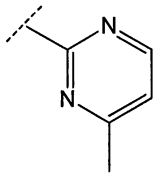
Theo một phương án khác, V là



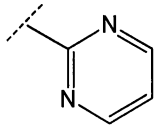
Theo một phương án khác, V là



Theo một phương án khác, V là



Theo một phương án khác, V là



Theo một phương án, W là CH. Theo một phương án khác, W là N.

Theo một phương án, X là C. Theo một phương án khác, X là N

Theo một phương án, Y là C. Theo một phương án khác, Y là N.

Theo một phương án, Z là CH. Theo một phương án khác, Y là N.

Cần hiểu rằng sáng chế bao gồm tất cả sự kết hợp các nhóm phần tử thế được mô tả trên đây.

Các hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 599 và các muối của chúng.

Các hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 292 và các muối của chúng. Theo một phương án khác, các hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 1 đến 290 và các muối của chúng. Theo một phương án khác, các hợp chất của sáng chế bao gồm các hợp chất của các ví dụ từ 293 đến 599 và các muối của chúng.

Theo một phương án, hợp chất có công thức (I) là

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylamino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-4-((3-metoxyphenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((3-morpholinophenyl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(quinolin-5-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((3-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-4-((4-clo-2-metoxyphenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2(1H)-on;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(thiophen-3-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-4-((4-clophenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-4-((4-metoxyphenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(m-tolylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyridin-3-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(p-tolylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-4-((5-clopyridin-3-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((2-metylpyridin-4-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(o-tolylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((4-flophenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-xyclopropylphenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-flophenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-(((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-(((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-(((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-isopropoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((4-xyclopropylphenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-metyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoat;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclobutyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-isopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-3-metyl-4-(phenylamino)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2R,3R,4R)-2-(metoxymetyl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on;

rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(metyl(phenyl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-metoxy-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-hydroxy-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl triflometansulfonat;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(metylsulfonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2R,3S,4S)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(3-metylpiperazin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(pyridin-3-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-6-(4-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-6-(piperidin-4-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(2-metylmorpholino)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((rac-2S,3R,4R)-6-(-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-6-((1R,5S)-8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(3-metylpyrolidin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(2-metylpyrolidin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-6-(3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(3-metylpiperazin-1-yl)-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

axit rac-4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzoic;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2(1H)-on;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)-N-metylbenzamit;

rac-5-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)-N-metylpicolinamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(3-metylpiperazin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-3-metyl-4-(phenylamino)-2-propyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-phenoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metyloxazol-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-4-((3-(aminometyl)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N,N-dimetylbenzamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-4-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

axit rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoic;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-2-metylnicotinonitril;

rac-2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dietyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,N,3-trimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-(2-(metylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2R,3S,4S)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

4-(((2R,3S,4S)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-1-((2S,3R,4)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;
rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;
rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;
4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;
1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;
1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;
rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril;

rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

4-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

4-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((R)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

4-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit;

6-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2,3-trimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2R,3S,4S)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-propyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(pyridin-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-morpholinoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-etyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-N-(2-(metylamino)etyl)-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-metoxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-xyanoetyl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-morpholinoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-isopropyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

(rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(pyrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2-dietyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-N-(2-(metylamino)etyl)-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-xyanoetyl)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-morpholinoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-isopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

(rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(pyrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylthiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic; hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) là

(2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

(2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit;

(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-((3-(2-aminoetoxy)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril;
rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon;
hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) là:
axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic hoặc muối của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) là:
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit hoặc muối của nó.

Thuật ngữ "C_{1-6}alkyl" trong bản mô tả này là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất 1, và nhiều nhất 6, nguyên tử cacbon. Ví dụ về "C_{1-6}alkyl" trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, isopropyl, t-butyl, pentyl và hexyl.

Thuật ngữ "C_{1-4}alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất là 1 và nhiều nhất là 4 nguyên tử cacbon. Ví dụ về "C_{1-4}alkyl" trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở metyl, etyl, n-propyl, n-butyl, isobutyl, isopropyl và t-butyl.

Thuật ngữ "C_{1-4}alkylen" là chuỗi alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh bão hòa chứa ít nhất là một và nhiều nhất là bốn nguyên tử cacbon. Ví dụ về "C_{1-4}alkylen" trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở metylen, etylen, propylen và butylen.

Thuật ngữ "C_{3-7}xycloalkyl" trong bản mô tả này là vòng carboxyclic không thơm bão hòa hoặc không bão hòa chứa ít nhất là 3 và nhiều nhất là 7 nguyên tử cacbon. Ví dụ

về nhóm C_{3-7}xycloalkyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, xyclopentenyl và xyclohexenyl.

Thuật ngữ "C_{1-6}alkoxy" trong bản mô tả này là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh chứa ít nhất là 1 và nhiều nhất là 6 nguyên tử cacbon. Ví dụ về nhóm "C_{1-6}alkyloxy" trong bản mô tả này bao gồm, nhưng không giới hạn ở metoxy, etoxy, propoxy, prop-2-oxy, butoxy, but-2-oxy, 2-metylprop-1-oxy, 2-metylprop-2-oxy, pentoxy và hexyloxy.

Thuật ngữ "heteroxyclyl" trong bản mô tả này là nhóm vòng chứa từ 4 đến 10, ví dụ từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh; trong đó nhóm vòng này là no hoặc không no nhưng không thơm. Định nghĩa này bao gồm cấu trúc hai vòng miễn là gốc không thơm. Điểm liên kết tới phần còn lại của phân tử có thể bởi nguyên tử cacbon hoặc nitơ phù hợp bất kỳ. Ví dụ về heteroxyclyl bao gồm, nhưng không giới hạn ở, oxetanyl, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothiophenyl, pyrolidinyl, pyrolinyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, imidazolidinyl, imidazolinyl, morpholinyl, thiomorpholinyl, piperidinyl, dihydropyridinyl, tetrahydropyridinyl, pyranyl, dihydropyranyl, tetrahydropyranyl, piperazinyl, dioxanyl,, dioxolanyl, 3,6-dihydro-2H-pyranyl, 1,2,3,6-tetrahydropyridinyl, 2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-yl, 8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl, 3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl và tetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit.

Thuật ngữ "dị vòng thơm" trong bản mô tả này là nhóm vòng thơm chứa từ 5 đến 10 nguyên tử trên vòng bao gồm 1, 2, 3 hoặc 4 nguyên tử khác loại độc lập được chọn từ nitơ, oxy và lưu huỳnh. Định nghĩa này bao gồm cấu trúc hai vòng mà ít nhất một phần của nó là thơm. Điểm liên kết tới phần còn lại của phân tử có thể bởi bất kỳ nguyên tử cacbon hoặc nitơ nào phù hợp. Ví dụ về nhóm dị vòng thơm bao gồm, nhưng không giới hạn ở furanyl, thienyl, pyrolyl, oxazolyl, thiazolyl, imidazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, pyridinyl, triazinyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, isothiazolyl, isoxazolyl, pyrazinyl, pyrazolyl, indolyl, isoindolyl, benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzothiophenyl, isobenzothiophenyl, indazolyl, benzimidazolyl, benzthiazolyl, quinolinyl, naphtridinyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, cinnolinyl, isoquinolinyl imidazopyridinyl và imidazo[1,2-a]pyridinyl.

Thuật ngữ "halo" trong bản mô tả này là flo, clo, brom hoặc iot.

Thuật ngữ "dược dụng" chỉ hợp chất, vậtliệu, chế phẩm, và dạng liều lượng mà trong phạm vi của các đánh giá y học đúng đắn, thích hợp để tiếp xúc với mô người và động vật mà không có độc tố do quá liều hoặc kích thích hoặc vấn đề khác hoặc biến chứng, tương xứng với tỉ lệ thích hợp của lợi ích/ rủi ro.

Thuật ngữ "rac" trong bản mô tả này dùng để chỉ hỗn hợp raxemic của hợp chất có công thức (I). Ví dụ, "rac-(2S,3R,4R)" nghĩa là hỗn hợp raxemic của chất đồng phân đối ảnh (2S,3R,4R) và chất đồng phân đối ảnh (2R,3S,4S).

Trong bản mô tả này, các ký hiệu và quy ước được sử dụng trong quy trình, sơ đồ và ví dụ là thống nhất với ký hiệu và quy ước được sử dụng trong tài liệu khoa học đương đại, ví dụ, Journal of the American Chemical Society hoặc Journal of Biological Chemistry. Trừ khi có lưu ý khác, tất cả các vật liệu ban đầu đều có được từ các nhà cung cấp trên thị trường và được sử dụng mà không cần tinh chế thêm.

Hợp chất có công thức (I) bao gồm ít nhất 3 nguyên tử không đối xứng như các chất đồng phân quang học, ví dụ chất đồng phân đối ảnh có thể được tạo thành. Do đó, sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân của các hợp chất có công thức (I) như các chất đồng phân riêng lẻ được tách để về cơ bản không có chất đồng phân khác chất (tức là nguyên chất) hoặc dưới dạng hỗn hợp (tức là các raxemic và hỗn hợp các raxemic). Chất đồng phân riêng lẻ đã được tách để về cơ bản không có chất đồng phân khác (tức là nguyên chất) có thể được tách để ít hơn 10%, đặc biệt là ít hơn khoảng 1%, ví dụ ít hơn khoảng 0,1% của chất đồng phân khác có mặt.

Quá trình tách chất đồng phân có thể được thực hiện bằng kỹ thuật truyền thống đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, ví dụ, phương pháp kết tinh các sản phẩm chưng cất, sắc ký hoặc HPLC.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng, hợp chất có công thức (I) có thể là chất hỗn biến, ví dụ, khi V là pyridinyl được thế bởi hydroxy. Bất kỳ bình luận nào liên quan đến hoạt tính sinh học của chất hỗn biến cần được xem xét là bao gồm cả hai chất hỗn biến.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực cũng hiểu rằng sáng chế bao hàm các hợp chất có công thức (I) dưới dạng bazơ tự do và dưới dạng muối của chúng, ví dụ dưới dạng muối dược dụng của chúng. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) dưới dạng bazơ tự do. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Bởi vì tiềm năng sử dụng trong thuốc chữa bệnh, muối của hợp chất có công thức (I) được mong muốn là dược dụng. Muối dược dụng thích hợp có thể bao gồm muối cộng axit. Để biết về muối dược dụng thích hợp, xem tài liệu Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19, (1977). Thông thường, muối dược dụng có thể được điều chế dễ dàng bằng cách sử dụng axit hoặc bazơ mong muốn nếu thích hợp. Muối thu được có thể kết tủa từ dung dịch và được thu gom lại bằng cách lọc hoặc có thể được thu hồi bằng cách làm bay hơi dung môi.

Muối cộng axit dược dụng có thể được tạo ra bằng phản ứng của hợp chất có công thức (I) với axit vô cơ hoặc hữu cơ thích hợp (như axit bromhydric, clohydric, sulphuric, nitric, phosphoric, sucxinic, maleic, axetic, propionic, fumaric, xitric, tartaric, lactic, benzoic, salixylic, aspartic, p-toluensulphonic, benzensulphonic, metansulphonic, etansulphonic, naphtalensulphonic như 2-naphtalensulphonic, hoặc hexanoic), tùy ý trong dung môi thích hợp như dung môi hữu cơ, để thu được muối mà luôn được tách, ví dụ, bằng phương pháp kết tinh lại và phương pháp lọc hoặc bằng cách làm khô sau đó nghiền. Muối cộng axit dược dụng của hợp chất có công thức (I) có thể bao gồm hoặc là, ví dụ, muối hydrobromua, hydroclorua, sulfat, nitrat, phosphat, sucxinat, maleat, axetat, propionat, fumarat, xitrat, tartrat, lactat, benzoat, salixylat, glutamat, aspartat, p-toluensulphonat, benzensulphonat, metansulphonat, etansulphonat, naphtalensulphonat (ví dụ, 2-naphtalensulphonat) hoặc hexanoat.

Muối không dược dụng khác, ví dụ, format, oxalat hoặc trifloaxetat, có thể được sử dụng, ví dụ trong việc tách hợp chất có công thức (I), và được bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả dạng hệ số tỷ lượng và không theo hệ số tỷ lượng có thể của muối của hợp chất có công thức (I).

Cần phải hiểu rằng nhiều hợp chất hữu cơ có thể tạo thành phức chất với dung môi mà trong đó chúng được phản ứng hoặc từ đó chúng được kết tủa hoặc kết tinh. Phức chất này được biết đến như "solvat". Ví dụ, phức chất với nước được biết đến như "hydrat". Dung môi có điểm sôi cao và/hoặc có khả năng tạo thành liên kết hydro như nước, xylen, N-metyl pyrolidinon, metanol và etanol có thể được sử dụng để tạo thành solvat. Phương pháp nhận dạng solvat bao gồm, nhưng không giới hạn ở, NMR và vi phân tích. Solvat của hợp chất có công thức (I) nằm trong phạm vi của sáng chế.

Sáng chế bao gồm trong phạm vi của nó tất cả các dạng hệ số tỷ lượng và không theo hệ số tỷ lượng có thể của solvat của hợp chất có công thức (I).

Sáng chế bao gồm tất cả các tiền dược chất, của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, mà khi được dùng cho người nhận thì có khả năng cung cấp (trực tiếp hoặc gián tiếp) hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, hoặc chất chuyển hóa hoạt tính hoặc phần cặn của nó. Dẫn xuất này được nhận biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực, mà không cần đến quá nhiều sự thử nghiệm. Tuy nhiên, tài liệu tham khảo được áp dụng trong giảng dạy Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practice, mà được đưa vào đây bằng cách viện dẫn đến phạm vi giảng dạy về dẫn xuất này.

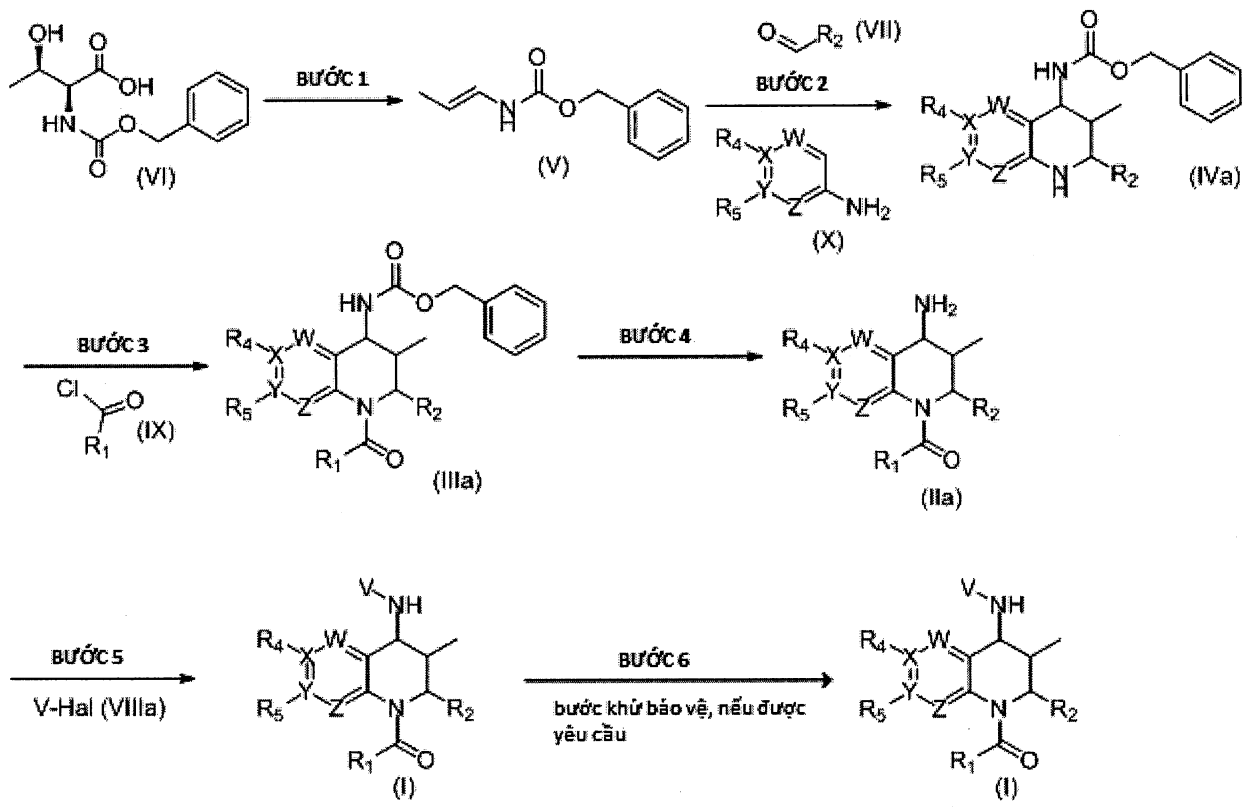
Hợp chất có công thức (I) có thể ở dạng tinh thể hoặc vô định hình. Hơn nữa, một số dạng tinh thể của hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở dạng chất đa hình, mà được bao gồm trong phạm vi của sáng chế. Dạng đa hình của hợp chất có công thức (I) có thể được đặc trưng và được phân biệt bằng cách sử dụng nhiều kỹ thuật phân tích truyền thống, bao gồm, nhưng không giới hạn ở, nhiễu xạ bột tia X (XRPD), phổ hồng ngoại (IR), phổ Raman, phân tích nhiệt quét vi sai (DSC), phân tích nhiệt độ trọng trường (TGA) và cộng hưởng từ hạt nhân trạng thái rắn (SSNMR).

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu từ những điều đã nói ở trên rằng phạm vi của sáng chế bao gồm solvat, chất đồng phân và dạng đa hình của hợp chất có công thức (I) và muối của chúng.

Các hợp chất có công thức (I) hoặc muối của chúng có thể được tạo bởi nhiều phương pháp, bao gồm hóa học chuẩn. Phương pháp minh họa tổng hợp thông thường được thể hiện dưới đây và sau đó hợp chất có công thức (I) cụ thể và muối dược dụng của chúng được điều chế trong các ví dụ.

Các hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế như được mô tả trong sơ đồ bất kỳ dưới đây:

Sơ đồ 1:



trong đó R_1, R_2, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I); Hal là clo, brom, hoặc iot. Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do, nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 6 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 1, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất phản ứng thích hợp như DIAD, với sự có mặt của triphenylphosphin, trong dung môi thích hợp như THF, ở nhiệt độ thích hợp, như -78°C, trong khoảng thời gian 16 giờ chẳng hạn.

Bước 2 có thể được thực hiện với chất xúc tác axit thích hợp, như $P(OPh)_2(O)OH$, TFA hoặc $Yb(OTf)_3$, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp như 0°C, trong khoảng thời gian ví dụ 16 giờ.

Bước 3 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như pyridin, DIPEA hoặc trietylamin, tùy ý kết hợp với DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ 1 giờ.

Bước 4 là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 hoặc amoni format (hydro hóa chuyển hóa) trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ 3 giờ.

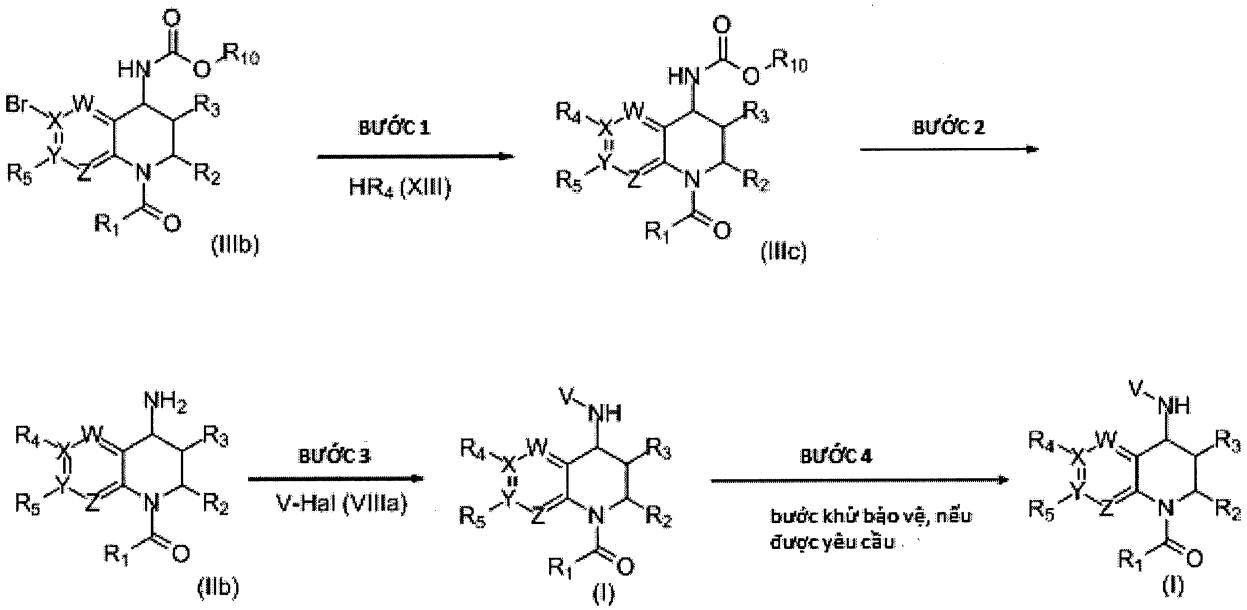
Bước 5 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 6a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 6b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 6c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 2:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). R_{10} là benzyl hoặc t-butyl. R_4 là $–NHR_9$, $N(C_{1-6}alkyl)-R_9$ hoặc dị vòng thơm

hoặc heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. R_9 là C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc heteroaromatic. Hal là clo, brom hoặc iot.
Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do, nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 4 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 2, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 2 trong một số trường hợp bước này không cần loại bỏ nhóm bảo vệ carboxybenzyl và hợp chất có công thức (IIIa) được chuyển hóa trực tiếp thành hợp chất có công thức (IIb). Bước 2 là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 hoặc amoni format (hydro hóa chuyển hóa) trong dung môi thích hợp như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 3 giờ.

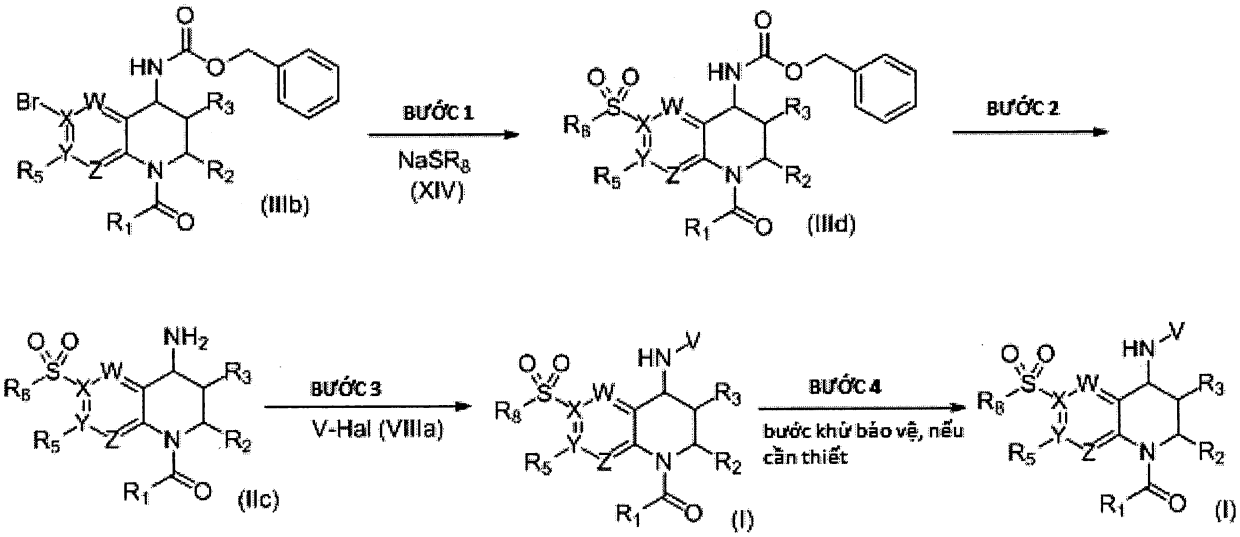
Bước 3 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 4a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 4b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 4c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 3:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). R_8 là C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc dị vòng thơm. Hal là clo, brom hoặc iot. Nếu V bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 4 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 3, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp, nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ, tiếp theo là quá trình oxy hóa với tác nhân oxy hóa tích hợp, như mCPBA, H_2O_2, hoặc $KMnO_4/MnO_2$, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 3 giờ.

Bước 2 là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 hoặc amoni format (hydro hóa chuyển hóa) trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ 3 giờ.

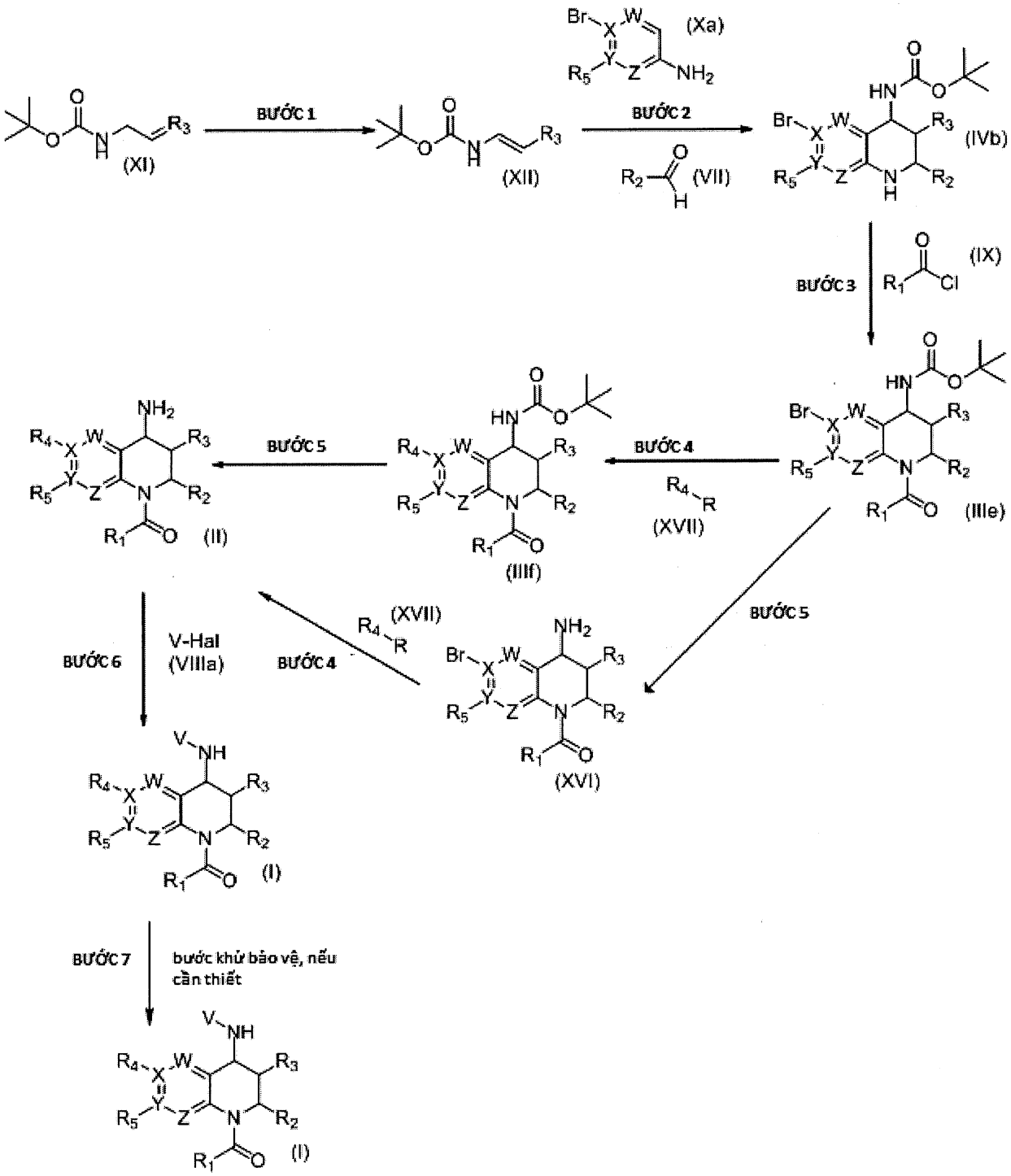
Bước 3 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos và BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu,

Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1, 4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp như 1 giờ.

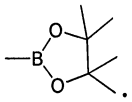
Bước 4a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 4b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 4c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.
Sơ đồ 4:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Hal là clo, brom hoặc iot. Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do, nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl mà được loại bỏ trong bước 7 của quy trình tổng hợp. R được chọn từ $-B(OH)_2$, $-BF_3K$ và



Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 4, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác rođi thích hợp như tris(triphenylphosphin)rođi(1)cacbonyl hydrua, trong dung môi thích hợp, như THF, ở nhiệt độ thích hợp, như 80°C, trong khoảng thời gian ví dụ 2 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với chất xúc tác axit thích hợp, như $P(OPh)_2(O)OH$, TFA hoặc $Yb(OTf)_3$, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian ví dụ 16 giờ.

Bước 3 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như pyridin, DIPEA hoặc trietylamin, tùy ý kết hợp với DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Bước 4 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 5 có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

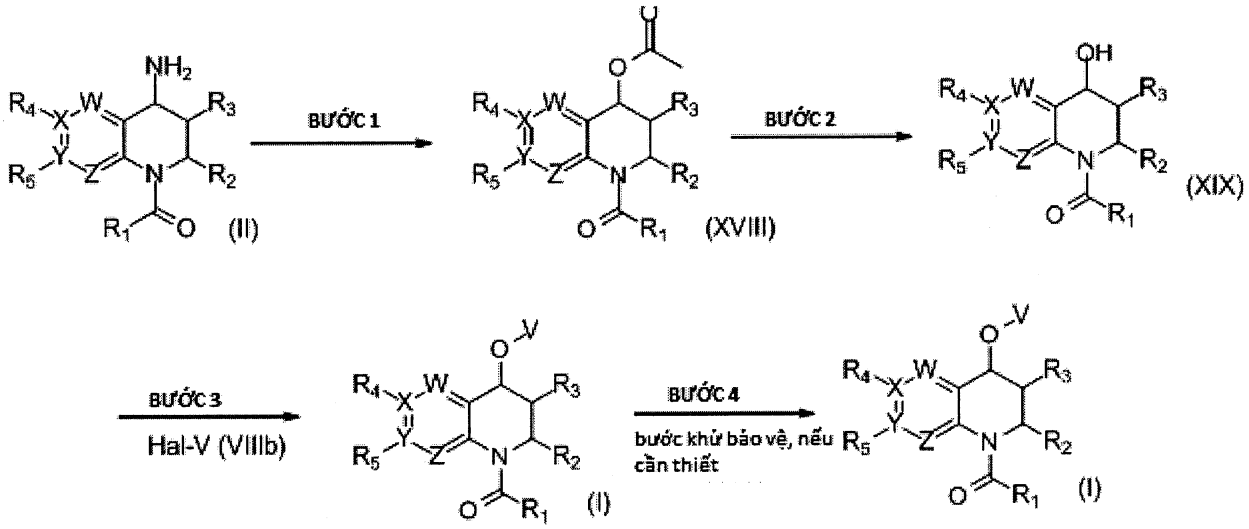
Bước 6 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos và BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp như 1 giờ.

Bước 7a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 7b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 7c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 5:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Hal là flo hoặc clo. Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do, nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl mà được loại bỏ trong bước 4 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 5, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với AcOH và một nitrit thích hợp như $NaNO_2$, trong dung môi thích hợp, như nước, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian ví dụ 1 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với hydroxit kim loại thích hợp như LiOH hoặc NaOH trong dung môi chứa nước như nước, metanol, etanol hoặc THF, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian ví dụ 1 giờ.

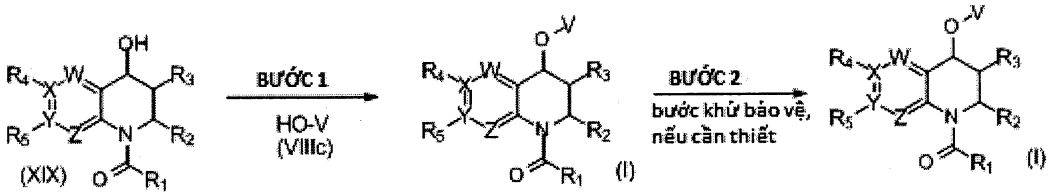
Bước 3 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ mạnh thích hợp, như NaO^tBu, NaH, BuLi hoặc LDA, trong dung môi thích hợp, như DMF, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp như 70°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 2 giờ.

Bước 4a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 4b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 4c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 6:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl mà được loại bỏ trong bước 2 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 6, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

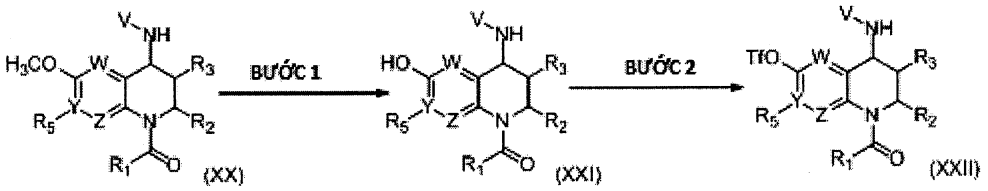
Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với DIAD và PPh_3, trong dung môi thích hợp, như THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian ví dụ 18 giờ.

Bước 2a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 2b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 2c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 7:



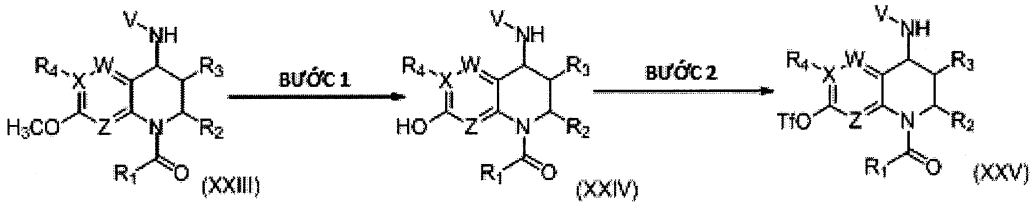
trong đó R_1, R_2, R_3, R_5, V, W, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I).

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 7, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất khử metyl như BBr_3, HBr hoặc TMSCl/NaI, trong dung môi thích hợp, như MeCN hoặc DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian ví dụ 3 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với tác nhân triflat hóa như N,N-bis(triflometylsulfonyl)anilin, chất phản ứng Comin, hoặc Tf_2O, tùy ý với sự có mặt của bazơ, như NaO^tBu, NaOMe, hoặc NaOEt, và tùy ý với sự có mặt của DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, THF, toluen hoặc DMF, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian ví dụ 4 giờ.

Sơ đồ 8:



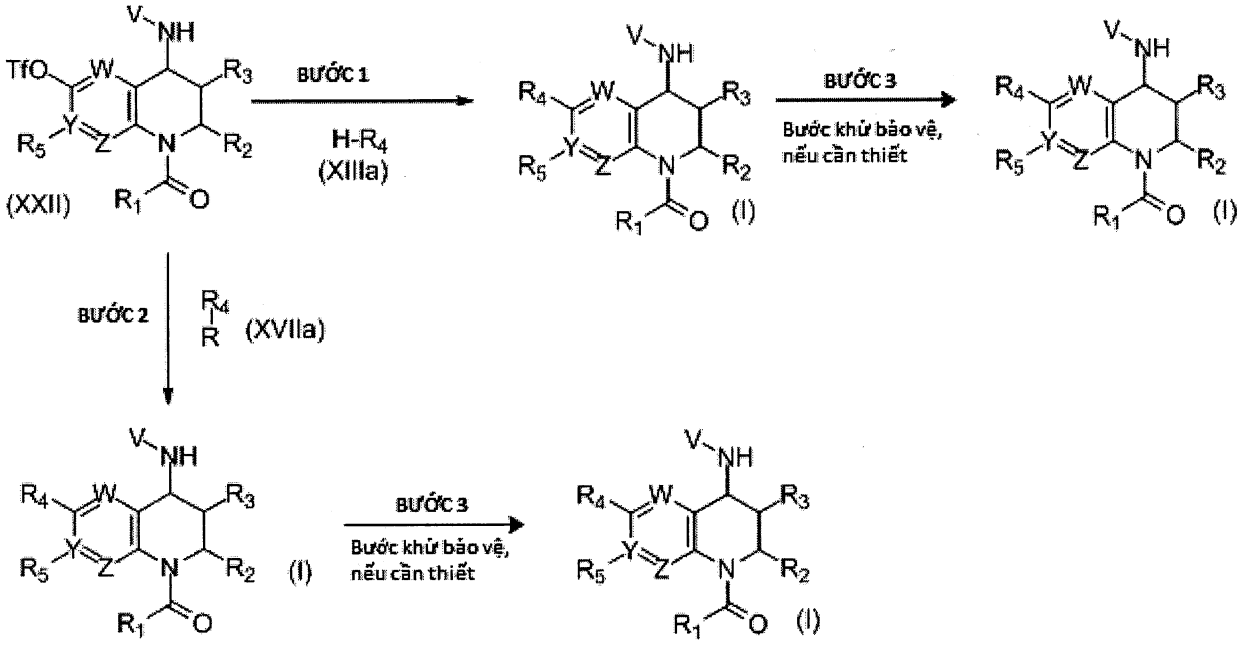
trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, V, W, X và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I).

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 8, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

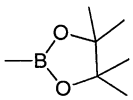
Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất khử metyl như BBr_3, HBr hoặc TMSCl/NaI, trong dung môi thích hợp, như MeCN hoặc DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian ví dụ 3 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với tác nhân triflat hóa như N,N-bis(triflometylsulfonyl)anilin, chất phản ứng Comin, hoặc Tf_2O, với sự có mặt của bazơ, như NaO^tBu, NaOMe, hoặc NaOEt, và tùy ý với sự có mặt của DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, THF, toluen hoặc DMF, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 4 giờ.

Sơ đồ 9:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). R_4 là $-NHR_9$, $N(C_{1-6}alkyl)-R_9$ hoặc dị vòng thơm hoặc heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ. R_9 là C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc dị vòng thơm. Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl mà được loại bỏ trong bước cuối cùng của quy trình tổng hợp. R được chọn từ $-B(OH)_2$, $-BF_3K$ và



Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 9, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

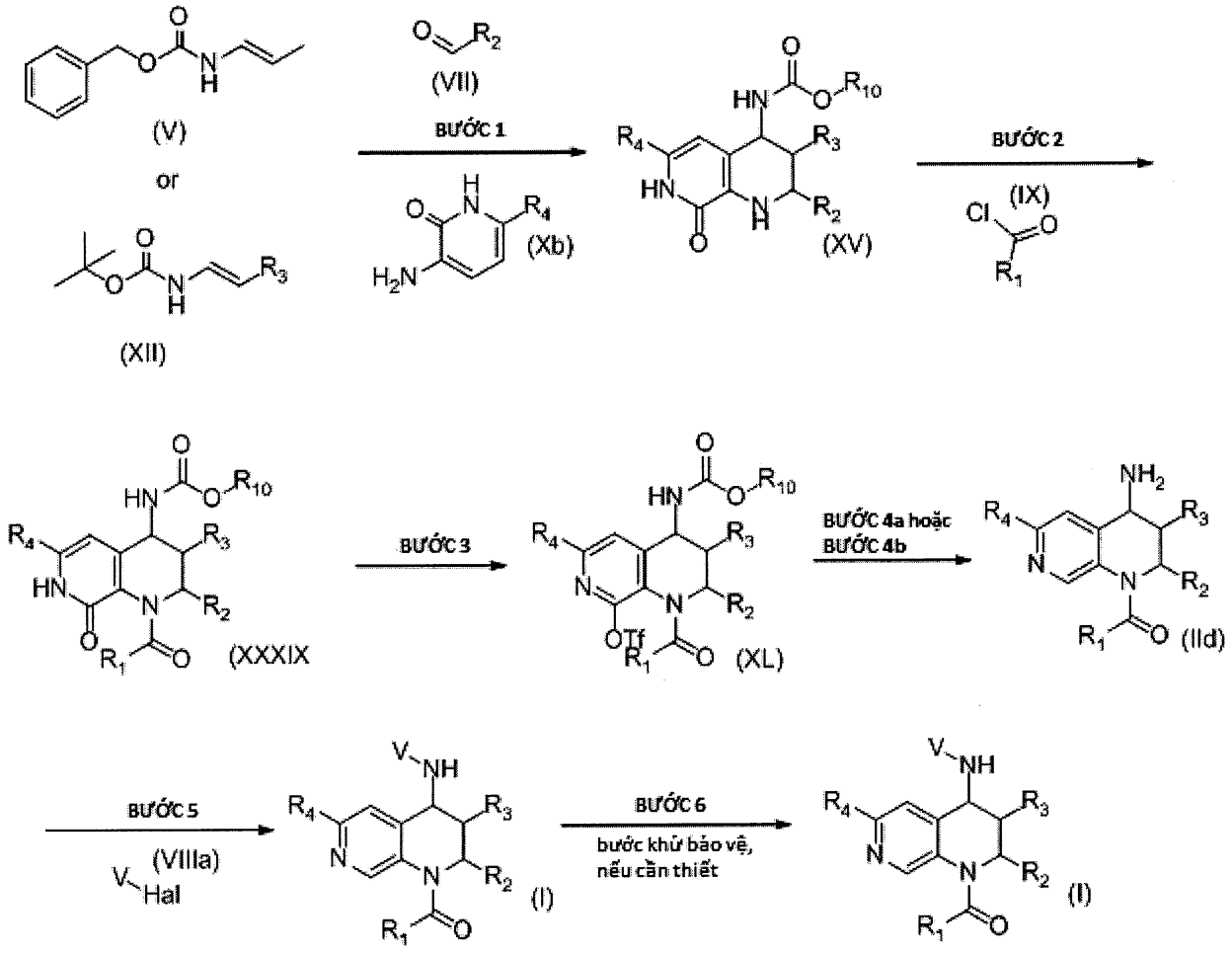
Bước 2 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos hoặc BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 3a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 3b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 3c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 10:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4 và V là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Hal là flo, clo, brom hoặc iot. R_{10} là benzyl hoặc t-butyl. Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl mà được loại bỏ trong bước 6 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 10, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với chất xúc tác axit thích hợp, như $P(OPh)_2(O)OH$, TFA hoặc $Yb(OTf)_3$, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp, như 60°C, trong khoảng thời gian ví dụ 18 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như pyridin, DIPEA hoặc trietylamin, tùy ý kết hợp với DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 4 giờ.

Bước 3 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với tác nhân triflat hóa như Tf_2O, chất phản ứng Comin, hoặc N,N-bis(triflometylsulfonyl)anilin tùy ý với sự có mặt của DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, THF, toluen hoặc DMF, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 3 giờ.

Bước 4a là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 hoặc amoni format (hydro hóa chuyển hóa) trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 50°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

Bước 4b có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

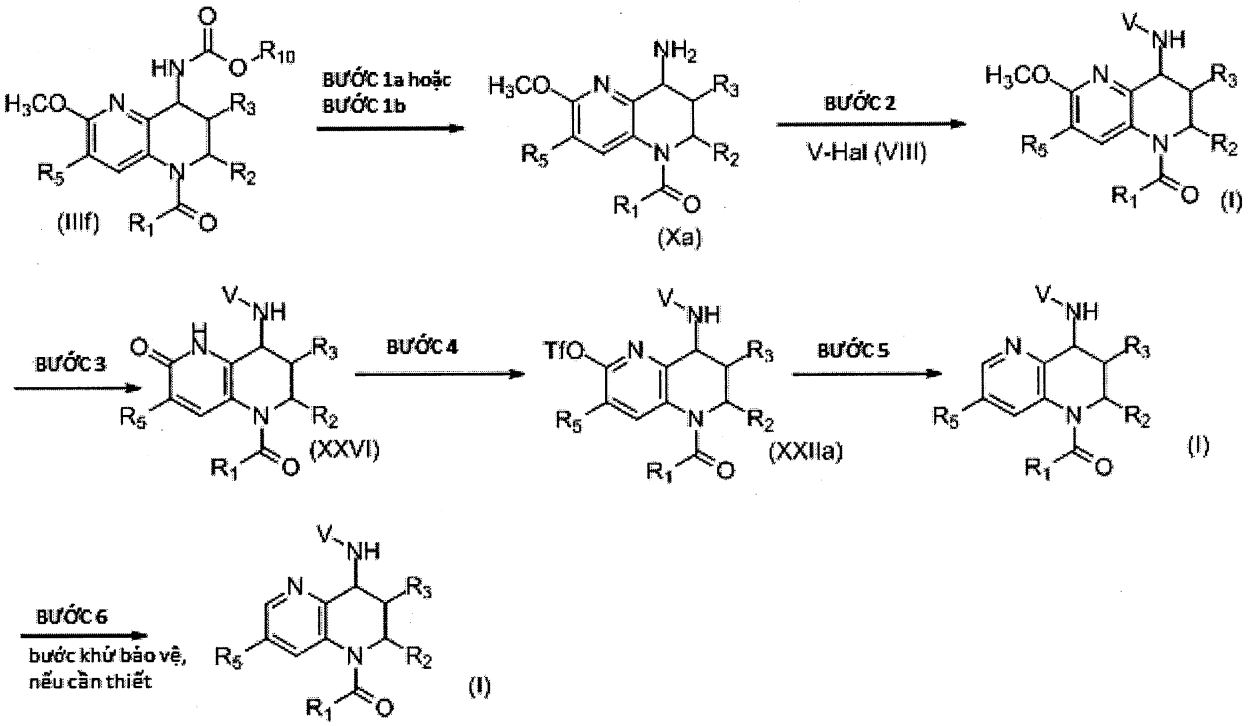
Bước 5 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos và BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 6a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 6b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 6c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 11:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_5 và V là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). R_{10} là benzyl hoặc t-butyl. Hal là flo, clo, brom hoặc iot. Nếu V bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước cuối cùng của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 11, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1a là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 72 giờ.

Bước 1b có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos và BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu,

Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 3 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất khử metyl như BBr_3, HBr hoặc TMSCl/NaI, trong dung môi thích hợp, như MeCN hoặc DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 55°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 3 giờ.

Bước 4 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với tác nhân triflat hóa như chất phản ứng Comin, N,N-bis(triflometylsulfonyl)anilin, hoặc Tf_2O, tùy ý với sự có mặt của DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, THF, toluen hoặc DMF, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

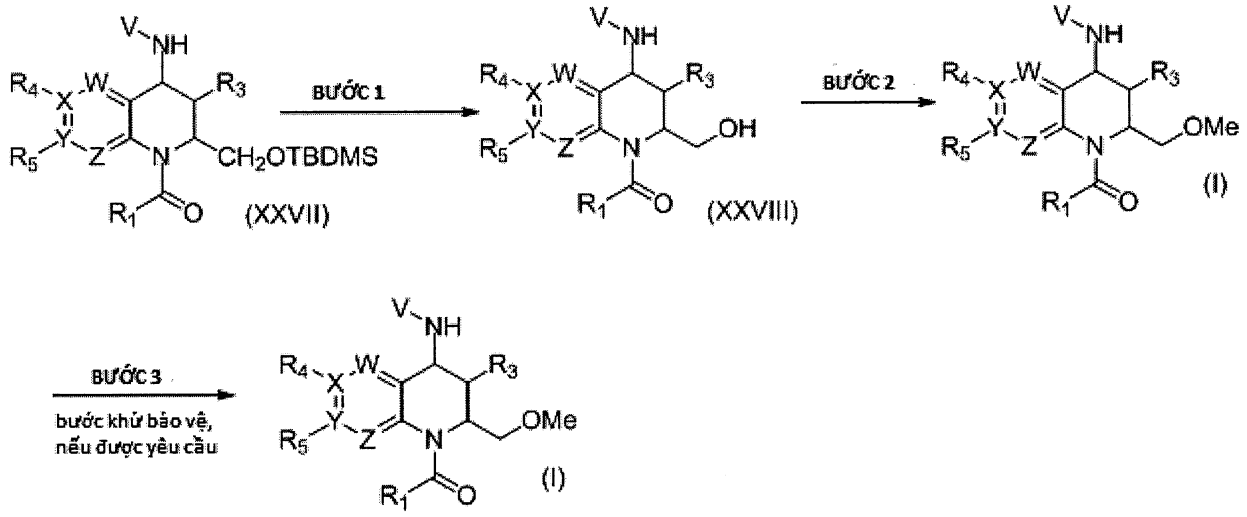
Bước 5 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $PdCl_2$(dppf), $PdCl_2$ $(PPh_3)_2$, hoặc $Pd(PPh_3)_2$ bazơ thích hợp, như trietylamin hoặc amoniac, một axit thích hợp như axit Formic trong dung môi thích hợp, như DMF, metanol hoặc 1,4-dioxan ở nhiệt độ thích hợp, như 60°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ.

Bước 6a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 6b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 6c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 12:



trong đó R_1, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 3 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 12, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất khử metyl như TBAF hoặc Selectflo, TMSCl/KF, trong dung môi thích hợp, như THF, MeCN, hoặc DMF, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

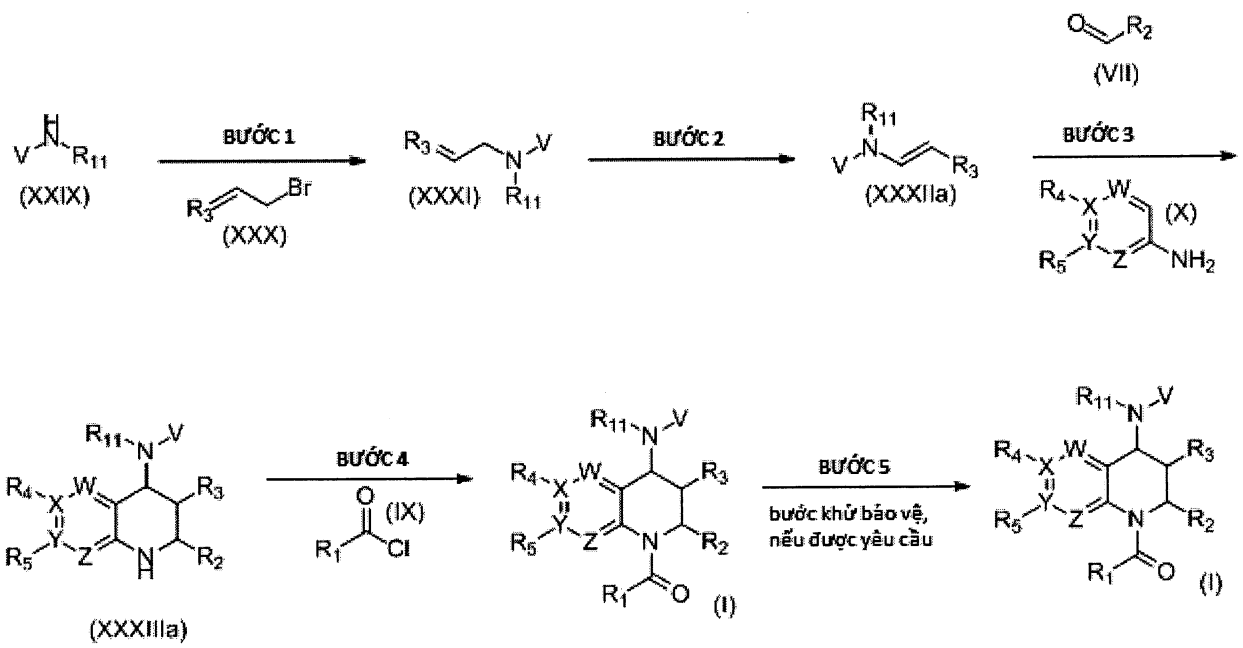
Bước 2 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với tác nhân metyl hóa như MeI, trong dung môi thích hợp, như THF, DMF, hoặc toluen, với sự có mặt của bazơ mạnh như NaH, BuLi hoặc LDA, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 5 giờ.

Bước 3a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 3b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 3c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 13:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). R_{11} là C_{1-4}alkyl. Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 5 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 13, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ, như KOH, NaOH, hoặc K_2CO_3, trong dung môi không proton thích hợp, như MeCN, DMF hoặc THF, ở nhiệt độ thích hợp, như 50°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 7 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với sự có mặt của chất xúc tác rođi, như $(PPh_3)_3Rh(CO)H$, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, THF hoặc toluen, ở nhiệt độ thích hợp như 60°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 2 giờ.

Bước 3 có thể được thực hiện với chất xúc tác axit thích hợp, như $P(OPh)_2(O)OH$, TFA hoặc $Yb(OTf)_3$, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp, như -78°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 5 giờ.

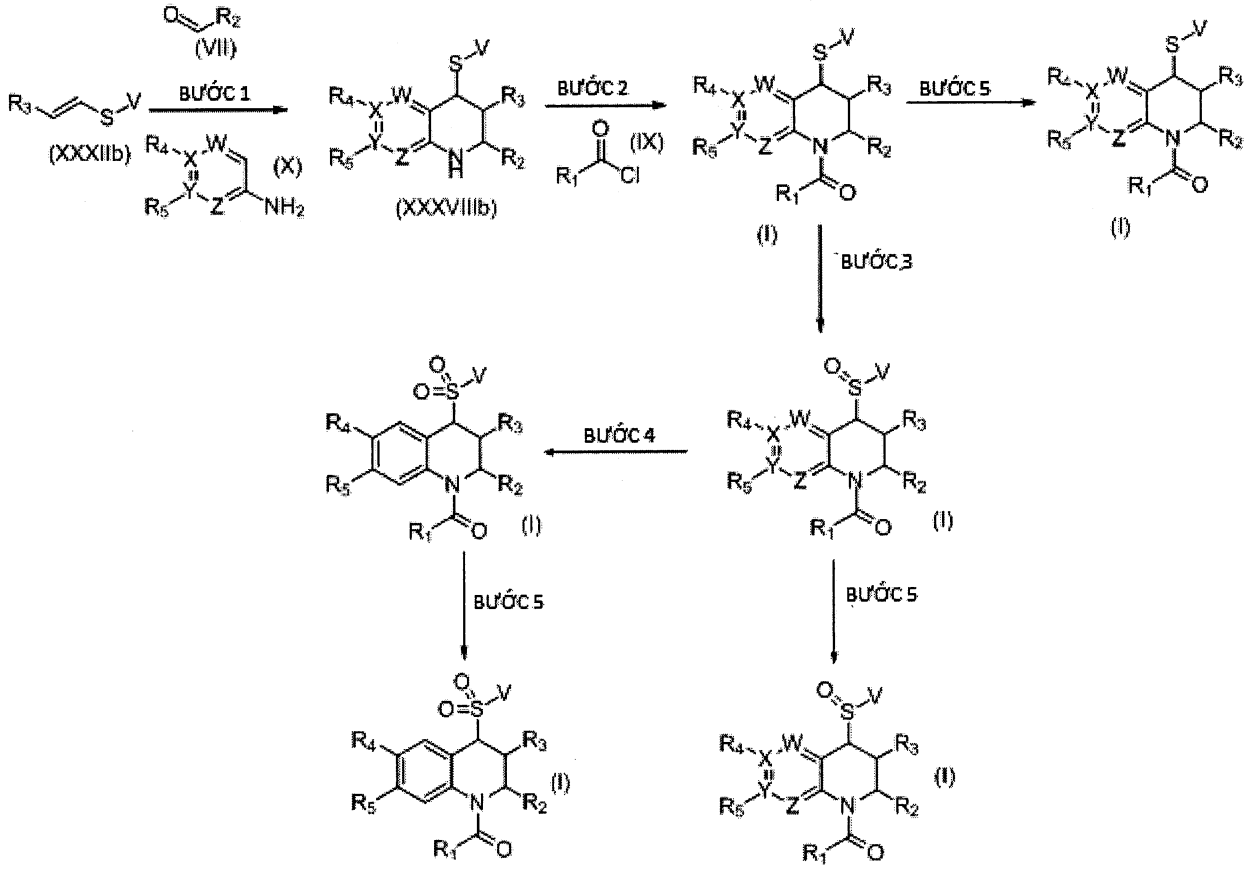
Bước 4 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như pyridin, DIPEA hoặc tietylamin, tùy ý kết hợp với DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

Bước 5a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 5b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 5c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Sơ đồ 14:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Nếu V hoặc R_4 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 5 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 14, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với chất xúc tác axit thích hợp, như $P(OPh)_2(O)OH$, TFA hoặc $Yb(OTf)_3$, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như pyridin, DIPEA hoặc tietylamin, tùy ý kết hợp với DMAP, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 3 giờ.

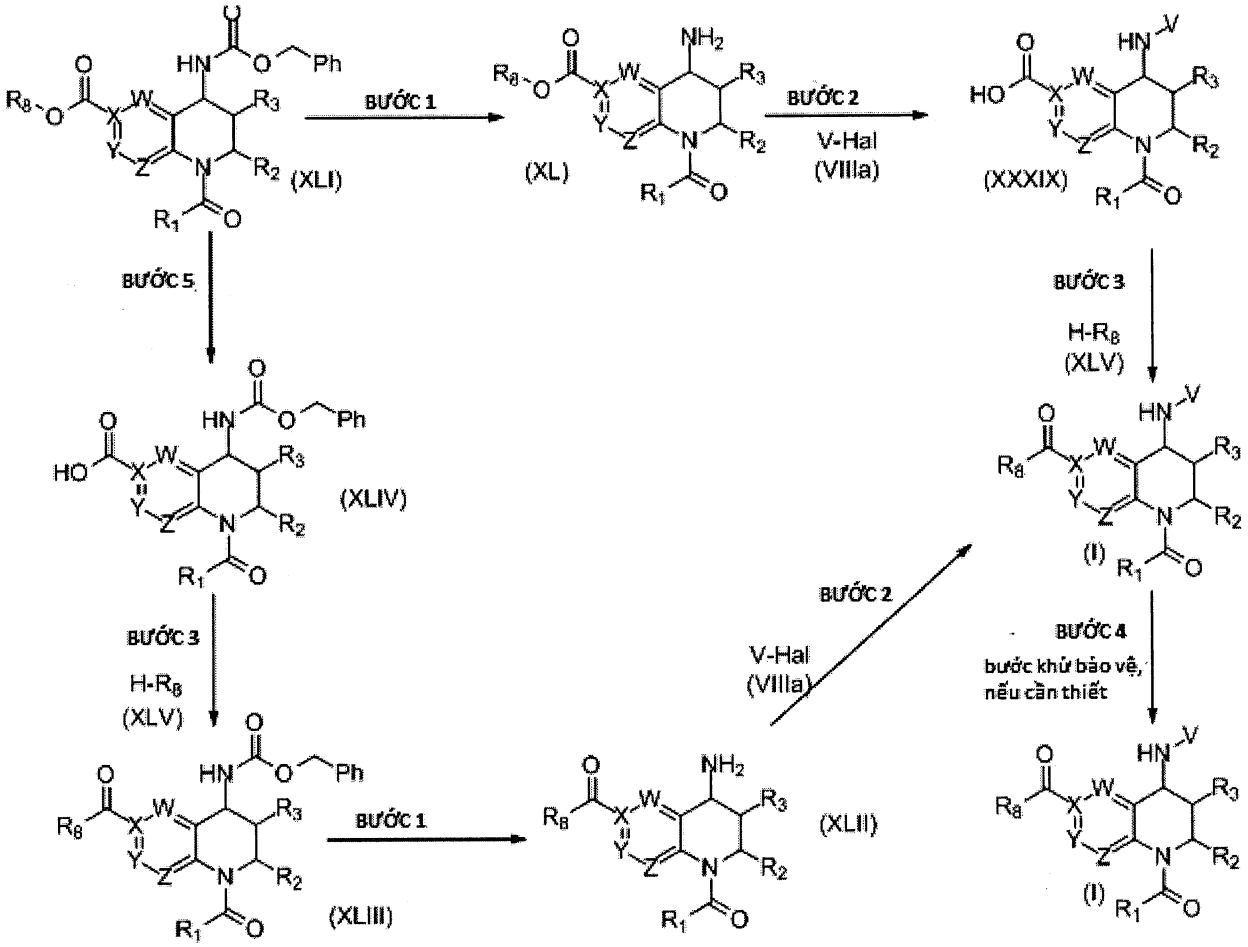
Bước 3 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất oxy hóa như mCPBA, H_2O_2, hoặc $KMnO_4/MnO_2$, trong dung môi thích hợp, như DCM, toluen, hoặc THF, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

Bước 4 có thể được thực hiện bằng cách xử lý với chất oxy hóa như mCPBA, H_2O_2, hoặc $KMnO_4/MnO_2$, trong dung môi thích hợp, như DCM, toluen, hoặc THF, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

Bước 5a (trong đó nhóm bảo vệ là BOC) có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 5b (trong đó nhóm bảo vệ là FMOC) có thể được thực hiện với dung dịch piperidin, ở nhiệt độ thích hợp, như nhiệt độ trong phòng, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 5c (trong đó nhóm bảo vệ là Cbz hoặc benzyl) có thể được thực hiện bằng cách hydro hóa với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc nước, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.
Sơ đồ 15:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Hal là clo, brom hoặc iot. R_8 là amin thích hợp; Nếu V hoặc R_8 bao gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ Bước 4 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 1, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 4 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos và BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 1 giờ; hoặc thay thế bằng cách gia nhiệt trong dung môi thích hợp, như NMP, DMSO, hoặc DMF, với sự

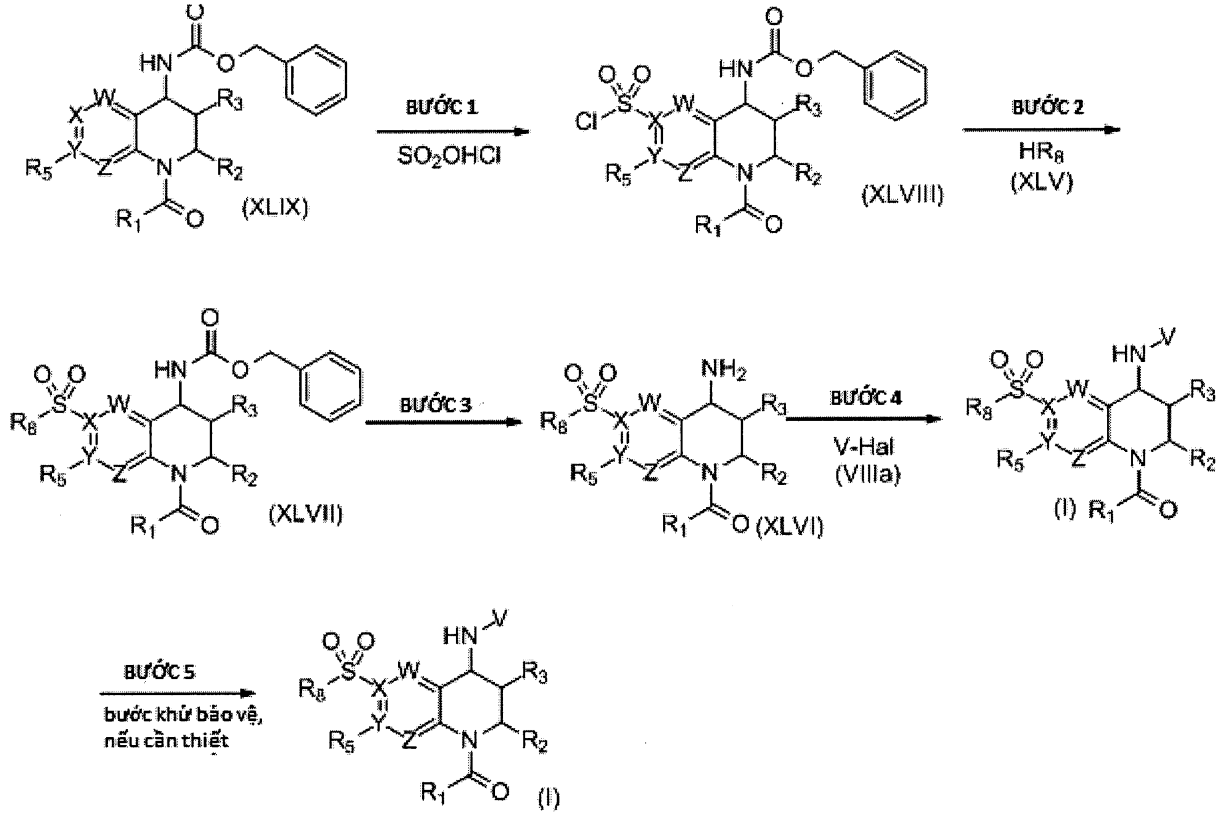
có mặt của bazơ thích hợp, như DIPEA, trietylamin hoặc pyridin, ở một nhiệt độ thích hợp, ví dụ 150°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 30 phút.

Bước 3 là quá trình tạo thành liên kết amit mà có thể được thực hiện bằng cách hoạt hóa axit như clorua axit bằng phản ứng với chất clo hóa thích hợp, như thionyl clorua, oxalyl clorua hoặc $POCl_3$ trong dung môi thích hợp, như DCM, cloroform hoặc DCE ở một nhiệt độ thích hợp, ví dụ 0°C; hoặc bằng phản ứng với nhóm hoạt hóa thích hợp, như HATU, COMU hoặc DCC trong dung môi thích hợp, như DMF, THF hoặc DCM, với sự có mặt của bazơ thích hợp, ví dụ DIPEA, trietylamin hoặc pyridin, ở một nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 90 phút.

Bước 4 có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, ví dụ 1 giờ.

Bước 5 là bước thủy phân và có thể được thực hiện với sự có mặt của hydroxit chứa nước, như LiOH, NaOH hoặc KOH, trong dung môi thích hợp, ví dụ THF, DMF hoặc etanol, ở một nhiệt độ thích hợp, ví dụ 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 2,5 giờ.

Sơ đồ 16:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I). Hal là clo, brom hoặc iot. R_8 là một amin thích hợp; Nếu V hoặc R_8 bao

gồm một amin tự do thì nó sẽ được bảo vệ bởi nhóm bảo vệ thích hợp như BOC, FMOC, Cbz hoặc benzyl, mà được loại bỏ trong bước 5 của quy trình tổng hợp.

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 16, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với axit closulfonic, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE hoặc cloroform, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 16 giờ.

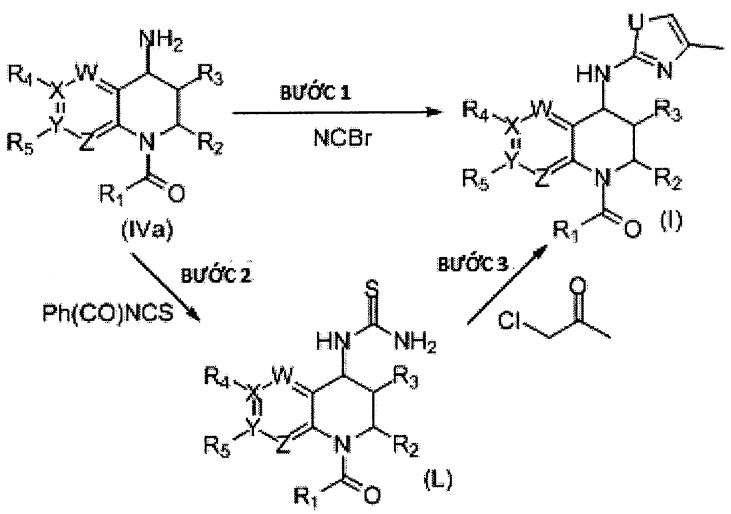
Bước 2 có thể được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp, như pyridin, DIPEA hoặc tietylamin, trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE hoặc cloroform, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 3 giờ.

Bước 3 là bước hydro hóa mà có thể được thực hiện với sự có mặt của Pd/C và H_2 trong dung môi thích hợp, như metanol, etanol hoặc EtOAc, ở nhiệt độ thích hợp như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 4 giờ.

Bước 4 có thể được thực hiện với chất xúc tác paladi thích hợp, như $Pd_2(dba)_3$, $PdCl_2(dppf)$, $Pd(OAc)_2$ hoặc $Pd(PPh_3)_4$, phối tử phospin thích hợp nếu cần, như BrettPhos, DavePhos, XantPhos, X-Phos và BINAP, bazơ thích hợp, như NaO^tBu, Cs_2CO_3 hoặc K_3PO_4, trong dung môi thích hợp, như toluen, THF hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như 100°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

Bước 5 có thể được thực hiện với axit thích hợp, như HCl trong 1,4-dioxan hoặc TFA trong DCM, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 1 giờ.

Sơ đồ 17:



trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I).

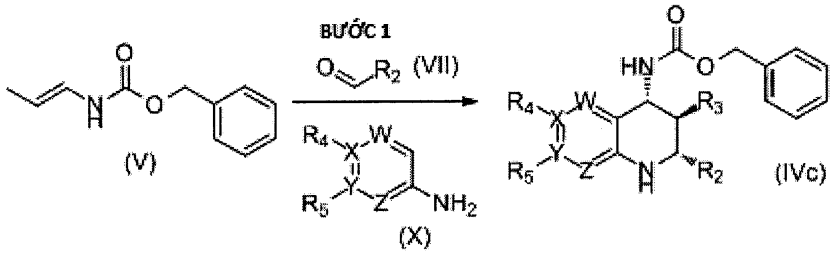
Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 17, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với xyano bromua và 1-hydroxypropan-2-on với sự có mặt của bazơ thích hợp, như Na_2CO_3, K_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như THF, dietylete hoặc 1,4-dioxan, ở nhiệt độ thích hợp, như -20°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 20 giờ.

Bước 2 có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với benzoyl isothioxyanat trong dung môi thích hợp, như DCM, cloroform hoặc DCE ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian thích hợp, như 16 giờ; tiếp theo là phản ứng với sự có mặt của bazơ thích hợp, như K_2CO_3, Na_2CO_3 hoặc Cs_2CO_3, trong dung môi thích hợp, như metanol, THF và nước, ở nhiệt độ thích hợp, như 21°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 4 giờ.

Bước 3 có thể được thực hiện bằng cách phản ứng với 1-clopropan-2-on với sự có mặt của một axit thích hợp, như HCl, H_2SO_4 hoặc HBr, trong dung môi thích hợp, như etanol, metanol hoặc IPA, ở nhiệt độ thích hợp, như 80°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 2 giờ.

Sơ đồ 18:

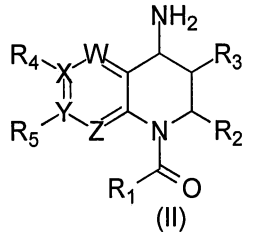


trong đó R_1, R_2, R_3 R_4, R_5, V, W, X, Y và Z là như được định nghĩa cho hợp chất có công thức (I).

Về các bước được thể hiện trong sơ đồ 18, các điều kiện phản ứng sau đây có thể được dùng.

Bước 1 có thể được thực hiện với chất xúc tác axit không đối xứng, như (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (để tham khảo, xem tài liệu JACS, 2011, 133, 14804), trong dung môi không proton thích hợp, như DCM, DCE, cloroform, THF hoặc dietylete, ở nhiệt độ thích hợp, như 0°C, trong khoảng thời gian, ví dụ, 40 giờ.

Vì vậy, theo một phương án, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm cho hợp chất có công thức (II)



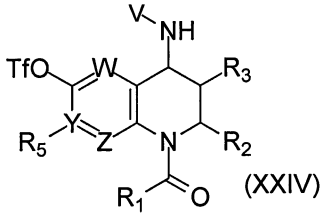
(II)

trong đó R_1 R_2, R_3, R_4, R_5, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với hợp chất có công thức (VIII)

V-Hal (VIII)

trong đó V là như được định nghĩa ở trên và Hal là flo, clo, brom hoặc iot, với sự có mặt của chất xúc tác, phối tử phosphin và bazơ; tùy ý theo sau bằng bước khử bảo vệ nếu cần. Theo một phương án, chất xúc tác là $Pd_2(dba)_3$. Theo một phương án, bazơ là natri tert-butoxit. Theo một phương án, phối tử phosphin là DavePhoss hoặc BrettPhos.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm cho hợp chất có công thức (XXIV)



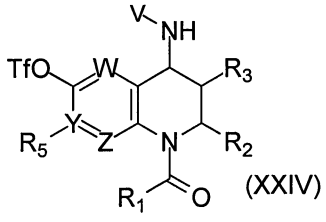
(XXIV)

trong đó R_1 R_2, R_3, R_5, V, W, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với hợp chất có công thức (XXXIV)

H-R_4 (XXXIV)

trong đó R_4 là –NHR_9, N(C_{1-6}alkyl)-R_9 hoặc dị vòng thơm hoặc heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; và R_9 là C_{1-6}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc dị vòng thơm, với sự có mặt của chất xúc tác thích hợp và phối tử phosphin; tùy ý theo sau bằng bước khử bảo vệ nếu cần. Theo một phương án, chất xúc tác là $Pd_2(dba)_3$. Theo một phương án, phối tử phosphin là BINAP.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm cho hợp chất có công thức (XXIV)

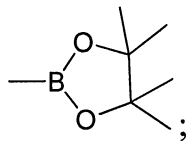


(XXIV)

trong đó R_1 R_2, R_3, R_5, V, W, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với hợp chất có công thức (XXXV)

$$R\text{-}R_4 \quad (XXXV)$$

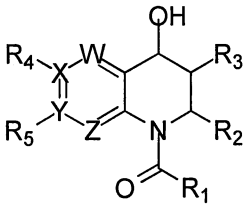
trong đó R_4 là $-NHR_9$, $N(C_{1\text{-}6}alkyl)\text{-}R_9$ hoặc dị vòng thơm hoặc heteroxyclyl chứa ít nhất một nguyên tử nitơ; R_9 là $C_{1\text{-}6}$alkyl, $C_{3\text{-}7}$xycloalkyl, phenyl, heteroxyclyl hoặc dị vòng thơm; và R được chọn từ $-B(OH)_2$, $-BF_3K$ và



;

tùy ý theo sau bằng bước khử bảo vệ nếu cần.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) bao gồm cho hợp chất có công thức (XXI)



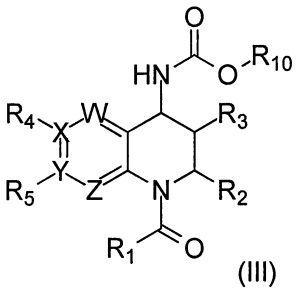
(XXI)

trong đó R_1 R_2, R_3, R_4, R_5, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với hợp chất có công thức (VIIIb)

$$X\text{-}V \quad (VIIIb)$$

trong đó V là như được định nghĩa ở trên và X là flo hoặc hydroxit; tùy ý theo sau bằng bước khử bảo vệ nếu cần.

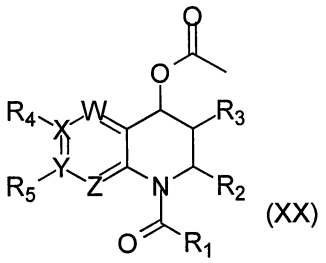
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (II) bao gồm hydro hóa hợp chất có công thức (III)



(III)

trong đó R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_{10}, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên.

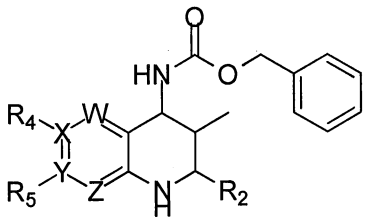
Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (XXI) trong đó R_{10} là t-butyl, bao gồm cho hợp chất có công thức (XX)



(XX)

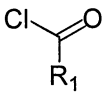
trong đó R_1 R_2, R_3, R_4, R_5, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với bazơ, ví dụ kali hydroxit.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (III) trong đó R_3 là metyl và R_{10} là benzyl, bao gồm cho hợp chất có công thức (IV)



(IV)

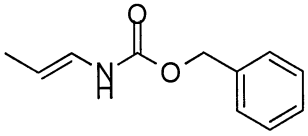
trong đó R_2, R_4, R_5, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với hợp chất có công thức (IX)



(IX)

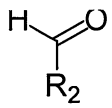
trong đó R_1 là như được định nghĩa ở trên, với sự có mặt của bazơ thích hợp như pyridin hoặc DIPEA. Theo một phương án, phản ứng này được thực hiện với sự có mặt của bazơ thích hợp và DMAP.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (IV) trong đó R_3 là metyl, bao gồm cho hợp chất có công thức (V)



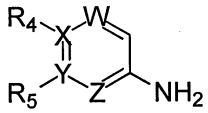
(V)

phản ứng với hợp chất có công thức (VII)



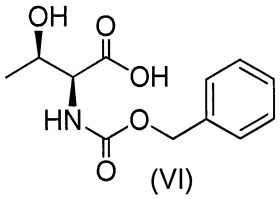
(VII)

trong đó R_2 là như được định nghĩa ở trên; và hợp chất có công thức (VIII)


(X)

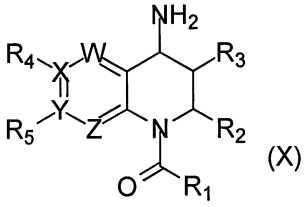
trong đó R_4, R_5, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, với sự có mặt của chất xúc tác axit thích hợp ví dụ, $P(OPh)_2(O)OH$.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (V) trong đó R_3 là metyl, bao gồm quá trình oxy hóa của hợp chất có công thức (VI)


(VI)

với sự có mặt của phối tử phosphin. Theo một phương án, tác nhân oxy hóa là DIAD và phối tử phosphin là PPh_3.

Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (XX) bao gồm cho hợp chất có công thức (X)


(X)

trong đó R_1 R_2, R_3, R_4, R_5, W, X, Y và Z là như được định nghĩa ở trên, phản ứng với axit axetic và natri nitrit.

Các hợp chất có công thức (VI), (VII), (VIII), (VIIIa), (VIIIb), (VIIIc), (IX), (X), (Xa), (Xb), (XI), (XIII), (XIIIa), (XIV), (XVII), (XVIIa), (XXIX), (XXX), (XXXIIa), (XXXIIb) và (XLV) có sẵn trên thị trường hoặc có thể dễ dàng được tổng hợp bằng các phương pháp đã biết.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng có thể có lợi nếu bảo vệ một hoặc nhiều nhóm chức năng của các hợp chất được mô tả trên đây. Các ví dụ về các nhóm bảo vệ và cách thức loại bỏ chúng có thể được tìm thấy trong tài liệu T. W. Greene 'Protective Groups in Organic Organic Synthesis' (Tái bản lần thứ 4, J. Wiley and Sons, 2006). Các nhóm bảo vệ amin thích hợp bao gồm axyl (ví dụ, axetyl, carbamat (ví dụ, 2',2',2'-tricloetoxycacbonyl, benzyloxycacbonyl hoặc t-butoxycacbonyl) và arylalkyl (ví dụ, benzyl), mà có thể được loại bỏ bằng phương pháp thủy phân (ví dụ, bằng cách sử

dụng axit như axit clohydric trong dioxan hoặc axit trifloaxetic trong diclometan) hoặc bằng cách khử (ví dụ, thủy phân benzyl hoặc nhóm benzyloxycacbonyl hoặc loại bỏ khử nhóm 2',2',2'-tricloetoxycacbonyl bằng cách sử dụng kẽm trong axit axetic) nếu thích hợp. Các nhóm bảo vệ amin thích hợp khác bao gồm trifloaxetyl (-$COCF_3$) mà có thể được loại bỏ bằng phương pháp thủy phân kết tinh bazơ.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng theo bất kỳ chu trình nào được mô tả trên đây, thứ tự đúng của các bước tổng hợp mà qua đó các nhóm và các gốc khác nhau được đưa vào phân tử có thể thay đổi. Nó thuộc về kỹ năng của người thực hành trong lĩnh vực để đảm bảo rằng các nhóm hoặc các gốc được đưa vào một bước của quy trình sẽ không bị ảnh hưởng bởi các phản ứng và sự biến đổi sau đó, và để chọn thứ tự các bước tổng hợp tương ứng.

Tuy vậy, các hợp chất trung gian cụ thể được mô tả trên đây tạo thành một khía cạnh khác nữa của sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối của chúng là các chất ức chế bromodomain, và vì thế được tin rằng có khả năng sử dụng trong điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain.

Sáng chế bởi vậy đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó để điều trị bệnh. Hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được dùng trong điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain.

Sáng chế bởi vậy đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó dùng trong điều trị bất kỳ các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó dùng trong điều trị tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/ hoặc tình trạng viêm. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó dùng trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có liên quan đến tình trạng viêm do nhiễm trùng với vi khuẩn, vi rút, nấm, vật ký sinh hoặc độc tố của chúng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó dùng trong điều trị nhiễm trùng do siêu vi trùng. Theo một phương án khác, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó dùng trong điều trị ung thư.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain. Theo một ví dụ, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc để điều trị tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm. Theo một ví dụ khác, việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có liên quan đến tình trạng viêm do nhiễm trùng với vi khuẩn, vi rút, nấm, vật ký sinh hoặc độc tố của chúng được đề cập. Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc trong điều trị nhiễm trùng do siêu vi trùng. Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó trong sản xuất thuốc trong điều trị ung thư.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain ở đối tượng cần điều trị tương ứng mà bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Theo một ví dụ, sáng chế mô tả phương pháp điều trị tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm ở đối tượng cần điều trị tương ứng mà bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có liên quan đến tình trạng viêm do nhiễm trùng với vi khuẩn, vi rút, nấm, vật ký sinh hoặc độc tố của chúng ở đối tượng cần điều trị tương ứng mà bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Theo một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị nhiễm trùng do siêu vi trùng ở đối tượng cần điều trị tương ứng mà bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó. Trong một ví dụ khác, sáng chế mô tả phương pháp điều trị ung thư ở đối tượng cần điều trị tương ứng mà bao gồm việc sử dụng lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Đối tượng phù hợp cần được điều trị là động vật có vú, đặc biệt là con người.

Thuật ngữ "lượng hiệu quả" được sử dụng trong bản mô tả này là lượng thuốc hoặc dược phẩm mà gây ra phản ứng sinh học hoặc y học của mô, cơ thể, hoặc vật chủ (ví dụ, con người) mà đang được tìm kiếm, ví dụ, bởi các nhà nghiên cứu hoặc thầy thuốc

lâm sàng. Hơn nữa, thuật ngữ "lượng hữu hiệu điều trị" là bất kỳ lượng nào mà so với vật chủ tương ứng khi chưa dùng lượng đó, có hiệu quả trong cải thiện điều trị, chữa bệnh, phòng chống, hoặc cải thiện bệnh, chứng rối loạn, hoặc tác dụng phụ, hoặc sự sụt giảm trong mức độ tiến triển của bệnh hoặc của chứng rối loạn. Thuật ngữ cũng bao gồm trong phạm vi của nó các lượng hiệu quả để phát triển chức năng sinh lý bình thường.

Các chất ức chế bromodomain được tin là hữu hiệu trong điều trị nhiều bệnh hoặc tình trạng bệnh lý liên quan đến chứng viêm cơ thể hoặc viêm ở mô, các phản ứng viêm đối với tình trạng nhiễm trùng hoặc giảm oxy-huyết, sự gia tăng và sự hoạt hóa ở tế bào, sự chuyển hóa lipit, chứng xơ hóa và trong phòng và điều trị nhiễm trùng do siêu vi trùng.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị nhiều tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh gout cấp tính, vẩy nến, lupus ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng, bệnh viêm ruột (bệnh Crohn và viêm loét đại tràng), hen suyễn, bệnh đường hô hấp tắc nghẽn mãn tính, viêm phổi, viêm cơ tim, viêm màng ngoài tim, viêm cơ, chàm bội nhiễm, viêm da (bao gồm dị ứng viêm da), rụng tóc, bạch biến, bệnh da bóng nước, viêm thận, viêm mạch máu, tăng cholesterol trong máu, xơ vữa động mạch, bệnh Alzheimer, trầm cảm, hội chứng Sjogren, viêm tuyến nước bọt, tắc tĩnh mạch võng mạc trung tâm, phân nhánh tắc tĩnh mạch võng mạc, hội chứng Irvine-Gass (sau đục thủy tinh thể và sau phẫu thuật), viêm võng mạc sắc tố, viêm màng bồ đào dạng Pars planitis, hắc võng mạc, màng tăng sinh trước võng mạc, phù hoàng điểm dạng nang, chứng giãn mao mạch parafoveal, bệnh võng mạc, hội chứng co kéo hoàng điểm thể kính, bong võng mạc, viêm thần kinh, phù hoàng điểm tự phát, viêm võng mạc, mắt khô (khô mắt), giác mạc xuân, dị ứng kết giác mạc, viêm màng bồ đào (như viêm màng bồ đào trước, viêm màng bồ đào chảo, viêm màng bồ đào sau, viêm màng bồ đào liên quan phù hoàng điểm), viêm củng mạc, bệnh võng mạc đái tháo đường, bệnh tiểu đường hoàng điểm phù nề, bệnh teo giác mạc theo tuổi tác, viêm gan, viêm tụy, xơ gan mật tiên phát, xơ viêm đường mật, bệnh Addison, viêm tuyến yên, viêm tuyến giáp, tiểu đường loại I, bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, viêm thận bao gồm viêm thận lupus, viêm mạch liên quan đến các cơ quan như viêm cầu thận, viêm mạch bao gồm bệnh viêm động mạch tế bào khổng lồ, u hạt Wegener, viêm đa động mạch có cục, bệnh Behcet, bệnh Kawasaki, bệnh viêm động mạch

Takayasu, hoại thư mủ da, viêm mạch liên quan đến các cơ quan và từ chối cấp tính các bộ phận cấy ghép.

Theo một phương án, tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm là chứng rối loạn chuyển hóa lipit thông qua điều hòa APO-A1 như như bệnh tăng cholesterol trong máu, bệnh xơ vữa động mạch và bệnh Alzheimer.

Theo một phương án khác, tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm là rối loạn hô hấp như hen suyễn hoặc bệnh đường hô hấp tắc nghẽn mãn tính.

Theo một phương án khác, tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm chứng rối loạn viêm trên cơ thể như viêm khớp dạng thấp, viêm xương khớp, bệnh gout cấp tính, vẩy nến, lupus ban đỏ hệ thống, đa xơ cứng hoặc bệnh viêm ruột (Bệnh Crohn và loét viêm đại tràng).

Theo một phương án khác, tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm là đa xơ cứng.

Theo một phương án khác, tình trạng tự miễn dịch cấp hoặc mãn tính và/hoặc tình trạng viêm là tiểu đường loại I.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà có liên quan đến tình trạng viêm do nhiễm trùng với vi khuẩn, vi rút, nấm, vật ký sinh hoặc độc tố của chúng, như nhiễm trùng huyết, nhiễm trùng huyết cấp tính, hội chứng nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm khuẩn, nhiễm nội độc tố trong máu, hội chứng đáp ứng viêm toàn thân (SIRS), hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, hội chứng sốc nhiễm độc, tổn thương phổi cấp tính, (hội chứng suy hô hấp ở người lớn (ARDS), suy thận cấp, viêm gan tối cấp, bỏng, viêm tụy cấp, hội chứng sau phẫu thuật, bệnh sarcoit, phản ứng Herxheimer, viêm não, viêm tủy, viêm màng não, sốt rét và SIRS liên quan tới nhiễm trùng do siêu vi trùng như cúm, zona, ecpet và virut corona. Trong một phương án, bệnh hoặc tình trạng liên quan đến phản ứng viêm đối với nhiễm khuẩn các vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng hoặc độc tố của chúng là nhiễm trùng huyết cấp tính.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị tình trạng bệnh lý liên quan đến chấn thương thiếu máu cục bộ-tái truyền dịch như nhồi máu cơ tim, mạch não thiếu máu cục bộ (đột quỵ), hội chứng mạch vành cấp tính, chấn thương tái truyền dịch ở thận, cấy ghép nội tạng, mạch vành, thắt vòng tim mạch, phổi, thận, gan, dạ dày-ruột hoặc tắc mạch chi ngoại vi.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị các tình trạng xơ như xơ hóa phổi tự phát, xơ hóa thận, hẹp hậu phẫu, tạo ra sẹo lồi, xơ cứng bì (bao gồm cả bệnh cứng bì khu trú) và xơ tim.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị nhiễm trùng do siêu vi trùng như nhiễm trùng và tái hoạt ecpet, vết loét lạnh, nhiễm trùng và tái hoạt zona, thủy đậu, zona, virus u nhú ở người (HPV), vi-rút gây suy giảm miễn dịch (HIV), ung thư cổ tử cung, nhiễm trùng virut adeno, bệnh hô hấp cấp tính bao gồm, nhiễm trùng poxvirut như bệnh đậu bò và bệnh đậu mùa và vi rút gây sốt ở lợn châu Phi. Theo một phương án, nhiễm trùng do siêu vi trùng là nhiễm HPV ở biểu mỡ ở da hoặc cổ. Theo một phương án khác, nhiễm trùng do siêu vi trùng là nhiễm trùng virut HIV tiềm ẩn.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị ung thư, bao gồm huyết học (như bệnh bạch cầu, u bạch huyết và đa u tủy), biểu mô bao gồm ung thư phổi, ung thư đại tràng và vú, ung thư đường giữa, trung mô, gan, các khối u thần kinh và thận.

Các chất ức chế bromodomain có thể hữu hiệu trong điều trị một hoặc nhiều loại ung thư được chọn từ ung thư não (u thần kinh đệm), u nguyên bào đệm, hội chứng Bannayan-Zonana, bệnh Cowden, bệnh Lhermitte-Duclos, ung thư vú, ung thư viêm vú, ung thư đại trực tràng, u Wilm, sarcoma Ewing, sarcoma cơ vân, u tế bào màng, u nguyên bào tủy, ung thư ruột kết, ung thư đầu và cổ, ung thư thận, ung thư phổi, ung thư gan, u ác tính, ung thư biểu mô vảy tế bào, ung thư buồng trứng, ung thư tuyến tụy, ung thư tuyến tiền liệt, ung thư sarcoma, u xương ác tính, u tế bào khổng lồ của xương, ung thư tuyến giáp, bệnh bạch nguyên bào lympho cầu tế bào T, bạch cầu tủy mãn tính, bệnh bạch cầu huyết bào mãn tính, bệnh bạch cầu ở tế bào lông, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu trung tính mãn tính, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho tế bào T cấp tính, u tương bào, bệnh bạch cầu nguyên bào miễn dịch tế bào lớn, bệnh bạch cầu tế bào vỏ, đa u tủy, bệnh bạch cầu nguyên bào nhân khổng lồ, bệnh bạch cầu tiểu cần mẹ cấp tính, bệnh bạch cầu tiền tủy bào, bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp, bệnh tăng sinh nguyên hồng cầu – nguyên tủy bào, u lympho ác tính, bạch huyết Hodgkins, không bạch huyết Hodgkins, u lympho nguyên bào lympho tế bào T, u lympho Burkitt, u lympho nang, u nguyên bào thần kinh, ung thư bàng quang, ung thư biểu mô urothelial, ung thư âm hộ, ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung, ung thư thận, u trung biểu mô, ung thư thực quản, ung thư tuyến nước bọt,

ung thư tế bào gan, ung thư dạ dày, ung thư mũi họng, ung thư má, ung thư miệng, GIST (u mô đệm đường tiêu hóa), ung thư biểu mô đường giữa-NUT và ung thư tinh hoàn.

Theo một phương án, ung thư là bệnh bạch cầu, ví dụ bạch cầu được chọn từ bệnh bạch cầu đơn nhân to cấp tính, bệnh bạch cầu nguyên bào tuỷ cấp tính, bệnh bạch cầu tủy xương mãn tính, bệnh bạch cầu bạch huyết bào mãn tính và bệnh bạch cầu dòng hỗn hợp (MLL). Theo một phương án khác, ung thư là ung thư biểu mô đường giữa-NUT. Theo một phương án khác, ung thư là đa u tủy. Theo một phương án khác, ung thư là ung thư phổi như ung thư tế bào phổi nhỏ (SCLC). Theo một phương án khác, ung thư là u nguyên bào thần kinh. Theo một phương án khác, ung thư là u bạch huyết Burkitt. Theo một phương án khác, ung thư là ung thư cổ. Theo một phương án khác, ung thư là ung thư thực quản. Theo một phương án khác, ung thư là ung thư buồng trứng. Theo một phương án khác, ung thư là ung thư buồng trứng. Theo một phương án khác, ung thư là ung thư ruột kết và trực tràng.

Theo một phương án, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain được chọn từ các bệnh liên quan đến hội chứng đáp ứng viêm toàn thân, như nhiễm trùng huyết, bỏng, viêm tụy, chấn thương nặng, xuất huyết và thiếu máu cục bộ. Trong phương án này, các chất ức chế bromodomain sẽ được dùng tại thời điểm chẩn đoán để giảm tỷ lệ mắc: SIRS, bắt đầu sốc, hội chứng rối loạn chức năng đa cơ quan, trong đó bao gồm sự khởi đầu của tổn thương phổi cấp tính, ARDS, thận cấp, bệnh gan, tim hoặc chấn thương dạ dày-ruột và tử vong. Theo một phương án khác, chất ức chế bromodomain sẽ được dùng trước khi phẫu thuật hoặc các thủ thuật khác liên quan đến nguy cơ cao bị nhiễm trùng huyết, xuất huyết, tổn thương mô rộng lớn, SIRS hoặc MODS (hội chứng rối loạn đa chức năng). Trong một phương án nào đó, bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain là nhiễm trùng huyêt, hội chứng nhiễm trùng huyết, sốc nhiễm khuẩn và nhiễm nội độc tố trong máu. Theo một phương án khác, chất ức chế bromodomain được dùng để điều trị viêm tụy cấp hoặc mãn tính. Theo một phương án khác, chất ức chế bromodomain được dùng để điều trị bỏng.

Việc đề cập đến "điều trị" bệnh hoặc tình trạng bệnh lý cụ thể trong bản mô tả này bao gồm việc phòng hoặc điều trị bệnh hoặc tình trạng bệnh lý đó.

Thuật ngữ “bệnh hoặc tình trạng bệnh lý mà liên quan đến chất ức chế bromodomain”nhằm bao gồm mỗi hoặc tất cả các bệnh hoặc tình trạng bệnh lý trên đây.

Sáng chế cũng mô tả phương pháp ức chế bromodomain mà bao gồm việc cho bromodomain tiếp xúc với hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó.

Trong khi có thể là khi dùng để điều trị bệnh, hợp chất có công thức (I) cũng như các muối dược dụng của nó có thể được dùng ở dạng hóa chất thô, thông thường có mặt ở dạng thành phần hoạt tính trong dược phẩm.

Sáng chế vì vậy đề cập đến trong một phương án khác dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng là như được mô tả trên đây. (Các) Chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược phải chấp nhận được trong điều kiện tương thích với những nguyên liệu khác của dược phẩm và không có hại đến thành phần của nó. Theo một phương án khác, sáng chế cũng đề cập đến quy trình điều chế dược phẩm bao gồm trộn lẫn hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, với một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng. Dược phẩm này có thể được dùng trong điều trị bất kỳ tình trạng bệnh lý nào được mô tả trong bản mô tả này.

Do các hợp chất có công thức (I) nhằm để sử dụng trong các dược phẩm, nên dễ dàng hiểu được rằng mỗi trong số chúng tốt hơn là được tạo ra ở dạng gần như tinh khiết, ví dụ, ít nhất là 85%, đặc biệt là ít nhất 98% tinh khiết (% trọng lượng trên cơ sở trọng lượng).

Các dược phẩm có thể tồn tại dưới dạng liều đơn vị chứa lượng định trước của thành phần hoạt tính đối với mỗi liều đơn vị. Các dược phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là chứa một liều hàng ngày hoặc liều chia nhỏ của thành phần hoạt tính, hoặc một phần thích hợp của nó. Vì vậy, các liều đơn vị này có thể được dùng nhiều hơn một lần một ngày. Các dược phẩm dạng liều đơn vị được ưu tiên là chứa một liều hàng ngày hoặc liều chia nhỏ của thành phần hoạt tính (để dùng nhiều hơn một lần một ngày), như đã được trích dẫn trên đây, hoặc một phần thích hợp của nó.

Các dược phẩm có thể được làm thích hợp để đùng qua đường dùng phù hợp bất kỳ, ví dụ qua đường miệng (bao gồm đường miệng hoặc dưới lưỡi), qua trực tràng, đường hít, đường trong mũi, đường dùng khu trú (bao gồm đường miệng, dưới lưỡi hoặc qua đường chân bì), đường mắt (bao gồm khu trú, trong mắt, dưới kết mạc, trên củng mạc, dưới mộng), đường âm đạo hoặc ngoài đường tiêu hóa (bao gồm dưới da, đường trong cơ, đường trong tĩnh mạch hoặc đường trong da). Các dược phẩm này có thể được

bào chế theo phương pháp bất kỳ đã biết trong lĩnh vực bào chế thuốc, ví dụ, bằng cách kết hợp thành phần hoạt tính với các chất mang hoặc các tá dược.

Theo một phương án, dược phẩm được làm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa, đặc biệt là dùng trong tĩnh mạch.

Theo một phương án, dược phẩm này được làm thích hợp để dùng qua đường miệng.

Theo một phương án, dược phẩm này được làm thích hợp để dùng qua đường khu trú.

Các dược phẩm được làm thích hợp để dùng ngoài đường tiêu hóa bao gồm các dung dịch dùng tiêm tiệt trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa các chất chống oxy hóa, các chất đệm, các chất kháng khuẩn và chất tan mà cùng dược phẩm này trở nên đẳng trương với máu của người bệnh được dự tính; và các huyền phù tiệt trùng chứa nước và không chứa nước mà có thể chứa các tác nhân tạo huyền phù và các tác nhân làm đặc. Các dược phẩm này có thể được đặt trong các vật chứa liều đơn vị hoặc vật chứa nhiều liều, ví dụ, các ống tiêm và lọ nhỏ được bịt kín, và có thể được bảo quản trong điều kiện được làm đông khô (đông khô nhanh) chỉ cần bổ sung chất mang dạng lỏng tiệt trùng, ví dụ nước để tiêm, ngay trước khi sử dụng. Các dung dịch và huyền phù thuốc tiêm được chế ngay lúc dùng có thể được bào chế từ các bột tiệt trùng, các hạt nhỏ và các viên nén.

Các dược phẩm được làm thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được trình bày dưới dạng các đơn vị riêng rẽ như các viên nang hoặc các viên nén; thuốc bột hoặc các thuốc hạt; dung dịch hoặc huyền phù trong các chất lỏng là nước hoặc chứa nước; các bọt ăn được hoặc bột nhão; hoặc các nhũ tương lỏng dầu trong nước hoặc các nhũ tương lỏng nước trong dầu.

Ví dụ, để dùng qua đường miệng dưới dạng viên nén hoặc viên nang, thành phần thuốc hoạt tính có thể được kết hợp với chất mang trơ dược dụng không độc để dùng qua đường miệng như etanol, glyxerol, nước và các chất mang tương tự. Các loại bột thích hợp để nạp vào các viên nén và viên nang có thể được điều chế bằng cách làm nhỏ hợp chất đến kích thước phù hợp (ví dụ, bằng cách tán thành bột mịn) và trộn với chất mang dược dụng được điều chế theo cách tương tự như carbohydrat ăn được, ví dụ, tinh bột hoặc manitol. Hương liệu, chất bảo quản, chất phân tán và chất tạo màu cũng có thể được dùng.

Các viên nang được sản xuất bằng cách bào chế hỗn hợp bột, như được mô tả trên đây, và nạp vào các vỏ gelatin đã được tạo sẵn. Các chất gây trượt và các chất làm trơn như keo silic dioxit, bột talc, magie stearat, canxi stearat hoặc polyetylen glycol dạng rắn có thể được thêm vào hỗn hợp bột trước khi nạp vào viên nang. Tác nhân gây rã hoặc hòa tan như aga-aga, canxi cacbonat hoặc natri cacbonat cũng có thể được thêm vào nhằm cải thiện tác dụng của thuốc, nếu viên nang được ăn.

Hơn nữa, nếu muốn hoặc nếu cần, các chất kết dính phù hợp, các chất làm trơn, các chất tạo ngọt, hương liệu, các tác nhân gây rã và các chất tạo màu cũng có thể được đưa vào hỗn hợp này. Các chất kết dính phù hợp bao gồm tinh bột, gelatin, các đường tự nhiên như glucoza hoặc beta-lactoza, các chất tạo ngọt từ ngô, các chất gôm tự nhiên và tổng hợp như keo, nhựa tragacan hoặc natri alginat, cacboxymetylxenluloza, polyetylen glycol, các sáp và tương tự. Các chất làm trơn dùng trong các dược phẩm dạng liều này bao gồm natri oleat, natri stearat, magie stearat, natri benzoat, natri axetat, natri clorua và các chất tương tự. Các chất gây rã bao gồm bột talc, metyl xenluloza, aga, bentonit, gôm xanthan và các chất tương tự. Các viên nén được bào chế, ví dụ, bằng cách điều chế hỗn hợp bột, tạo hạt hoặc tạo viên, bổ sung chất làm trơn và chất gây rã vào và nén thành các viên nén. Hỗn hợp bột được bào chế bằng cách trộn hợp chất, dạng nghiền nhỏ phù hợp, với chất pha loãng hoặc bazơ như được thể hiện trên đây, và tùy ý, với chất kết dính như cacboxymetylxenluloza, aliginat, gelatin, hoặc polyvinyl pyrolidon, chất ức chế sự hòa tan như parafin, chất thúc đẩy sự tái hấp thu như muối bậc bốn và/hoặc tác nhân hấp thu như bentonit, cao lanh hoặc dicanxi phosphat. Hỗn hợp bột có thể được tạo hạt bằng cách làm ướt với chất kết dính như xyrô, hồ dán, nhớt acadia hoặc dung dịch có nguyên liệu từ xelluloza hoặc polyme và ép qua bề mặt. Một cách tạo hạt khác là hỗn hợp bột được chạy qua máy dập viên và kết quả là các thanh chưa thành hình hoàn chỉnh sẽ vỡ thành từng hạt. Các hạt này có thể được bôi trơn để tránh không tạo thành những mẩu có hình viên nén bằng cách bổ sung axit stearic, muối stearat, dầu talc hoặc dầu khoáng vào. Sau đó, hỗn hợp đã được làm trơn này được nén thành các viên nén. Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng có thể cũng có thể được kết hợp với chất mang trơ chảy tự do và được nén thành các viên nén một cách trực tiếp mà không trải qua các bước tạo hạt hoặc tạo viên. Lớp phủ bảo vệ trong suốt hoặc mờ đục bao gồm lớp bao bằng senlac, lớp bao đường hoặc polyme và lớp phủ sáp bóng có thể được tạo ra. Các chất màu có thể được thêm vào các lớp phủ này để phân biệt các dạng liều đơn vị khác nhau.

Các chất lỏng dùng qua đường miệng như dung dịch, sirô và rượu ngọt có thể được bào chế dưới dạng liều đơn vị sao cho một lượng nhất định chứa lượng định trước của hợp chất. Sirô có thể được bào chế bằng cách hòa tan hợp chất trong dung dịch nước đã được tạo hương thơm phù hợp, trong khi rượu ngọt được bào chế thông qua việc sử dụng tá dược là rượu không độc. Huyền phù có thể được bào chế bằng cách phân tán hợp chất trong tá dược không độc. Các chất hòa tan và chất tạo nhũ tương như rượu isostearylic được etoxyl hóa và polyoxy etylen sorbitol ete, các chất bảo quản, chất phụ gia thơm như dầu bạc hà hoặc các chất làm ngọt tự nhiên hoặc sacarin hoặc các chất ngọt nhân tạo khác, và các chất tương tự cũng có thể được thêm vào.

Các dược phẩm dùng qua đường miệng có thể được bào chế để đưa ra profin giải phóng biến đổi để duy trì hoặc nếu không thì kiểm soát sự giải phóng của hoạt chất điều trị bệnh.

Nếu phù hợp, các dược phẩm dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng có thể được tạo vi nang. Dược phẩm này cũng có thể được bào chế để kéo dài hoặc duy trì sự giải phóng như, ví dụ, bằng cách bao hoặc gắn chất dạng hạt trong các polyme, sáp hoặc các chất tương tự.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, có thể cũng được dùng dưới dạng hệ thống phân phối liposom, như các túi một lớp nhỏ, các túi một lớp lớn và các túi nhiều lớp. Các liposom có thể được tạo ra từ nhiều phospholipit, như cholesterol, stearylamin hoặc các phosphatidylcholin.

Các dược phẩm được làm thích hợp để dùng khu trú có thể được bào chế dưới dạng thuốc mỡ, kem, huyền phù, nhũ tương, nước thơm, bột, dung dịch, bột nhão, gel, bọt, thuốc xịt, bình xịt hoặc dầu. Các dược phẩm này có thể bao gồm các chất phụ gia thông thường mà bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất bảo quản, các dung môi giúp thấm thuốc, các đồng dung môi, các chất làm mềm da, các chất nổ đẩy, các tác nhân thay đổi độ nhớt (tác nhân đóng đông), các chất hoạt động bề mặt và các chất mang. Theo một phương án, sáng chế đề cập đến dược phẩm được làm thích hợp để dùng khu trú mà bao gồm giữa 0,01 – 10%, hoặc giữa 0,01 – 1% của hợp chất có công thức (I), hoặc muối dược dụng của nó, trên trọng lượng của dược phẩm.

Đối với điều trị mắt hoặc những mô ngoài khác, ví dụ miệng và da, dược phẩm tốt hơn là được dùng ở dạng thuốc mỡ dùng tại chỗ, kem, gel, thuốc xịt hoặc bọt được dùng qua đường dùng khu trú. Khi được bào chế trong thuốc mỡ, thành phần hoạt tính có thể

được dùng với hoặc là parafin hoặc nền thuốc mỡ trộn lẫn với nước. Theo một cách khác, thành phần hoạt tính có thể được bào chế trong một dạng kem với nền kem dầu-trong-nước hoặc nền nước-trong-dầu.

Các dược phẩm được làm thích hợp để dùng khu trú cho mắt bao gồm các loại thuốc nhỏ mắt trong đó thành phần hoạt tính được hòa tan hoặc được tạo huyền phù trong một chất mang phù hợp, đặc biệt là dung môi chứa nước. Dược phẩm được dùng cho mắt sẽ có độ pH và nồng độ osmol/kg dung dịch tương thích với mắt. Một hoặc nhiều tác nhân điều chỉnh độ pH dùng được với mắt và/hoặc các chất đệm có thể được bao gồm trong dược phẩm theo sáng chế, bao gồm các axit như axetic, boric, xitric, lactic, phosphoric và axit clohydric; các bazơ như natri hydroxit, natri phosphat, natri borat, natri xitrat, natri axetat, và natri lactat; và các chất đệm như xitrat/dextroza, natri bicacbonat và amoni clorua. Các axit, các bazơ, và các chất đệm này có thể được bao gồm trong một lượng được yêu cầu để duy trì độ pH của dược phẩm trong phạm vi dùng được cho mắt. Một hoặc nhiều muối chấp nhận được cho mắt có thể được bao gồm trong dược phẩm với một lượng phù hợp để đưa nồng độ osmol/kg dung dịch của dược phẩm vào phạm vi dùng được cho mắt. Các muối này bao gồm các muối có chứa cation natri, kali hoặc amoni và anion clorua, xitrat, ascorbat, borat, phosphat, bicacbonat, sulfat, thiosulfat hoặc bisulfit.

Thiết bị phân phối cho mắt có thể được thiết kế cho sự giải phóng được kiểm soát của một hoặc nhiều tác nhân điều trị bệnh với tỉ lệ giải phóng được xác định nhiều lần và động học liều và độ thấm được duy trì. Sự giải phóng có kiểm soát có thể thu được qua thiết kế các ma trận polyme kết hợp các sự lựa chọn và đặc tính khác nhau của các polyme có thể bị vi khuẩn làm cho thối rữa/ăn mòn (ví dụ, poly(etylen vinyl) axetat (EVA), PVA siêu thủy phân), hydroxyalkyl xenluloza (HPC), metylxenluloza (MC), hydroxypropyl metyl xenluloza (HPMC), polycaprolacton, axit poly(glycolic), axit poly(lactic), polyanhydrua, của trọng lượng phân tử polyme, độ kết tinh polyme, các tỉ lệ copolyme, điều kiện gia công, hoàn thiện bề mặt, tạo hình, việc bổ sung tá dược và lớp phủ polyme mà sẽ tăng cường khuếch tán thuốc, sự ăn mòn, sự tan rã và thẩm thấu.

Các dược phẩm dùng cho mắt cũng bao gồm các dược phẩm chứa nước có thể đóng đông tại chỗ. Các dược phẩm này bao gồm chất đóng đông với nồng độ hiệu quả để thúc đẩy sự đóng đông khi tiếp xúc với mắt hoặc với chất lỏng lệ đạo. Các chất đóng đông thích hợp bao gồm nhưng không giới hạn ở các polyme ép nóng. Thuật ngữ "đóng

đông tại chỗ" trong bản mô tả này bao gồm không chỉ các chất lỏng có độ nhớt thấp mà tạo thành gel khi tiếp xúc với mắt hoặc chất lỏng lệ đạo, mà cũng bao gồm các chất lỏng nhờn hơn như chất nửa lỏng và các gel xúc biến mà thể hiện duy trì độ nhớt tăng dần hoặc độ cứng của gel khi dùng cho mắt. Ví dụ xem tài liệu Ludwig (2005) Adv. Drug Deliv. Rev. 3;57:1595-639, được kết hợp ở đây bằng cách viện dẫn nhằm các mục đích giảng dạy các ví dụ của các polyme được dùng cho các loại thuốc mắt.

Dạng liều cho đường hít hoặc qua mũi có thể được bào chế ở dạng sol khí, các dung dịch, các huyền phù, gel hoặc bột khô.

Đối với dược phẩm thích hợp và/hoặc được làm thích hợp để dùng qua đường hít, tốt hơn là hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, ở dạng được làm giảm kích cỡ hạt, ví dụ, dạng thu được từ quá trình nghiền nhỏ. Kích cỡ hạt nhỏ của hợp chất hoặc muối được làm giảm kích cỡ (ví dụ bằng cách nghiền nhỏ) này tốt hơn là được xác định bằng giá trị D50 của khoảng từ 0,5 đến khoảng 10 micron (ví dụ được đo bằng cách sử dụng nhiễu xạ laze).

Các chế phẩm sol khí, ví dụ, để dùng qua đường hít, có thể bao gồm dung dịch hoặc huyền phù mịn chứa hoạt chất trong dung môi dược dụng chứa nước hoặc không chứa nước. Các chế phẩm dạng sol khí có thể tồn tại ở lượng đơn liều hoặc đa liều ở dạng vô trùng trong vật chứa được bịt kín, mà có thể có dạng ống hoặc lõi nạp để dùng bằng một dụng cụ phun hoặc ống xịt. Tương tự, vật chứa bịt kín có thể là một dụng cụ phân tán nguyên khối như ống xịt mũi đơn liều hoặc dụng cụ phân tán sol khí được lắp van đo (ống xịt đo liều) mà nhằm bỏ đi được khi thuốc bên trong vật chứa đã cạn.

Khi dạng liều bao gồm ống xịt sol khí thì tốt hơn là nó chứa chất nổ đẩy thích hợp dưới áp lực như khí nén, cacbon dioxit hoặc chất nổ đẩy hữu cơ như hydroflocacbon (HFC). Các chất nổ đẩy HFC phù hợp bao gồm 1,1,1,2,3,3,3-heptaflopropan và 1,1,1,2-tetrafloetan. Các dạng sol khí theo liều có thể cũng có dạng bơm phun. Sol khí bị nén có thể bao gồm dung dịch hoặc huyền phù của hợp chất hoạt tính này. Nó có thể cần sự kết hợp với các tá dược được bổ sung, ví dụ, các đồng dung môi và/hoặc các chất hoạt động bề mặt để cải thiện đặc tính phân tán và tính đồng nhất của các chế phẩm ở dạng huyền phù. Các chế phẩm ở dạng dung dịch có thể cũng cần bổ sung các đồng dung môi như etanol.

Đối với dược phẩm thích hợp và/hoặc được làm thích hợp để dùng qua đường hít, dược phẩm có thể là dược phẩm ở dạng bột khô có thể hít được. Dược phẩm này có thể

bao gồm bột nền như lactoza, glucoza, trehaloza, manitol hoặc tinh bột, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó (tốt hơn là ở dạng được làm nhỏ kích cỡ, ví dụ, ở dạng bột nghiền), và tùy ý là chất biến đổi hiệu năng như L-leuxin hoặc axit amin khác và/hoặc muối kim loại của axit stearic như magie hoặc canxi stearat. Tốt hơn là dược phẩm dùng qua đường hít ở dạng bột khô này bao gồm bột khô trộn lẫn lactoza ví dụ, lactoza monohydrat với hợp chất có công thức (I) hoặc muối của nó. Dược phẩm này có thể được dùng cho bệnh nhân bằng cách sử dụng một thiết bị phù hợp như thiết bị DISKUS® mà GlaxoSmithKline phân phối mà là ví dụ được mô tả trong GB 2242134 A.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng có thể được bào chế dưới dạng chế phẩm lỏng để dùng từ bình xịt chất lỏng, ví dụ bình xịt chất lỏng có vòi phun hoặc lỗ phun mà qua đó liều đo được của chế phẩm dạng lỏng được phun khi có tác động của người dùng lên cơ chế bơm của bình xịt. Các bình xịt này thường được trang bị đồ chứa nhiều liều dùng được đo của chế phẩm dạng lỏng, các liều được phân tán theo các tác động bơm tuần tự. Các vòi phun hoặc lỗ phun có thể được tạo kết cấu để cho vào lỗ mũi của người dùng để xịt chế phẩm dạng lỏng vào khoang mũi. Bình xịt chất lỏng của loại được nhắc đến trên đây được mô tả và minh họa trong công bố đơn quốc tế số WO-A-2005/044354.

Một lượng hữu hiệu điều trị của hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, sẽ phụ thuộc vào nhiều yếu tố bao gồm, ví dụ, tuổi và cân nặng của đối tượng, tình trạng chính xác cần được điều trị và mức độ nghiêm trọng của nó, bản chất của chế phẩm, và đường dùng, và cuối cùng là theo chỉ định của nhân viên chăm sóc y tế hoặc bác sĩ thú y. Trong dược phẩm, mỗi đơn vị liều dùng cho đường miệng hoặc đường ngoài ruột tốt hơn là chứa từ 0,01 đến 3000mg, tốt hơn nữa là từ 0,5 đến 1000mg hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, được tính là ở dạng bazơ tự do. Mỗi đơn vị liều dùng cho đường dùng qua mũi hoặc đường hít tốt hơn là chứa từ 0,001 đến 50mg, tốt hơn nữa là từ 0,01 đến 5mg hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, được tính là ở dạng bazơ tự do.

Các hợp chất dược dụng có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, có thể được dùng trong một liều mỗi ngày (cho bệnh nhân trưởng thành), ví dụ, liều dùng qua miệng hoặc dùng ngoài ruột với từ 0,01mg đến 3000mg một ngày, từ 0,5 đến 1000mg một ngày hoặc từ 100mg đến 2500mg một ngày, hoặc liều dùng qua đường mũi với từ 0,001 đến 50mg một ngày hoặc từ 0,01 đến 5mg một ngày, của hợp chất có công

thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, được tính là ở dạng bazơ tự do. Lượng này có thể được đưa ra trong một liều riêng lẻ mỗi ngày hoặc thường xuyên hơn trong một số lần chia nhỏ liều (như hai, ba, bốn, năm hoặc sáu lần) một ngày để tổng liều mỗi ngày là giữ nguyên. Lượng hiệu quả của muối của nó, có thể được xác định chính là phần trăm của lượng hiệu quả của hợp chất có công thức (I).

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng có thể được sử dụng riêng lẻ hoặc kết hợp với các tác nhân điều trị bệnh khác. Các liệu pháp kết hợp theo sáng chế này bởi vậy bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và việc sử dụng ít nhất một hoạt chất điều trị bệnh khác. Tốt hơn là, các liệu pháp kết hợp theo sáng chế này bao gồm việc sử dụng ít nhất một hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và ít nhất một hoạt chất điều trị bệnh khác. (Các) Hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, và (các) hoạt chất điều trị bệnh khác có thể được dùng cùng nhau trong một dược phẩm riêng lẻ hoặc tách rời và, khi dùng tách rời điều này có thể xảy ra đồng thời hoặc liên tiếp nhau theo bất cứ thứ tự nào. Lượng (các) hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, và (các) hoạt chất điều trị bệnh khác và sự tính toán về thời gian liên quan đến việc sử dụng sẽ được lựa chọn kỹ càng để đạt được hiệu quả mong muốn của liệu pháp kết hợp này. Vì vậy, trong một phương án khác, đề xuất sự kết hợp bao gồm hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, cùng với một hoặc nhiều hoạt chất điều trị bệnh khác.

Theo đó trong một phương án, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, và các dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, theo sáng chế có thể được sử dụng trong hỗn hợp với hoặc bao gồm một hoặc nhiều thuốc điều trị khác, ví dụ được chọn từ kháng sinh, các loại thuốc chống virut, glucocorticosteroit, các chất đối kháng muscarin, các chất chủ vận beta-2 và các chất tương tự như Vitamin D3. Theo một phương án khác, hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó có thể được sử dụng trong sự kết hợp với tác nhân điều trị bệnh khác mà phù hợp để điều trị ung thư. Các ví dụ về tác nhân điều trị bệnh khác được mô tả trong tài liệu Cancer Principles and Practice of Oncology của V.T. Devita and S. Hellman (editors), tái bản lần 6 (2001), Nhà xuất bản Lippincott Williams & Wilkins. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực có thể biết được các hỗn hợp gồm các tác nhân sẽ là hữu dụng trên cơ sở các đặc tính cụ thể của thuốc và bệnh ung thư liên quan. Các thuốc

điều trị khác được sử dụng trong hỗn hợp với hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó bao gồm, nhưng không giới hạn ở, các chất chống vi cấu trúc hình ống (như các diterpenoit và các vinca alkaloit); các phức chất phối hợp platin; các tác nhân alkyl hóa (như hơi cay nitơ, các oxazaphosphorin, các alkylsulphonat, các nitrosourea, và các triazen); các tác nhân kháng sinh (như các anthraxyclin, các actinomyxin và các bleomyxin); các chất ức chế topoisomeraza II (như các epipodophyllotoxin); các chất chống chuyển hóa (như các chất tương tự purin và pyrimidin và các hợp chất chống folat); các chất ức chế topoisomeraza I như các camptothexin; các hocmon và các chất tương tự hocmon; các chất ức chế đường truyền tín hiệu (như các chất ức chế thụ thể); các chất ức chế tạo ra mạch tyrosin kinaza không thụ thể; các tác nhân điều trị miễn dịch; các chất thúc đẩy sự chết tế bào; các chất điều hòa biểu sinh hoặc sao chép (như các chất ức chế histon deaxetylaza) và và các chất ức chế tín hiệu chu trình tế bào.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng khi hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, được dùng trong sự kết hợp với các tác nhân điều trị bệnh khác thường được dùng qua đường hít, đường tĩnh mạch, đường miệng hoặc đường mũi, rằng dược phẩm thu được có thể được dùng qua những đường tương tự. Theo cách khác, các thành phần riêng lẻ của hợp chất này có thể được dùng bởi những đường dùng khác.

Một phương án của sáng chế bao gồm các sự hỗn hợp chứa một hoặc hai thuốc điều trị khác.

Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng, khi thích hợp, (các) thành phần điều trị bệnh khác có thể được sử dụng dưới dạng muối, ví dụ các muối kim loại kiềm hoặc các muối amin hoặc các muối cộng của axit, hoặc các tiền dược chất, hoặc các este, ví dụ các este alkyl thấp, hoặc các solvat, ví dụ các hydrat, để tối ưu hóa các hoạt động và/hoặc sự ổn định và/hoặc các đặc tính sinh học, như tính tan, của thành phần điều trị bệnh. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực hiểu rằng, khi thích hợp, các thành phần điều trị bệnh này có thể được sử dụng dưới dạng quang học tinh khiết.

Các hỗn hợp được viện dẫn trên đây có thể tồn tại một cách thuận tiện để sử dụng dưới dạng dược phẩm và vì thế các dược phẩm bao gồm hỗn hợp như được định nghĩa ở trên cùng với chất pha loãng dược dụng hoặc chất mang thể hiện một phương án khác của sáng chế.

Các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả dưới đây hoặc bởi các phương pháp tương tự. Vì thế các chất trung gian sau đây và các ví dụ để minh họa quá trình điều chế các hợp chất có công thức (I) và các muối dược dụng của chúng, và không được xem là làm hạn chế phạm vi của sáng chế theo bất kỳ cách nào.

Chi tiết thí nghiệm chung

Tất cả các nhiệt độ được viện dẫn là ở °C.

Tên của các hợp chất sau đây có được bằng cách sử dụng chương trình đặt tên hợp chất "ACD Name Pro 6,02" hoặc ChemDraw Ultra 12.0.

Các từ viết tắt

1,2-DCE	1,2-dicloetan
AcOH	axit axetic
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl
BBr_3	bo tribromua
BOC	tert-butyloxycacbonyl
BrettPhos	2-(dixyclohexylphosphino)-3,6-dimetoxy-2'-4'-6'-tri-i-propyl-1,1'-biphenyl
BuLi	butyllithi
$CaCO_3$	canxi cacbonat
Chất phản ứng Comin	N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl) metansulfonamit
Cs_2CO_3	xesi cacbonat
$CHCl_3$	cloroform
CV	thể tích cột
DavePhos	2-dixyclohexylphosphino-2'-(dimetylamino)biphenyl
D6-DMSO	dimetylsulfoxit được đơteri hóa
DCM	diclometan
DIAD	diisopropyl azodicarboxylat
DIPEA	diisopropyletylamin
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetylsulfoxit

DPPA	diphenylphosphoryl azit
Et_3N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
FMOC	floenylmetyloxycacbonyl
h	giờ
HATU	O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat
HCl	axit clohydric
HCO_2H	axit Formic
IPA	rượu isopropyl
i-PrOAc	isopropylaxetat
i-Pr_2O	diisopropyl ete
K_2CO_3	kali cacbonat
KOH	kali hydroxit
LCMS	phổ khối sắc ký lỏng
LiOH	lithi hydroxit
M	mol (nồng độ)
mCPBA	axit meta-cloperoxybenzoic
MDAP	tự điều chế hướng khối
MeCN	axetonitril
MeI	metyl iodua
MeOH	metanol
min	phút
N	phân tử gam (nồng độ)
N_2	nitơ
Na_2CO_3	natri cacbonat
NaI	natri iodua
NaH	natri hydrua
$NaNO_2$	natri nitrit
$Na(OAc)_3BH$	natri triaxetoxy bohydrua
NaO^tBu	natri tert-butoxit
Na_2SO_4	natri sulphat

NBS	N-bromosucxinimit
NEt_3	trietylamin
NMP	N-metyl-2-pyrolidon
OTf	triflometansulfonat
PEPPSI	sự ổn định và bắt đầu điều chế chất tiền xúc tác tăng cường pyridin
Pd/C	paladi trên cacbon
$PdCl_2(PPh)_3$	bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua
$PdCl_2(dppf)$	[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) diclorua
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0)
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0)
$P(OPh)_2(O)OH$	diphenyl hydro phosphat
PPh_3	triphenylphosphin
Rh cat.	chất xúc tác rođi
Rt	thời gian lưu
rt	nhiệt độ trong phòng
SPE	chiết pha rắn
TBAF	tetra-n-butylamoni florua
TBME	tert-butyl metyl ete
Tf_2O	triflometansulfonic anhydrua
TFA	axit trifloaxetic
TPPTS	muối 3,3′,3″-phosphinidynetris(axit benzensulfonic) trinatri
TMSCl	trimetylsilyl clorua
THF	tetrahydrofuran
UPLC	sắc ký lỏng siêu hiệu năng
XantPhos	1,1'-(9,9-dimetyl-9H-xanten-4,5-diyl)bis[1,1-diphenylphosphin
X-Phos	2-dixyclohexylphosphino-2′,4′,6′-triisopropylbiphenyl
$Yb(OTf)_3$	ytterbium triflat

Phương pháp LCMS

Phương pháp Formic

Điều kiện LC

Phép phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC BEH C18 (50mm x 2,1mm, đường kính bên trong 1,7µm) ở 40°C.

Dung môi được sử dụng là:

A = dung dịch nước chứa axit Formic với lượng 0,1% thể tích/thể tích

B = dung dịch axetonitril chứa axit Formic với lượng 0,1% thể tích/thể tích

Gradien được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng chảy (mL/phút)	%A	%B
0	1	97	3
1,5	1	0	100
1,9	1	0	100
2,0	1	97	3

Dò UV là tín hiệu tổng từ bước sóng từ 210nm đến 350nm.

Điều kiện MS

MS : Waters ZQ

Chế độ ion hóa : Phun điện tử quét lần lượt âm và dương

Phạm vi quét : từ 100 đến 1000 AMU

Thời gian quét : 0,27 giây

Thời gian trì hoãn quét inter: 0,10 giây

Phương pháp HpH

Điều kiện LC

Phép phân tích UPLC được thực hiện trên cột Acquity UPLC BEH C18 (50mm x 2,1mm, đường kính bên trong 1,7µm) ở 40°C.

Dung môi được sử dụng là:

A = amoni hydro cacbonat 10mM trong nước được điều chỉnh đến độ pH10 bằng dung dịch amoniac

B = axetonitril

Gradien được sử dụng là:

Thời gian (phút)	Tốc độ dòng chảy (ml/phút)	%A	%B
0	1	99	1
1,5	1	3	97
1,9	1	3	97
2,0	1	0	100

Dò UV là tín hiệu tổng từ bước sóng từ 210nm đến 350nm.

Điều kiện MS

MS : Waters ZQ

Chế độ ion hóa : Phun điện tử quét lần lượt âm và dương

Phạm vi quét : từ 100 đến 1000 AMU

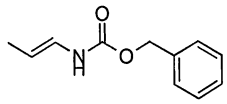
Thời gian quét : 0,27 giây

Thời gian trì hoãn quét inter: 0,10 giây

NMR

Phổ này được chạy trên máy NMR 400 mHz ở 302K hoặc phổ ở 392-393K cho VT.

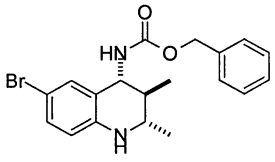
Chất trung gian 1: (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat



Diisopropyl azodicarboxylat (4,05mL, 20,85mmol) được thêm nhỏ giọt trong hơn 5 phút vào dung dịch THF (125ml) chứa triphenylphosphin (5,47g, 20,85mmol) ở -78°C. Hỗn hợp này được khuấy trong 15 phút và sau đó THF (50ml) chứa axit (2S,3R)-2-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-3-hydroxybutanoic (4,8g, 18,95mmol) được thêm nhỏ giọt trong hơn 10 phút vẫn ở -78°C. Dung dịch này được khuấy trong 1 giờ ở -78°C và được cho làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy qua đêm. Tiếp đó dung môi này được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Các sản phẩm chưng cất mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (3,06g).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+$ không được quan sát.

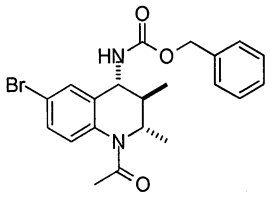
Chất trung gian 2: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Trong môi trường khí nitơ, thêm 4-bromoanilin (82mg, 0,475mmol) vào dung dịch DCM khô (3ml) chứa axetaldehyt (0,027ml, 0,475mmol) . Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Thêm dung dịch DCM khô (1,5ml) chứa diphenyl hydro phosphat (12mg, 0,048mmol) và DCM khô (1,5ml) chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 100mg, 0,523mmol) vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Tiếp đó dung môi này được làm bay hơi

trong chân không. Phần cặn được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Các sản phẩm chưng cất mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (129mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+$ = 389, 391.

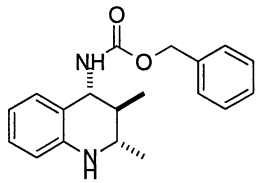
Chất trung gian 3: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 2, 284mg, 0,728mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) khô (5ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Pyridin (0,177ml, 2,185mmol) sau đó là axetyl clorua (0,078ml, 1,092mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa etyl axetat (40ml) và natri bicacbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được chiết và rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml) và sau đó được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong lượng DCM ít nhất và được đưa vào cột silica loại 100g và được rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (286mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+$ = 431, 433.

Chất trung gian 4: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

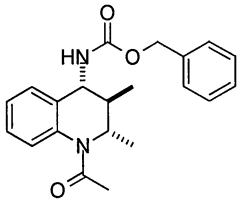


Trong môi trường khí nitơ, thêm anilin (2,19ml, 24mmol) vào dung dịch DCM khô (130ml) chứa axetaldehyt (1,35ml, 24,0mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch DCM khô (60ml) chứa diphenyl hydro phosphat (0,60g, 2,40mmol) và DCM khô (60ml) chứa (E)-

benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 5,05g, 26,4mmol) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axetaldehyt (1,347ml, 24,0mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Axetaldehyt (1ml) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Axetaldehyt (1ml) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp đó dung môi được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được cho vào hai cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn từ cả hai quá trình tinh chế được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (3,65g).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+ = 311$.

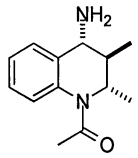
Chất trung gian 5: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Dung dịch diclometan (DCM) khan (75ml) chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 4, 3,22g, 10,37mmol) được xử lý bằng pyridin (2,51ml, 31,1mmol) và axetyl clorua (1,11ml, 15,56mmol). Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách sau đó được rửa bằng nước HCL 2M (50ml), tiếp theo là dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu be (3,61g, 10,24mmol, hiệu suất 99%).

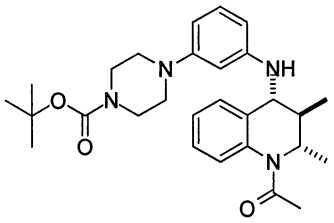
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,01 phút, $[MH]^+ = 353$.

Chất trung gian 6: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 5, 3,55g, 10,07mmol) được hòa tan trong metanol (100ml) và sau đó được đưa qua ống Pd/C 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) để tạo ra dịch lọc không màu. Dịch lọc này được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu mà được kết tinh qua thời gian để trở thành chất rắn màu be (2,27g). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,38 phút, $[MH]^+ = 219$.

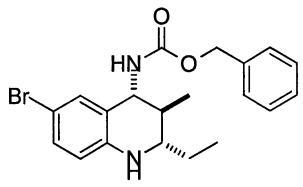
Chất trung gian 7: rac-tert-butyl 4-(3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat



Thêm vào ống nghiệm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 100mg, 0,458mmol), tert-butyl 4-(3-bromophenyl)piperazin-1-carboxylat (0,127ml, 0,550mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (20,97mg, 0,023mmol), DavePhos (18,03mg, 0,046mmol), natri tert-butoxit (66,0mg, 0,687mmol) và 1,4-dioxan (4ml). Hỗn hợp phản ứng này sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (183,6mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+ = 479$.

Chất trung gian 8: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

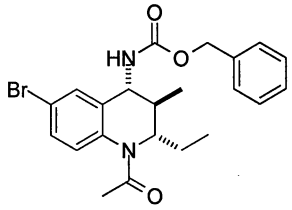


Trong môi trường khí nitơ, thêm propionaldehyt (2,31ml, 32,0mmol) vào dung dịch diclometan (DCM) khô (80ml) chứa 4-bromoanilin (5g, 29,1mmol). Hỗn hợp này được

khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C. Thêm diclometan (DCM) khô (30ml) chứa diphenyl hydro phosphat (0,727g, 2,91mmol) , tiếp theo là diclometan (DCM) khô (30ml) chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 6,1g, 31,9mmol) vào dung dịch này. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi này được loại bỏ bằng cách cô quay để bỏ lại chất thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Vật liệu thô được cho vào cột silica 340g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ dung môi chia độ etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Quá trình kết hợp và làm bay hơi các phân đoạn mong muốn tạo ra sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (10g).

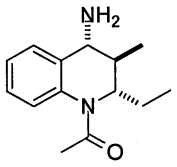
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,29 phút, $[MH]^+$ = 403, 405.

Chất trung gian 9: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Thêm pyridin (0,726ml, 9,0mmol) vào dung dịch diclometan (DCM) khan (30ml) chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 8, 1,21g, 3,0mmol), tiếp theo là axetyl clorua (0,321ml, 4,50mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Natri bicacbonat bão hòa (50ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng này được tách. Lớp nước này được chiết bằng DCM (2x50ml). Các lớp hữu cơ này được kết hợp, được làm khô và được làm bay hơi trong chân không. Chất rắn được hòa tan trong DCM và được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng/ trắng nhờ (1,15g, 2,59mmol, 86%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,17 phút, $[MH]^+$ = 445, 447.

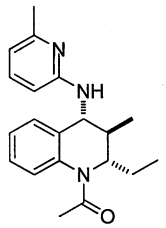
Chất trung gian 10: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon hydrobromua



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 9, 550mg, 1,235mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và được xử lý bằng Pd/C 10% (50mg, 0,235mmol) và được khuấy dưới khí hydro trong 4 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua celite và rửa thêm bằng EtOH, dịch lọc được cô và được làm khô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu da bò (369mg).

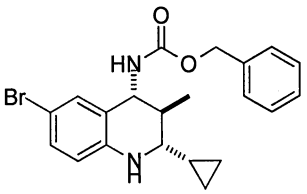
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[MH]^+ = 216$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 11 rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



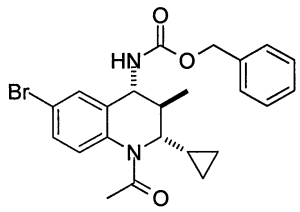
2-bromo-6-metylpyridin (0,36ml, 3,10mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon hydrobromua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 10, 360mg, 1,55mmol), DavePhos (45,2mg, 0,115mmol), $Pd_2(dba)_3$ (63,1mg, 0,069mmol), natri tert-butoxit (155mg, 1,609mmol) và 1,4-dioxan (10ml) được đặt trong một bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ nữa và sau đó được xử lý bằng nhiều $Pd_2(dba)_3$ (63,1mg, 0,069mmol) và DavePhos (45,2mg, 0,115mmol) hơn và được khuấy ở 100°C trong 24 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất rắn màu nâu. Chất rắn này được tinh chế sử dụng cột silica loại 25g rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 50% trong xyclohexan. Một đỉnh chính được rửa giải nhưng với phần biên, các phần không phải biên được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (167mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 324$.

Chất trung gian 12: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Trong môi trường khí nitơ, dung dịch diclometan (DCM) khô (60ml) chứa 4-bromoanilin (4,03g, 23,43mmol) được thêm xyclopropancarbaldehyt (1,75ml, 23,42mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C. Thêm diphenyl hydro phosphat (0,586g, 2,343mmol) trong diclometan (DCM) khô (30ml) vào dung dịch này, tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 4,9g, 25,6mmol) trong diclometan (DCM) khô (30ml). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước NaOH 2M (60ml), tiếp theo là nước (60ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Phần cặn được cho vào $CHCl_3$ (25ml) và được tinh chế trên cột silica loại 330g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (8,17g, 19,67mmol, 84%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,30 phút, $[MH]^+$ = 415, 417.

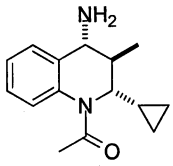
Chất trung gian 13: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 12, 8,17g, 19,67mmol) và pyridin (4,77ml, 59,0mmol) trong diclometan (DCM) khan (120ml) được xử lý bằng axetyl clorua (2,1ml, 29,5mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí nitơ trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách sau đó được rửa bằng nước HCl 2M (50ml), tiếp theo là nước $NaHCO_3$ bão hòa (50ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng

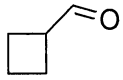
cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (9,03g, 19,74mmol, 100%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+$ = 457, 459.

Chất trung gian 14: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Tất cả rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 2,51g, 5,49mmol), Pd/C 10% (400mg, 3,76mmol) và amoni format (3,46g, 54,9mmol) được thêm vào bình cầu trong môi trường nitơ. Thêm vào đó etanol (50ml) và etyl axetat (15ml), tạo thành huyền phù của cả nguyên liệu bắt đầu và chất xúc tác. Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa qua cột celite loại 10g với etanol, tiếp theo là etyl axetat, và hỗn hợp này được thu gom. Dung môi lọc được được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng bột trắng (1,79g). Chất rắn được hòa tan trong metanol được cho vào cột SCX-2 SPE loại 50g, được rửa bằng MeOH 4 thể tích cột, và sản phẩm này được rửa giải bằng 4 thể tích cột chứa metanolic amoniac 2M. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu trong, màu vàng nhạt. Dầu này được giữ dưới chân không cao qua đêm, để thu được chất rắn kết tinh màu trắng (1,2003g, 4,91mmol, 90%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+$ = 245.

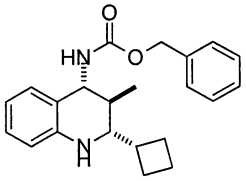
Chất trung gian 15: xyclobutancarbaldehyt



Bổ sung dung dịch chứa KBr 24% trong nước (0,63ml, 11,61mmol) vào dung dịch chứa xyclobutylmetanol (1,0g, 11,61mmol) trong DCM khan (10ml). Bổ sung dung dịch chứa nước $NaHCO_3$ bão hòa (1,5ml, 11,61mmol) vào hỗn hợp này và hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C. Thêm vào đó TEMPO (18mg, 0,115mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 20 phút. Nạp từ từ dung dịch natri hypoclorit ~5% (1,9ml, 30,8mmol) vào hỗn hợp này và khuấy trong 30 phút. Sau đó dung dịch chứa KH_2PO_4 8,25% trong nước (4,0ml, 11,61mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy thêm 30 phút nữa trong khi được gia nhiệt đến nhiệt độ trong phòng. Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô qua

thủy tinh kị nước và sau đó trên $MgSO_4$. Lớp hữu cơ được chia thành các phần 2x~5ml. Một phần được làm bay hơi cẩn thận dưới khí quyển trong bồn nước đá/ nước để loại bỏ phần lớn dung môi. Phần chất gôm màu vàng thu được (~0,5g) mà chứa phần rượu bắt đầu là thành phần chính với aldehyt 10% mong muốn có mặt. Phần dung dịch DCM 5ml được tách ra thứ hai được thêm vào chất gôm để thu được dung dịch chứa sản phẩm. Không có đỉnh/ khối lượng ion LCMS nào được theo dõi.

Chất trung gian 16: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclobutyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

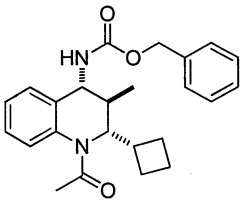


Bổ sung anilin (100µL, 1,095mmol) vào dung dịch chứa xyclobutancarbaldehyt (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 15, 100mg, 1,19mmol) trong DCM khan (5ml)* trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung diphenyl hydro phosphat (27mg, 0,110mmol) trong DCM khan (2,0ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (209mg, 1,095mmol) trong DCM khan (1,0ml) vào dung dịch này. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (10ml), tiếp theo là nước (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Chất gôm được cho vào $CHCl_3$ (5ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (264mg, 0,753mmol, 69%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,28 phút, $[MH]^+ = 351$.

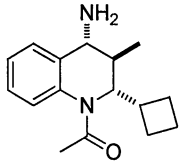
*hỗn hợp thô của xyclobutancarbaldehyt (~10%) và xyclobutylmetanol trong DCM (5ml). Khối lượng của xyclobutancarbaldehyt trong lưới được ước lượng từ NMR của N24241-62-100 được chứa trong hỗn hợp thô.

Chất trung gian 17: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclobutyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



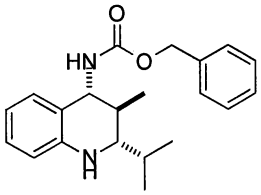
Bổ sung axetyl clorua (0,079ml, 1,11mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclobutyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 16, 259mg, 0,739mmol) trong DCM (3ml) và pyridin (0,179ml, 2,217mmol) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0°C sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (5ml) và được rửa lần lượt bằng dung dịch nước HCl 0,5M (10ml), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) và nước (10ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn được cho vào $CHCl_3$ (3ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột trên cột silica loại 50g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (253mg, 0,645mmol, 87%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+ = 393$.

Chất trung gian 18: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclobutyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



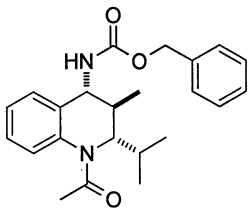
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclobutyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 17, 248mg, 0,632mmol) trong metanol (12ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi rửa giải được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu (159mg, 0,615mmol, 97%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,55 phút, $[M]^+ = 228$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 19: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-isopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung anilin (0,147ml, 1,611mmol) vào dung dịch chứa isobutyraldehyt (0,147ml, 1,611mmol) trong DCM khan (3,0ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó được làm nguội mát đến -45°C (axetonitril/bồn nước đá khô). Bổ sung vào dung dịch này diphenyl hydro phosphat (40mg, 0,160mmol) trong DCM khan (0,5ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 308mg, 1,61mmol) trong DCM khan (0,5ml). Hỗn hợp được khuấy ở -45°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 20 giờ. Huyền phù này được lọc. Chất rắn được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (286mg, 0,845mmol, 53%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,27 phút, $[MH]^+ = 339$.

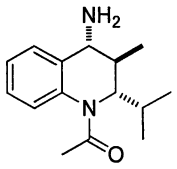
Chất trung gian 20: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-isopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung axetyl clorua (0,09ml, 1,261mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-isopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 19, 274mg, 0,81mmol) trong DCM (3,0ml) và pyridin (0,20ml, 2,473mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (2ml) và được rửa lần lượt bằng dung dịch nước HCl 0,5M (5ml), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (5ml) và nước (5ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được cho vào DCM (3ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột trên cột silica loại 25g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Chất gôm được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng tinh thể màu trắng (120mg, 0,413mmol, 47%).

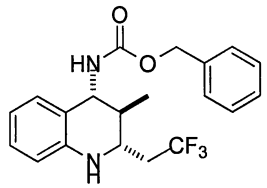
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 381$.

Chất trung gian 21: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-isopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



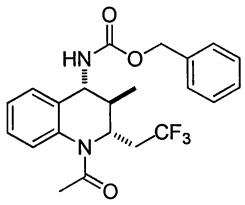
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-isopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 20, 195mg, 0,513mmol) trong metanol (10ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi rửa giải được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (125mg, 0,507mmol, 99%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,50 phút, $[MH]^+ = 247$.

Chất trung gian 22: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



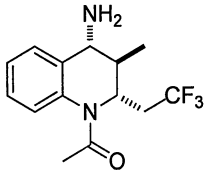
Bổ sung anilin (0,29ml, 3,22mmol) vào dung dịch chứa 3,3,3-triflopropanal (360mg, 3,21mmol) trong DCM khan (5,0ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch này diphenyl hydro phosphat (81mg, 0,322mmol) trong DCM khan (2,0ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 615mg, 3,22mmol) trong DCM khan (1,0ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (12ml) và được rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (20ml), tiếp theo là nước (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Chất gôm thu được được cho vào $CHCl_3$ (5ml) vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm (400mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,22 phút, $[MH]^+ = 379$.

Chất trung gian 23: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung axetyl clorua (0,093ml, 1,308mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 22, 330mg, 0,872mmol) trong DCM (3ml) và pyridin (0,21ml, 2,62mmol) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0°C sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (7ml) được rửa lần lượt bằng dung dịch nước HCl 0,5M (15ml), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15ml) và nước (15ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và chất rắn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (143mg, 0,340mmol, 39%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 421$.

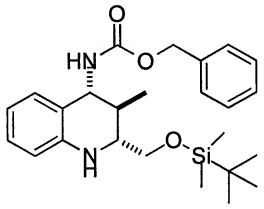
Chất trung gian 24: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 23, 135mg, 0,321mmol) trong metanol (6ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi rửa giải được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu (92mg, 0,321mmol, 100%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,79 phút, $[MH]^+ = 270$ (mất đi $NH2^-$).

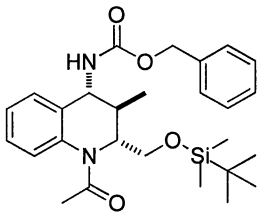
Chất trung gian 25: rac-benzyl ((2R,3R,4R)-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung anilin (0,2ml, 2,191mmol) vào dung dịch chứa 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)axetaldehyt (382mg, 2,191mmol) trong DCM khan (3ml). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch này diphenyl hydro phosphat (60mg, 0,240mmol) trong DCM khan (0,5ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 419mg, 2,191mmol) trong DCM khan (0,5ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (6ml), được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (10ml), tiếp theo là nước (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn trong DCM (5ml) được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien DCM từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (571mg, 1,30mmol, 59%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,53 phút, $[MH]^+ = 441$.

Chất trung gian 26: rac-benzyl ((2R,3R,4R)-1-axetyl-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

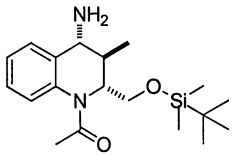


Bổ sung axetyl clorua (0,137ml, 1,923mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2R,3R,4R)-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 25, 565mg, 1,28mmol) trong DCM (8ml) và pyridin (0,311ml, 3,85mmol) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút ở 0°C sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (7ml) được rửa lần lượt bằng dung dịch nước HCl 0,5M (15ml), dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (15ml) và nước (15ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ

dưới áp suất giảm và phần cặn được cho vào $CHCl_3$ (7ml) và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 75% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (457mg, 0,947mmol, 74%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,40 phút, $[MH]^+ = 483$.

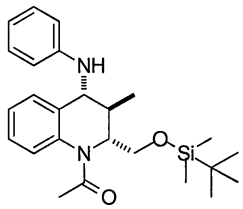
Chất trung gian 27: rac-1-((2R,3R,4R)-4-amino-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2R,3R,4R)-1-axetyl-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 26, 450mg, 0,932mmol) trong metanol (19ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi rửa giải được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu (320mg, 0,918mmol, 98%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+ = 332$ (mất đi NH_2^-).

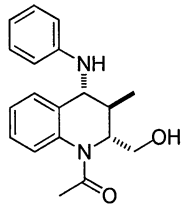
Chất trung gian 28: rac-1-((2R,3R,4R)-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Cho vào bình vi sóng thìa khuấy từ từ 0,5 đến 2ml, natri tert-butoxit (130mg, 1,356mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,4mg, 0,045mmol), DavePhos (36mg, 0,090mmol), rac-1-((2R,3R,4R)-4-amino-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 27, 315mg, 0,904mmol), bromobenzen (0,095ml, 0,904mmol) và 1,4-dioxan khan (4,5ml). Bình này được bịt kín và nitơ được sục vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc được làm bay hơi dưới chân không. Phần cặn được cho vào $CHCl_3$ (5ml) và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 75% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong

muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất gôm không màu (165mg, 0,389mmol, 43%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,48 phút, $[MH]^+ = 425$.

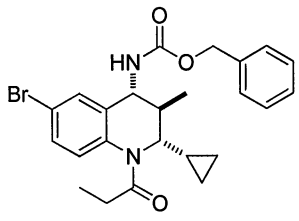
Chất trung gian 29: rac-1-((2R,3R,4R)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung TBAF (1M dung dịch trong THF) (0,373ml, 0,373mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2R,3R,4R)-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 28, 151mg, 0,356mmol) trong THF khan (3ml) và hỗn hợp này được khuấy trong một bình kín ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng lại bằng nước (5ml) và được chiết bằng EtOAc (2x5ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Phần cặn được cho vào $CHCl_3$ (3ml) và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM. Tất cả các phần được thu gom được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được ~150mg chất gôm màu vàng. Chất gôm này được hòa tan trong 1:1 DMSO:MeOH (2ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH) (chạy 2x1ml). Các phần thích hợp từ cả hai lần chạy được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (75mg, 0,242mmol, 68%).

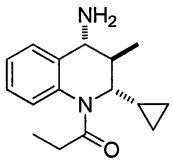
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 311$.

Chất trung gian 30: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

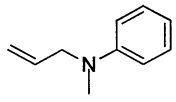


Bổ sung pyridin (0,24ml, 2,97mmol), tiếp theo là propionyl clorua (0,125ml, 1,486mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian

12, 411mg, 0,99mmol) trong diclometan (DCM) khan (6ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đưa trực tiếp vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu trắng cứng và giòn (401mg, 0,85mmol, 86%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+$ = 471, 473.
Chất trung gian 31: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on



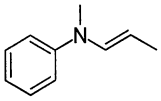
rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-1-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (90mg, 0,229mmol) được hòa tan trong etanol (5ml). Amoni format (145mg, 2,293mmol) và Pd/C 10% (20mg, 0,188mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột Celite. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được cho vào cột SCX loại 2g (được chuẩn bị trước bằng MeOH). Hỗn hợp này được rửa giải bằng MeOH (35ml), tiếp theo là NH3 2M trong MeOH (35ml). Các phần amoniac được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (58mg, 0,224mmol, 98%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, [M]+ = 242 (mất đi NH2-).
Chất trung gian 32: N-allyl-N-metylanilin



Bổ sung 3-bromoprop-1-en (1,62ml, 18,66mmol) vào huyền phù của N-metylanilin (1,01ml, 9,33mmol) và kali hydroxit (1,05g, 18,66mmol) trong axetonitril (34,7ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng lại bằng nước, được phân tách giữa etyl axetat (25ml) và nước (50ml). Lớp nước này được rửa bằng etyl axetat (50ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên magie sulphat và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô này được thêm

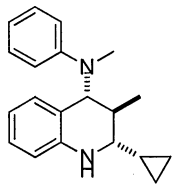
vào cột silica gel và được rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 3%. Các phần tinh khiết được làm bay hơi để thu được N-allyl-N-metylanilin (80mg, 0,53mmol, 5,7%) dưới dạng dầu không màu. Các phần không tinh khiết được làm bay hơi để thu được như là mẻ thứ hai của N-allyl-N-metylanilin (730mg, 4,46mmol, 48%) dưới dạng dầu màu vàng (90% tinh khiết). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,22 phút, $[MH]^+$ = 148.

Chất trung gian 33: (E)-N-metyl-N-(prop-1-en-1-yl)anilin



Dung dịch chứa N-allyl-N-metylanilin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 32, 300mg, 2,04mmol) và tris(triphenylphosphin)rođi(I) cacbonyl hydrua (46,8mg, 0,05mmol) trong tetrahydrofuran (THF) khô (1,56ml) được khuấy ở 60°C trong một bình kín Trong môi trường khí nitơ trong 2 giờ. Phản ứng này không hoàn thành nên tiếp tục bổ sung tris(triphenylphosphin)rođi(I) cacbonyl hydrua (46,8mg, 0,05mmol) và phản ứng này được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và trietylamin (0,01ml, 0,07mmol) được thêm vào. Pentan (5ml) được thêm vào và hỗn hợp này được làm nguội mát đến -70°C. Các tạp chất rođi và phosphin kết tủa và hỗn hợp này được lọc. Dung môi được loại bỏ dưới khí quyển để thu được dầu màu vàng (280mg, 1,62mmol, 79%). Dầu này được dùng ngay lập tức không cần tinh chế. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,31 phút, $[MH]^+$ = không được quan sát.

Chất trung gian 34: rac-(2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amin

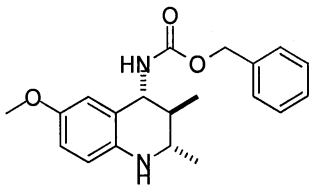


Trong môi trường khí nitơ, bổ sung xyclopropancarbaldehyt (133µL, 1,78mmol) vào dung dịch chứa anilin (147µL, 1,62mmol) và rây phân tử 3A trong diclometan (DCM) khô (5ml) trong một bình cầu được gia nhiệt làm khô. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ sau đó được làm nguội mát đến -78°C. Bổ sung vào dung dịch này diphenyl hydro phosphat (40,4mg, 0,162mmol) trong diclometan (DCM) khô (1,5ml), tiếp theo là (E)-N-metyl-N-(prop-1-en-1-yl)anilin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 33, 280mg, 1,617mmol) trong diclometan (DCM) khô (1,5ml). Dung dịch được khuấy ở -78°C trong 3 giờ sau đó tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và khuấy

trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được pha loãng bằng DCM (5ml) và $NaHCO_3$ (10ml). Các lớp nước được rửa bằng DCM (2x20ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Chất thô được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 20% trong xyclohexan. Các phần được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được nghiền với MeOH để thu được sản phẩm mong muốn (115mg, 0,39mmol, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,49 phút, $[M]^+ = 186$ (mất đi $PhNMe^-$).

Chất trung gian 35: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-metoxy-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

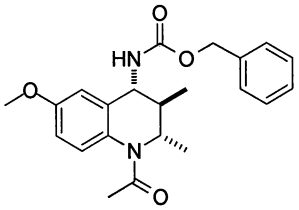


Bổ sung 4-metoxyanilin (3,00g, 24,36mmol) vào dung dịch chứa axetaldehyt (1,4ml, 24,95mmol) trong diclometan (DCM) (100ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút trước khi diphenyl hydro phosphat (0,61g, 2,438mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá). Dung dịch chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 5,15g, 26,9mmol) trong diclometan (DCM) (30ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ trước khi được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 18 giờ nữa. Phản ứng này được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp này được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá) và axetaldehyt (14,0ml, 249mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy ở 0°C trong 1 giờ bể làm nguội này được loại bỏ và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 24 giờ nữa mà sau đó được để trong 12,5 ngày. Các chất dễ bay hơi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (theo tính toán là 20ml) và được cho vào cột silica SPE loại 100g. Cột này được rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan và Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn mà sau đó được tinh chế trên cột silica SPE loại 50g rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 10% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và

được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (903mg, 2,65mmol, 11%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 341$.

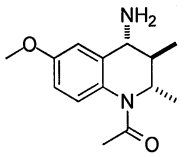
Chất trung gian 36: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-metoxy-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung pyridin (0,64ml, 7,96mmol), tiếp theo là axetyl clorua (0,28ml, 3,98mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-metoxy-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 35, 0,903g, 2,65mmol) trong diclometan (DCM) khan (20ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (50ml) vào hỗn hợp phản ứng và các pha được tách. Pha chứa nước được chiết bằng diclometan (2x50ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng cách đi qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu tía sẫm. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (~8ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica loại 50g) rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu sáng (911,9mg, 2,384mmol, 90%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,01 phút, $[MH]^+ = 383$.

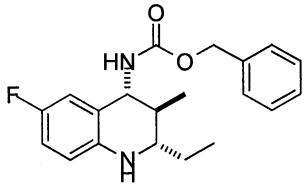
Chất trung gian 37: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-metoxy-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp được khuấy gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-metoxy-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 36, 907mg, 2,372mmol) và (đáy khô) paladi 10% trọng lượng trên cacbon hoạt tính (ướt, Degussa loại E101 NE/W) (196mg, 1,841mmol) trong etanol (25ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng và áp suất trong 3,25

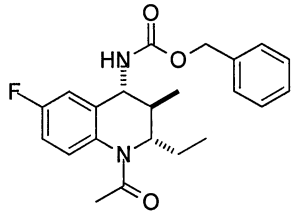
giờ. Hỗn hợp này được lọc trong môi trường nitơ qua celite và phần đóng bánh được rửa bằng etanol (3x5ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (521mg, 2,1mmol, 89%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,44 phút, $[MH]^+ = 249$.

Chất trung gian 38: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung 4-floanilin (0,40ml, 4,18mmol) vào dung dịch chứa propionaldehyt (0,304ml, 4,18mmol) trong diclometan (DCM) khan (10ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diphenyl hydro phosphat (105mg, 0,418mmol) trong diclometan (DCM) khan (5ml) được thêm vào và sau đó (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 800mg, 4,18mmol) trong diclometan (DCM) khan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được rửa giải bằng DCM (15ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ (35ml) và sau đó bằng nước (35ml) và các lớp nước và các lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 1,503g chất rắn thô màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (50g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan (0-40%). Các phần này chỉ chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (627mg, 1,83mmol, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+ = 343$.

Chất trung gian 39: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

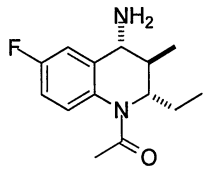


Bổ sung axetyl clorua (0,16ml, 2,197mmol) vào bình phản ứng chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 38, 0,54ml, 1,831mmol) và DIPEA (0,96ml,

5,49mmol) trong diclometan (DCM) (20ml), và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Tiếp tục bổ sung một phần của axetyl clorua (0,16ml, 2,197mmol) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Tiếp tục bổ sung một phần của axetyl clorua (0,05ml, 0,703mmol) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được 1,85g chất rắn thô màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (25g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (611mg, 1,59mmol, 87%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

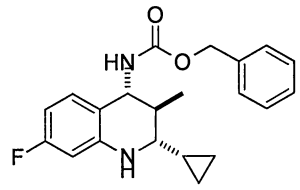
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+ = 385$.

Chất trung gian 40: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung Pd/C 10% (85mg, 0,795mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 39, 611mg, 1,59mmol) trong etanol (40ml), và phản ứng này được khuấy dưới dưới khí quyển hydro trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (3x20ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm (442mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[MH]^+ = 251$.

Chất trung gian 41: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

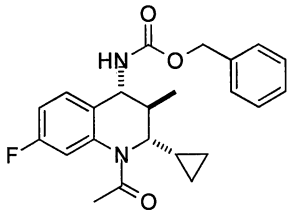


Bổ sung xyclopropancarbaldehyt (0,67ml, 9,00mmol) vào dung dịch chứa 3-floanilin (0,91ml, 9,00mmol) trong diclometan (DCM) khô (11ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 60 phút sau đó được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá). Đầu tiên bổ sung vào hỗn hợp này diphenyl hydro phosphat (22,8g, 91mmol) trong diclometan (DCM) khô (13ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 187,3g, 979mmol) trong diclometan

(DCM) khô (13ml). Tiếp tục khuấy ở 0°C và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2M (30ml), tiếp theo là nước (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách đi qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (~10ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh được đưa vào cột silica loại 100g và được rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (191mg, 0,54mmol, 6%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,29 phút, $[MH]^+ = 355$.

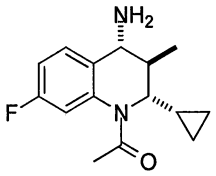
Chất trung gian 42: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung pyridin (130µL, 1,61mmol), tiếp theo là axetyl clorua (57µL, 0,80mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 41, 190mg, 0,536mmol) trong diclometan (DCM) khan (15ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (30ml) vào hỗn hợp phản ứng và các pha được tách. Pha chứa nước được chiết bằng diclometan (3x15ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng cách đi qua cột vừa với thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được phần cặn màu nâu nhạt. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (~8ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica loại 50g) rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (201mg, 0,51mmol, 95%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 397$.

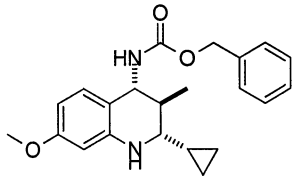
Chất trung gian 43: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp được khuấy gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 42, 201mg, 0,51mmol) và (đáy khô) paladi 10% trọng lượng trên cacbon hoạt tính (ướt, Degussa loại E101 NE/W) (48,6mg, 0,457mmol) trong etanol (10ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới một khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 4,33 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Celite, và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm (146mg).

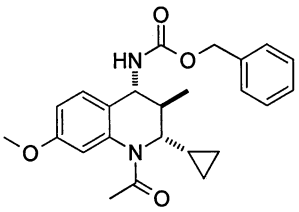
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,53 phút, $[M]^+ = 246$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 44: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



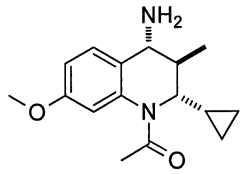
Bổ sung xyclopropancarbaldehyt (0,61ml, 8,12mmol) vào dung dịch chứa 3-metoxyanilin (0,91ml, 8,12mmol) trong diclometan (DCM) khô (11ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 60 phút sau đó được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá). Đầu tiên bổ sung vào hỗn hợp này diphenyl hydro phosphat (0,202g, 0,808mmol) trong diclometan (DCM) khô (13ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 1,7g, 8,87mmol) trong diclometan (DCM) khô (13ml). Tiếp tục khuấy ở 0°C và làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước natri hydroxit 2M (30ml), tiếp theo là nước (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách đi qua cột vừa với thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hòa tan lại trong diclometan (~10ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh được đưa vào cột silica loại 100g và được rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn dạng bọt (2,254g, 6,15mmol, 76%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+ = 367$.

Chất trung gian 45: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung pyridin (1,49ml, 18,45mmol), tiếp theo là axetyl clorua (0,66ml, 9,23mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 41, 2,25g, 6,15mmol) trong diclometan (DCM) khan (42ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 2,25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (100ml) và các pha được tách. Pha chứa nước được chiết bằng diclometan (3x50ml). Các pha hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng cách đi qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu tía sẫm. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (~8ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica loại 100g) rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,07g, 5,08mmol, 83%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 409$.

Chất trung gian 46: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

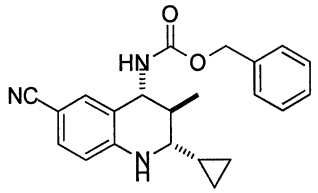


Hỗn hợp được khuấy gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 45, 2,07g, 5,08mmol) và (đáy khô) paladi 10% trọng lượng trên cacbon hoạt tính (ướt, Degussa loại E101 NE/W) (508mg, 4,77mmol) trong etanol (65ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới một khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2,25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Celite, và dịch lọc được chuyển vào lọ nhỏ và được làm bay hơi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất

gôm. Phần cặn được hòa tan trong diclometan (~8ml) và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh (cột silica loại 50g) rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,87g, 3,19mmol, 63%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[M]^+ = 258$ (mất đi NH_2^-).

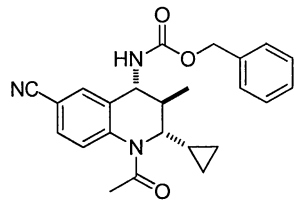
Chất trung gian 47: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



4-aminobenzonitril (434mg, 3,67mmol) được hấp thụ trong DCM (8ml) và được xử lý bằng xyclopropancarbaldehyt (0,288ml, 3,86mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng dung dịch chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 773mg, 4,04mmol) trong DCM (2ml), tiếp theo là diphenyl phosphat (92mg, 0,367mmol), phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và sau đó khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được cô và sau đó được tạo huyền phù trong IPA nóng. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng thu được kết tủa màu trắng mà được loại bỏ bằng phương pháp lọc và được làm khô để thu được sản phẩm (674mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này được dùng trong phản ứng tiếp theo.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+ = 362$.

Chất trung gian 48: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

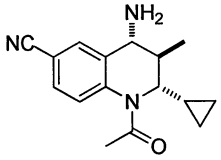


rac-Benzyl ((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 47, 674mg, 1,865mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (30ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,65ml, 3,73mmol) và axetyl clorua (0,4ml, 5,59mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày.

Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột (10g silica) EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (524mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

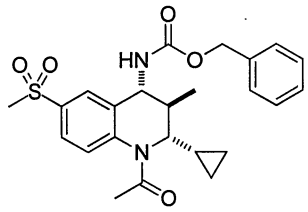
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 404$.

Chất trung gian 49: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 48, 524mg, 1,30mmol) được tạo huyền phù trong etanol (10ml) và được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Hỗn hợp phản ứng được cô và được làm khô để thu được sản phẩm dưới dạng chất gôm không màu (315mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,49 phút, $[MH]^+ = 270$.

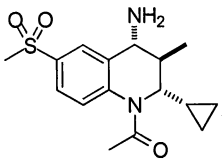
Chất trung gian 50: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Hỗn hợp gồm $Pd_2(dba)_3$ (30mg, 0,033mmol), XantPhos (40mg, 0,069mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 300mg, 0,656mmol) và natri metanthiolat (92mg, 1,312mmol) trong một bình vi sóng từ 2 đến 5ml được rửa giải bằng 1,4-dioxan khan (2,0ml). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 140°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước $Na_2S_2O_3$ 2M (3,0ml) và nước $NaHCO_3$ 2M (0,5ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x2ml), các phần chiết hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ dưới dòng khí nitơ và phần cặn được pha loãng bằng cloroform (4ml). Dung dịch này được được làm lạnh đến 0°C, được xử lý bằng axit 3-clobenzoperoxoic (340mg, 1,968mmol) và được khuấy trong một bình được nút lại trong 10 phút. Hỗn hợp này được

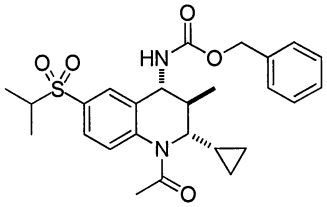
làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước Na_2CO_3 10% khối lượng/thể tích (2x5ml), tiếp theo là nước (5ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (80mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH]^+$ = 457.

Chất trung gian 51: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(metylsulfonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



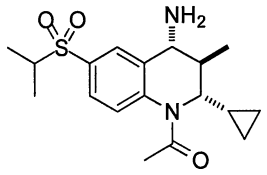
rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(metylsulfonyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 50, 80mg, 0,175mmol) trong metanol (3,5ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (51mg, 0,159mmol, hiệu suất 91%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[M]^+$ = 306 (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 52: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

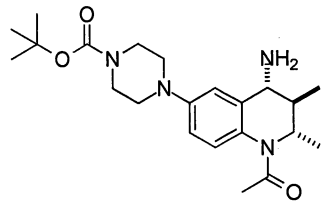


Hỗn hợp gồm $Pd_2(dba)_3$ (30mg, 0,033mmol), XantPhos (40mg, 0,069mmol) và rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 300mg, 0,656mmol) trong một bình vi sóng từ 0,5 đến 2ml được rửa giải bằng 1,4-dioxan khan (2ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,230ml, 1,317mmol), tiếp theo là propan-2-thiol (0,120ml, 1,292mmol). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 140°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước $Na_2S_2O_3$ 2M (3ml) và nước $NaHCO_3$ 2M (0,5ml). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (2x2ml), các phần chiết hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ dưới dòng khí nitơ và phần cặn được pha loãng bằng cloroform (2ml). Dung dịch này được xử

lý bằng axit 3-clobenzoperoxoic (170mg, 0,985mmol) và được để trong một bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Tiếp tục bổ sung axit 3-clobenzoperoxoic (215mg, 1,246mmol) và phản ứng này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ mà trong suốt thời gian đó hỗn hợp này hóa đặc. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng $CHCl_3$ (3ml) và được rửa bằng nước Na_2CO_3 10% khối lượng/thể tích (2x5ml), tiếp theo là nước (5ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được cho vào DCM (5ml) và được tinh chế trên cột silica loại 50g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt (293mg, 0,605mmol, 92%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 484$.
Chất trung gian 53: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



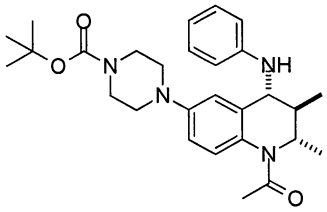
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 52, 288mg, 0,594mmol) trong metanol (12ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi rửa giải được cô trong chân không đến ~12ml và được đi qua H-cube bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự cho lần thứ hai. Dung môi rửa giải được cô trong chân không đến ~12ml và được đi qua H-cube bằng cách sử dụng các điều kiện tương tự nhưng với CatCart được làm mới. Dung môi rửa giải được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt (169mg, 0,482mmol, 81%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,80 phút, $[M]^+ = 334$ (mất đi NH_2^-).
Chất trung gian 54: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 142,4mg, 0,330mmol), DavePhos (12,99mg, 0,033mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,12mg, 0,017mmol) và natri tert-butoxit (47,6mg, 0,495mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (73,8mg, 0,396mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng của etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Sau đó cột này được xối sạch bằng metanol 10% trong DCM để thu được sản phẩm thô mà sau đó được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanol từ 0 đến 10% trong DCM để thu được sản phẩm (55mg, 41%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[M]^+ = 386$ (mất đi NH_2^-).

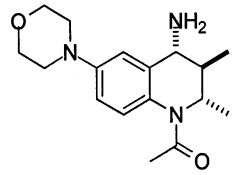
Chất trung gian 55: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 54, 64mg, 0,159mmol), DavePhos (6,26mg, 0,016mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,28mg, 7,95µmol) và natri tert-butoxit (22,92mg, 0,238mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (0,020ml, 0,191mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 110°C trong 1 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (7,28mg, 7,95µmol), DavePhos (6,26mg, 0,016mmol) và natri tert-butoxit (22,92mg, 0,238mmol) và được bức xạ ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm

(24mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 479$.

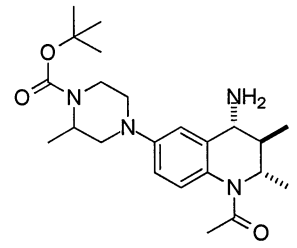
Chất trung gian 56: rac1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 139,7mg, 0,324mmol), DavePhos (12,75mg, 0,032mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14,83mg, 0,016mmol) và natri tert-butoxit (46,7mg, 0,486mmol) vào dung dịch chứa morpholin (0,034ml, 0,389mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng metanol 0-10% trong DCM để thu được sản phẩm (33mg, 33%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,44 phút, $[MH]^+ = 304$.

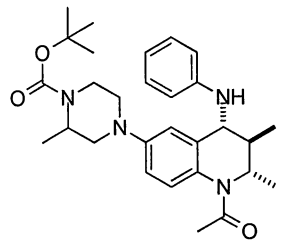
Chất trung gian 57: tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 101mg, 0,234mmol), natri tert-butoxit (65mg, 0,676mmol), DavePhos (18,1mg, 0,046mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,9mg, 0,024mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. tert-Butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (0,070ml, 0,351mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 20 giờ 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (14,1mg, 0,034mmol, 14,46%) dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt. Đây là hỗn

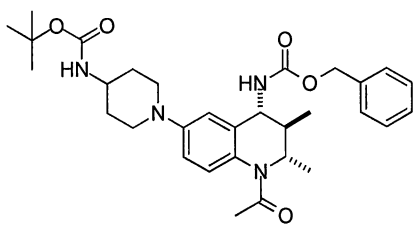
hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,77 phút, $[MH]^+$ = 417.

Chất trung gian 58: tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 57, 14,1mg, 0,034mmol), bromobenzen (5µL, 0,047mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,2mg, 2,402µmol), DavePhos (1,6mg, 4,07µmol), natri tert-butoxit (5,1mg, 0,053mmol) và 1,4-dioxan (0,5ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), DavePhos (1,8mg, 4,57µmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,293µmol), natri tert-butoxit (5,7mg, 0,059mmol) và bromobenzen (5µL, 0,047mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (7,4mg, 0,015mmol, 44,4%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,32 phút, $[MH]^+$ = 493.

Chất trung gian 59: rac-tert-butyl (1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-4-yl)carbamat

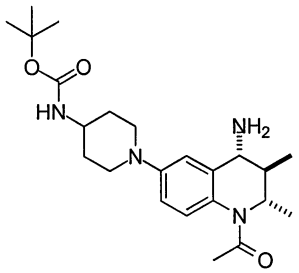


Bổ sung tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (83mg, 0,414mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,78mg,

0,017mmol), DavePhos (13,57mg, 0,034mmol) và natri tert-butoxit (49,7mg, 0,517mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 148,7mg, 0,345mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan để thu được sản phẩm (29,2mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+ = 551$.

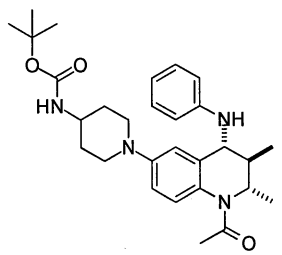
Chất trung gian 60: rac-tert-butyl (1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-4-yl)carbamat



rac-tert-Butyl (1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 59, 29,2mg, 0,053mmol) được hòa tan trong metanol (2ml) và sau đó được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) để thu được dịch lọc không màu. Dịch lọc này được cô trong chân không để thu được sản phẩm (15mg) dưới dạng chất rắn không màu.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[M]^+ = 400$ (mất đi NH_2^-).

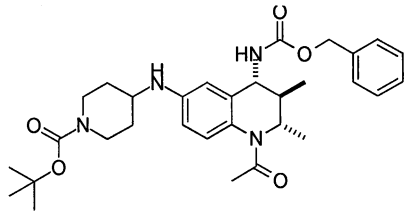
Chất trung gian 61: rac-tert-butyl (1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-4-yl)carbamat



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-tert-butyl (1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều

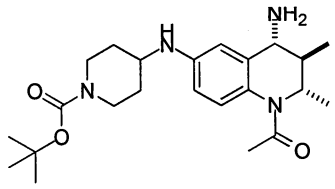
chế xem chất trung gian 60, 15,1mg, 0,036mmol), DavePhos (1,427mg, 3,62µmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,660mg, 1,812µmol) và natri tert-butoxit (5,23mg, 0,054mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (4,63µL, 0,043mmol) trong 1,4-dioxan (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 10 phút và được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Phản ứng này được xử lý bằng bromobenzen (4,63µL, 0,043mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,660mg, 1,812µmol), DavePhos (1,427mg, 3,62µmol) và natri tert-butoxit (5,23mg, 0,054mmol) và được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan để thu được sản phẩm (6,8mg, 38%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,14 phút, $[MH]^+ = 493$.

Chất trung gian 62: rac-tert-butyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)amino)piperidin-1-carboxylat



Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (150mg, 0,348mmol), DavePhos (13,69mg, 0,035mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,92mg, 0,017mmol) và natri tert-butoxit (50,1mg, 0,522mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat (84mg, 0,417mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan để thu được sản phẩm (19mg, 10%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+ = 495$

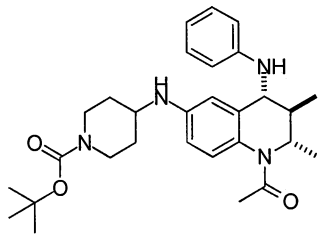
Chất trung gian 63: rac-tert-butyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)amino)piperidin-1-carboxylat



rac-tert-butyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 62, 19mg, 0,035mmol) được hòa tan trong metanol (2ml) và sau đó được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) để thu được dịch lọc không màu. Dịch lọc này được cô trong chân không để thu được sản phẩm (12mg, 86%) dưới dạng chất rắn không màu.

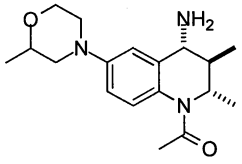
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[M]^+ = 400$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 64: rac-tert-butyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)amino)piperidin-1-carboxylat



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-tert-butyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 63, 12,3mg, 0,030mmol), DavePhos (1,162mg, 2,95µmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,352mg, 1,476µmol) và natri tert-butoxit (4,26mg, 0,044mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (3,77µL, 0,035mmol) trong 1,4-dioxan (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 10 phút và được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Phản ứng này được xử lý bằng bromobenzen (3,77µL, 0,035mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,352mg, 1,476µmol), DavePhos (1,162mg, 2,95µmol) và natri tert-butoxit (4,26mg, 0,044mmol) và được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan để thu được sản phẩm (11mg, 74%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 493$.

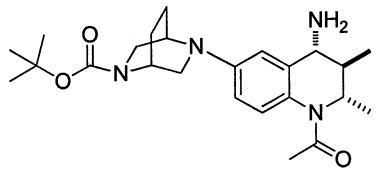
Chất trung gian 65: 1-((rac-2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(2-metylmorpholino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 2-metylmorpholin (23,0mg, 0,227mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 62,6mg, 0,145mmol), natri tert-butoxit (42,6mg, 0,443mmol), DavePhos (12,0mg, 0,030mmol, $Pd_2(dba)_3$ (13,0mg, 0,014mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được tinh chế MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (5,9mg, 0,019mmol, 12,81%) dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,52 phút, $[MH]^+ = 318$.

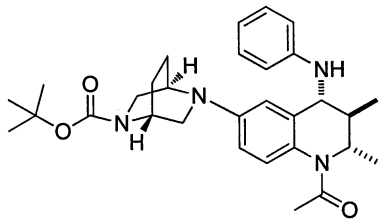
Chất trung gian 66: tert-butyl 5-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Bổ sung 1,4-dioxan (2ml) vào hỗn hợp gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 73,5mg, 0,170mmol), tert-butyl 2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat (43,8mg, 0,206mmol), natri-tert-butoxit (49,4mg, 0,514mmol), DavePhos (13,6mg, 0,035mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (15,5mg, 0,017mmol) và gia nhiệt trong khi khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite mà được xối sạch bằng etyl axetat, dịch lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (12,9mg, 0,030mmol, 17,66%) dưới dạng chất rắn dạng kem. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

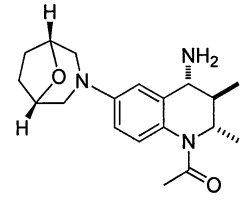
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,77 phút, $[MH]^+ = 429$.

Chất trung gian 67: tert-butyl 5-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat



Bổ sung bromobenzen (5µL, 0,047mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,4mg, 1,529µmol), DavePhos (1,2mg, 3,05µmol) và natri tert-butoxit (4,2mg, 0,044mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 66, 12,9mg, 0,030mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), bromobenzen (10µL, 0,094mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,293µmol), DavePhos (2,3mg, 5,84µmol) và natri tert-butoxit (4,6mg, 0,048mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 21 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), bromobenzen (10µL, 0,094mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,0mg, 2,184µmol), DavePhos (2,2mg, 5,59µmol) và natri tert-butoxit (4,4mg, 0,046mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (4,7mg, 9,31µmol, 30,9%). Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,30 phút, $[MH]^+ = 505$.

Chất trung gian 68: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(-8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

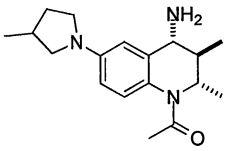


Bổ sung 1,4-dioxan (2ml) vào hỗn hợp gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 75,3mg, 0,175mmol), (1R,5S)-8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan, hydroclorua

(32,3mg, 0,216mmol), natri-tert-butoxit (68,4mg, 0,712mmol), DavePhos (14,6mg, 0,037mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (17,1mg, 0,019mmol) và gia nhiệt trong khi khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite mà được xối sạch bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (5,6mg, 0,017mmol, 9,74%) dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+ = 330$.

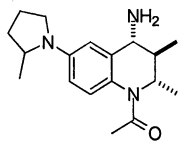
Chất trung gian 69: 1-((rac-2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(3-metylpyrolidin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 102,7mg, 0,238mmol), natri tert-butoxit (86,1mg, 0,896mmol), DavePhos (18,1mg, 0,046mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,7mg, 0,024mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. 3-metylpyrolidin hydroclorua (42,3mg, 0,348mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 20 giờ 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (25,7mg, 0,085mmol, 35,8%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 302$.

Chất trung gian 70: 1-((rac-2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(2-metylpyrolidin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

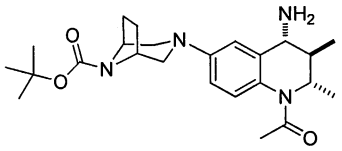


Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 103,2mg, 0,239mmol), natri tert-butoxit (66,1mg, 0,688mmol), DavePhos (19,1mg, 0,049mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,2mg, 0,023mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. 2-Metylpyrolidin (0,037ml, 0,359mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản

ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 20 giờ 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (17,5mg, 0,058mmol, 24,26%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

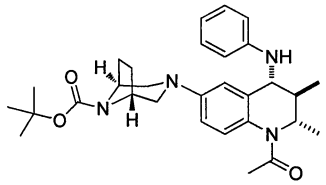
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,63 phút, $[MH]^+ = 302$.

Chất trung gian 71: rac-tert-butyl 3-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat



Bổ sung 1,4-dioxan (2ml) vào hỗn hợp gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, (74,8mg, 0,173mmol), tert-butyl 3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (43,1mg, 0,203mmol), natri-tert-butoxit (50,8mg, 0,529mmol), DavePhos (14,0mg, 0,036mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (16,3mg, 0,018mmol) và gia nhiệt trong khi khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite mà được xối sạch bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (5,5mg, 0,013mmol, 7,40%) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+ = 429$.

Chất trung gian 72: rac-tert-butyl 3-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat

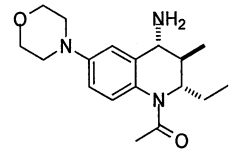


Bổ sung bromobenzen (5µL, 0,047mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,4mg, 1,529µmol), DavePhos (1,2mg, 3,05µmol) và natri tert-butoxit (3,1mg, 0,032mmol) vào dung dịch chứa rac-tert-butyl 3-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 71, 5,5mg, 0,013mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó

được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), bromobenzen (10µL, 0,094mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,293µmol), DavePhos (1,8mg, 4,57µmol) và natri tert-butoxit (3,1mg, 0,032mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 21 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (3,3mg, 6,54µmol, 51,0%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,33 phút, $[MH]^+ = 505$.

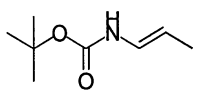
Chất trung gian 73: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung natri tert-butoxit (324,7mg, 3,38mmol), DavePhos (88,1mg, 0,224mmol), $Pd_2(dba)_3$ (102,1mg, 0,111mmol) và morpholin (0,146ml, 1,687mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 9, 499mg, 1,120mmol) trong 1,4-dioxan (15ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat và metanol. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng metanol:DCM từ 0 đến 5% để thu được chất gôm màu vàng mà sau đó được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (130mg, 0,410mmol, 36,6%) dưới dạng chất gôm màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,50 phút, $[MH]^+ = 318$.

Chất trung gian 74: (E)-tert-butyl prop-1-en-1-ylcarbamat

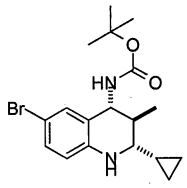


tert-butyl allylcarbamat (4,3g, 27,4mmol) được đặt trong một vi lò vi sóng cùng với tris(triphenylphosphin)rođi(I)cacbonyl hydrua (0,628g, 0,684mmol) và tetrahydrofuran (THF) (15ml), nitơ được sục vào và lò được bịt kín và được bức xạ trong lò vi sóng biotage ở 80°C trong 2 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng trietylamin (0,191ml,

1,368mmol) và được làm nguội mát đến -70°C, phản ứng này được lọc ở nhiệt độ này và sau đó được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 5% để thu được sản phẩm (2,875g, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng (2,875g).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+$ không được quan sát.

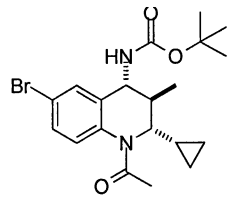
Chất trung gian 75: rac-tert-butyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



4-bromoanilin (750mg, 4,36mmol) được hấp thụ trong DCM (8ml) và được xử lý bằng xyclopropancarbaldehyt (321mg, 4,58mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng dung dịch chứa (E)-tert-butyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 74, 754mg, 4,80mmol) trong DCM (2ml), tiếp theo là diphenyl phosphat (109mg, 0,436mmol), phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc;xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (487mg, 29%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,32 phút, $[MH]^+$ = 381, 383.

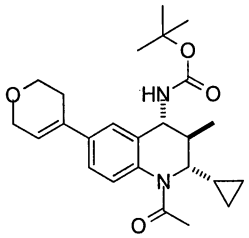
Chất trung gian 76: rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



rac-tert-butyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 75, 567mg, 1,487mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (10ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,519ml, 2,97mmol) và axetyl clorua (0,211ml, 2,97mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Tiếp tục bổ sung axetyl clorua (0,211ml, 2,97mmol) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được cô thành chất gôm và được

tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 25% để thu được sản phẩm (589mg, 93%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+$ = 423, 425.

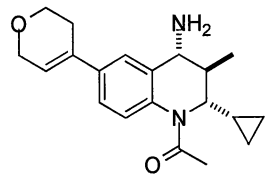
Chất trung gian 77: rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (59,5mg, 0,283mmol), rac-tert-butyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 76, 80mg, 0,189mmol) và xesi cacbonat (185mg, 0,567mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml): nước (1ml) và được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (21,84mg, 0,019mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C dưới các điều kiện hồi lưu trong 5 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa EtOAc và nước, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (42mg, 52%) dưới dạng chất gôm không màu.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+$ = 427.

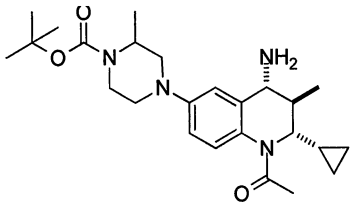
Chất trung gian 78: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 77, 98mg, 0,230mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (5ml), được xử lý bằng TFA (0,177ml, 2,298mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng này được cô và được đi qua NH_2 SPE (1g) rửa giải bằng MeOH. Phần MeOH được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (56mg, 75%) dưới dạng chất gôm không

màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 327$.

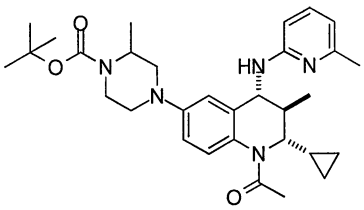
Chất trung gian 79: tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 300mg, 0,656mmol), natri tert-butoxit (126mg, 1,312mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30,0mg, 0,033mmol), và DavePhos (25,8mg, 0,066mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) vào lò vi sóng qua tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (0,158ml, 0,787mmol). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến 100°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat (15ml) và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng etyl axetat và dịch lọc kết hợp được cô trong chân không thành dầu màu đỏ/ nâu. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40%. Sau đó bằng amoniac từ 0 đến 8% 2M trong metanol:diclometan để thu được sản phẩm (92mg, 0,208mmol, 31,7%). Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 443$.

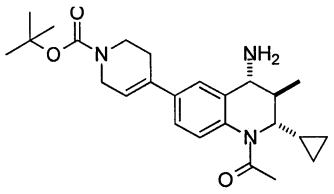
Chất trung gian 80: tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 79,119mg, 0,269mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (0,061ml, 0,538mmol), natri tert-butoxit (64,6mg, 0,672mmol), $Pd_2(dba)_3$ (24,62mg, 0,027mmol) và DavePhos (15,87mg, 0,040mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được gia nhiệt đến 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng nhiều $Pd_2(dba)_3$ (25mg, 0,027mmol), natri tert-butoxit (65mg, 0,676mmol), DavePhos (20mg, 0,051mmol), và 2-bromo-6-metylpyridin (0,06ml,

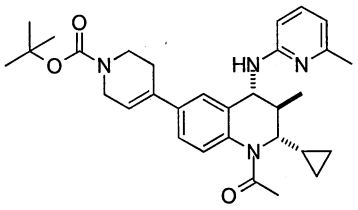
0,527mmol) hơn và phản ứng này được khuấy trong 3,5 giờ ở 100°C. Natri tert-butoxit (63mg, 0,656mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ ở 100°C. Tiếp tục bổ sung natri tert-butoxit (25,8mg, 0,269mmol) và 2-bromo-6-metylpyridin (0,08ml, 0,703mmol) và phản ứng này được khuấy trong 24 giờ ở 100°C. Phản ứng được làm nguội mát được lọc qua Celite, được cô và bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 75% để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 60% để thu được sản phẩm (34mg, 23,69%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 534$.

Chất trung gian 81: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



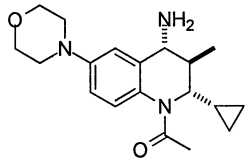
tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (287mg, 0,928mmol), rac-1-((2R,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 126, 200mg, 0,619mmol) và xesi cacbonat (605mg, 1,856mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml):nước (1ml) và được xử lý bằng tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (71,5mg, 0,062mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp nước này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%, và sau đó MeOH:DCM từ 0 đến 10% để thu được sản phẩm (128mg, 49%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 426$.

Chất trung gian 82: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



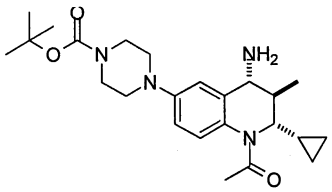
2-clo-6-metylpyridin (77mg, 0,602mmol), rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 81, 128mg, 0,301mmol), DavePhos (11,84mg, 0,030mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41,3mg, 0,045mmol), natri tert-butoxit (87mg, 0,902mmol) và 1,4-dioxan (10ml) được đặt trong một bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp nước này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (104mg, 67%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+ = 517$.

Chất trung gian 83: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



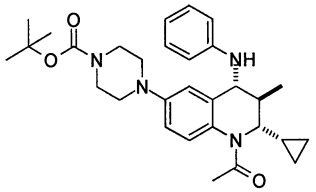
Bổ sung rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 1g, 2,186mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,100g, 0,109mmol), natri tert-butoxit (0,420g, 4,37mmol) và DavePhos (0,1g, 0,254mmol) trong 1,4-dioxan (18ml) vào vi sóng qua morpholin (0,229ml, 2,62mmol). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt đến 100°C trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp này được lọc qua celite và dịch lọc được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanolic amoniac:diclometan từ 0 đến 5% 2M để thu được sản phẩm (244mg, 0,741mmol, 33,9%) dưới dạng chất gôm màu nâu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+ = 330$.

Chất trung gian 84: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



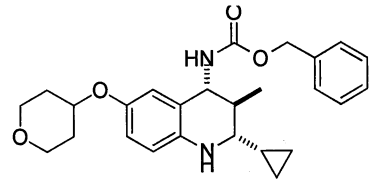
Trong bình vi sóng rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 300mg, 0,656mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (147mg, 0,787mmol) natri tert-butoxit (126mg, 1,312mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30,0mg, 0,033mmol) và DavePhos (25,8mg, 0,066mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát và sau đó được lọc qua dịch rửa celite bằng nhiều 1,4-dioxan hơn. Dịch lọc được cô trong chân không để bỏ lại phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanolic amoniac:diclometan từ 0 đến 5% 2M để thu được sản phẩm (110mg, 39%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,77 phút, $[MH]^+$ = 412.

Chất trung gian 85: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Trong bình vi sóng từ 2,0 đến 5,0ml rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 84, 110mg, 0,257mmol), bromobenzen (0,032ml, 0,308mmol) natri tert-butoxit (49,3mg, 0,513mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,75mg, 0,013mmol) và DavePhos (10,10mg, 0,026mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát và sau đó được lọc qua dịch rửa celite bằng nhiều 1,4-dioxan hơn. Dịch lọc được cô trong chân không để bỏ lại phần thô mà được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanolic amoniac từ 0 đến 5% 2M trong diclometan để thu được sản phẩm (43mg, 33%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,32 phút, $[MH]^+$ = 505.

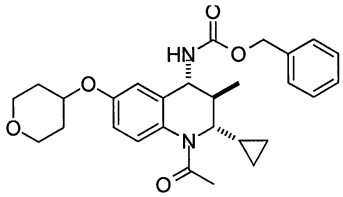
Chất trung gian 86: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



4-bromoanilin (750mg, 4,36mmol) được hấp thụ trong DCM (8ml) và được xử lý bằng xyclopropancarbaldehyt (0,071ml, 0,951mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng dung dịch chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 190mg, 0,996mmol) trong DCM (2ml), tiếp theo là diphenyl phosphat (109mg, 0,436mmol), phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được cô thành chất rắn màu cam và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (198mg, 50%) dưới dạng chất gôm màu da bò.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+$ = 437.

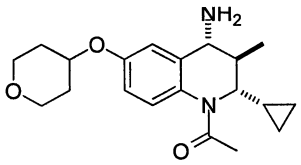
Chất trung gian 87: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 86, 198mg, 0,454mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (10ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,158ml, 0,907mmol) và axetyl clorua (0,097ml, 1,361mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (148mg, 68%) dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,80 phút, $[MH]^+$ = 479.

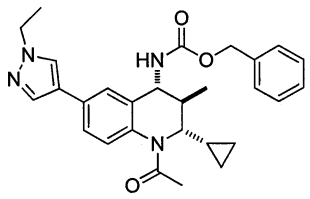
Chất trung gian 88: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 87, 148mg, 0,339mmol) được hấp thụ trong etanol (5ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Phản ứng này được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (78mg, 67%) dưới dạng chất gôm không màu.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 345$.

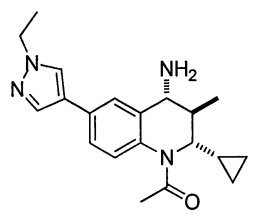
Chất trung gian 89: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Hỗn hợp gồm axit (1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (54,7mg, 0,391mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 149mg, 0,326mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14,92mg, 0,016mmol), kali phosphat (144mg, 0,678mmol), và XPhos (15,4mg, 0,032mmol) trong 1-butanol (2ml) được gia nhiệt trong khi khuấy trong một bình kín trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút ở 130°C. Hỗn hợp này được lọc với cột celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung dịch này được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn dưới dạng gôm màu vàng/ nâu được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (58,1mg, 0,123mmol, 37,7%) dưới dạng thủy tinh màu xám nhạt.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 473$.

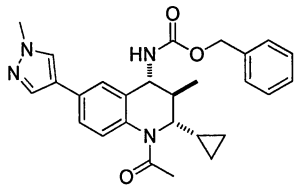
Chất trung gian 90: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp được khuấy gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 89, 58mg, 0,123mmol) và paladi, 10% trọng lượng (đáy khô) trên cacbon hoạt tính, ướt, Degussa loại E101 NE/W (12,2mg, 0,115mmol) trong etanol (5ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới một khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Celite, cô và được làm khô để thu được sản phẩm (39mg, 94%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[M]^+ = 322$ (mất đi NH_2^-).

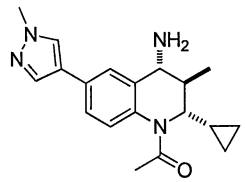
Chất trung gian 91: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Hỗn hợp gồm axit (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)boronic (49,1mg, 0,390mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 148,6mg, 0,325mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,8mg, 0,017mmol), kali phosphat (67mg, 0,316mmol), và X-Phos (156,4mg, 0,328mmol) trong 1-butanol (2ml) được gia nhiệt trong khi khuấy trong bình kín trong lò phản ứng vi sóng trong 1 giờ ở 100°C. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (58mg, 0,126mmol, 38,9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 459$.

Chất trung gian 92: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

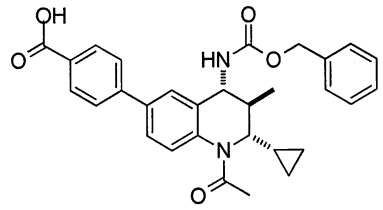


Hỗn hợp được khuấy gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 91, 58mg, 0,126mmol) và paladi, 10% trọng lượng (đáy khô) trên cacbon hoạt tính, ướt, Degussa loại E101 NE/W (12,4mg, 0,117mmol) trong etanol (5ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới một khí quyển hydro ở nhiệt độ trong

phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Celite, dịch lọc được cô để thu được sản phẩm (39mg, 97%) dưới dạng chất gôm màu xám.

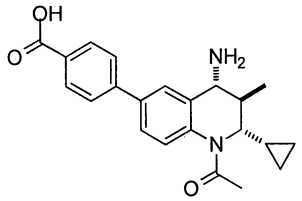
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+$ = 308 (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 93: axit rac-4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzoic



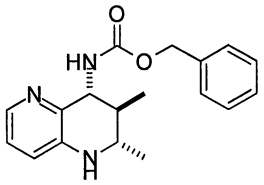
Hỗn hợp gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 159,8mg, 0,349mmol), axit 4-boronobenzoic (98,4mg, 0,593mmol), kali phosphat (154,3mg, 0,727mmol), X-Phos (16,0mg, 0,034mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (15,6mg, 0,017mmol) trong 1-butanol (2ml) được bức xạ trong lò vi sóng ở 100°C trong 30 phút và sau đó ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat. Phần dịch lọc kết hợp được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (55,8mg, 0,112mmol, 32,0%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+$ = 499.

Chất trung gian 94: axit rac-4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzoic

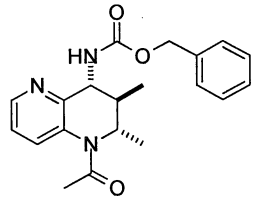


Hỗn hợp được khuấy gồm axit rac-4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzoic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 93, 55,8mg, 0,112mmol) và paladi, 10% trọng lượng (đáy khô) trên cacbon hoạt tính, ướt, Degussa loại E101 NE/W (17,1mg, 0,161mmol) trong etanol (5ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới một khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp này được lọc trong môi trường nitơ qua cột celite loại 2,5g và phần đóng bánh được rửa bằng etanol. Phần

dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (28,4mg, 0,078mmol, 69,6%) dưới dạng chất rắn dạng kem.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,63 phút, $[M]^+$ = 348 (mất đi NH_2^-).
Chất trung gian 95: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat



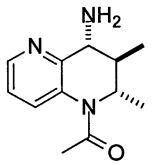
Trong môi trường khí nitơ, bổ sung pyridin-3-amin (93mg, 0,990mmol) vào dung dịch chứa axetaldehyt (0,056ml, 0,99mmol) trong cloroform (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Các dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (24,77mg, 0,099mmol) trong cloroform (2,5ml) và (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 207mg, 1,082mmol) trong cloroform (2,5ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ sau đó được gia nhiệt ở 60°C và được khuấy trong 3 giờ. Axetaldehyt (0,056ml, 0,99mmol) và pyridin-3-amin (93mg, 0,990mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua ngày cuối tuần. Axetaldehyt (0,056ml, 0,99mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (115,6mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+$ = 312.
Chất trung gian 96: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 95, 149,7mg, 0,481mmol) được hấp thụ trong DCM khô (5ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Pyridin (0,117ml,

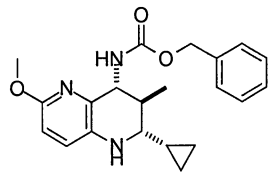
1,442mmol) sau đó axetyl clorua (0,051ml, 0,721mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axetyl clorua (1,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etyl axetat (30ml) và natri bicacbonat bão hòa (15ml). Lớp hữu cơ được chiết và rửa bằng nước (20ml) và nước muối (20ml) và sau đó được làm khô trên thủy tinh kị nước, được lọc và được cô dưới chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong lượng DCM ít nhất và được đưa vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (141,5mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 354$.

Chất trung gian 97: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 96, 141,5mg, 0,400mmol) được hòa tan trong MeOH (7ml) và sau đó được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) để thu được dịch lọc không màu. Dịch lọc này được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (79mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,34 phút, $[MH]^+ = 220$.

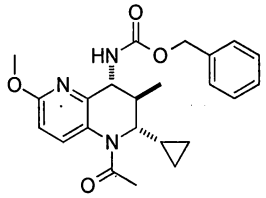
Chất trung gian 98: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat



Bổ sung 6-metoxypyridin-3-amin (1,59g, 12,81mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (1,2ml, 16,06mmol) trong DCM khan (20ml). Huyền phù này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 1 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung vào dung dịch này diphenyl hydro phosphat (0,42g, 1,679mmol) trong DCM khan (5ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp

điều chế xem chất trung gian 1, 2,48g, 12,97mmol) trong DCM khan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (25ml), tiếp theo là nước (25ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu hồng (3,89g, 10,59mmol, 83%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 368$.

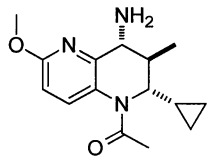
Chất trung gian 99: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat



Bổ sung axetyl clorua (1,130ml, 15,84mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 98, 3,88g, 10,56mmol) trong DCM (40ml) và pyridin (2,56ml, 31,7mmol) trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 10 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (40ml) sau đó được rửa bằng HCl 0,5M (50ml) và $NaHCO_3$ bão hòa (50ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô dưới khí quyển để thu được sản phẩm (4,5882g).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 410$.

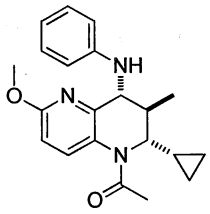
Chất trung gian 100: rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Pd/C 10% (11,20mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 99, 4,5882g, 11,20mmol) trong etyl axetat (100ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển H_2 trong 72 giờ sau đó được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (2,8506g, 10,35mmol, 92%).

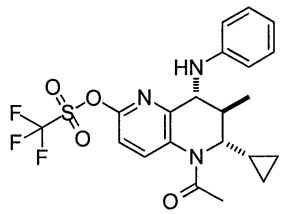
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[MH]^+ = 276$.

Chất trung gian 101: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 100, 1,3421g, 4,87mmol), bromobenzen (0,521ml, 4,95mmol), natri tert-butoxit (0,703g, 7,31mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,223g, 0,244mmol) và DavePhos (0,194g, 0,492mmol) trong 1,4-dioxan khan (12ml) được khuấy và được gia nhiệt trong môi trường nitơ đến 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Tiếp đó, dịch lọc được cô trong chân không để thu được chất gôm màu nâu. Phần thô được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế qua gradien xyclohexan/etyl axetat từ 0 đến 75%. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (1,2842g, 3,65mmol, 75%) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,21 phút, $[MH]^+ = 352$.

Chất trung gian 102: rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat

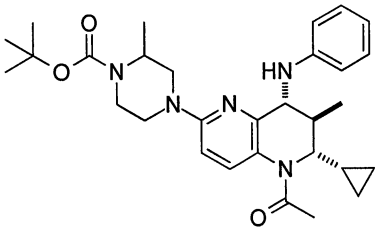


Hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2(1H)-on (về phương pháp điều chế xem ví dụ 101, 1086mg, 3,22mmol), 2-(N,N-bis(triflometylsulfonyl)amino)-5-clopyridin (1517mg, 3,86mmol), NEt_3 (0,897ml, 6,44mmol) và DMAP (39,3mg, 0,322mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình đóng trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (25ml) và được rửa bằng HCl 0,5M (50ml) và nước (50ml) sau đó được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu nâu (1,4607g). Phần thô được hòa tan trong DCM và được tinh chế trên cột silica loại 100g với gradien DCM/MeOH từ 0 đến 2,6% trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn

được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (1,078g, 2,296mmol, 71%) dưới dạng chất gôm màu vàng.

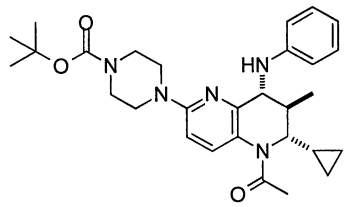
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,31 phút, $[MH]^+ = 470$.

Chất trung gian 103: tert-butyl 4-((rac-6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Nitơ được sục qua hỗn hợp gồm tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (0,077ml, 0,383mmol), rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 102, 90mg, 0,192mmol) và xesi cacbonat (187mg, 0,575mmol) trong 1,4-dioxan (7ml) trong 10 phút. BINAP (23,87mg, 0,038mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (17,55mg, 0,019mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô dưới dòng khí nitơ. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1, 1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (11mg, 0,021mmol, 11,04%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,40 phút, $[MH]^+ = 520$.

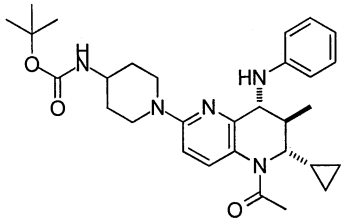
Chất trung gian 104: rac-tert-butyl 4-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat



Sục nitơ vào hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương

pháp điều chế xem chất trung gian 102, 30mg, 0,064mmol), Cs_2CO_3 (62,5mg, 0,192mmol) và 1-Boc-piperazin (23,80mg, 0,128mmol) trong toluen (5ml) trong 10 phút. Bổ sung BINAP (7,96mg, 0,013mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (5,85mg, 6,39µmol) vào dung dịch này và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát sau đó được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô dưới dòng khí nitơ. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong lượng MeOH ít nhất và được đưa vào cột NH_2 loại 1g mà đã được làm cân bằng với MeOH (5ml). Cột này được xối sạch bằng MeOH (5ml) và phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm (17mg, 0,034mmol, 52,6%) dưới dạng chất gôm màu nâu/ vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,42 phút, $[MH]^+ = 506$.

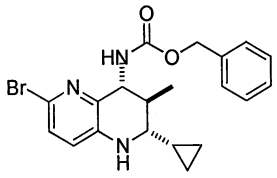
Chất trung gian 105: rac-tert-butyl (1-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat



Sục nitơ vào dung dịch chứa tert-butyl piperidin-4-ylcarbamat (66,5mg, 0,332mmol), rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 102, 78mg, 0,166mmol) và xesi cacbonat (162mg, 0,498mmol) trong toluen (7ml) trong 10 phút. $Pd_2(dba)_3$ (15,21mg, 0,017mmol) và BINAP (20,69mg, 0,033mmol) sau đó được thêm vào hỗn hợp này mà được khuấy ở 90°C trong 3 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô dưới dòng khí nitơ để thu được chất gôm màu nâu. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1, 1ml) và được tinh chế bằng 2 xMDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (12mg, 0,023mmol, 14%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 520$.

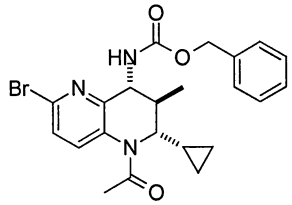
Chất trung gian 106: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat



Bổ sung 6-bromopyridin-3-amin (3g, 17,34mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (1,296ml, 17,34mmol) trong DCM khan (17,5ml) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình đóng trong 1 giờ. Dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (0,429g, 1,717mmol) trong DCM khan (8,75ml) được thêm vào, tiếp theo là dung dịch chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 3,32g, 17,34mmol) trong DCM khan (8,75ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình đóng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (30ml) sau đó được rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (30ml) sau đó bằng nước (30ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới chân không. Mẫu này được cho vào DCM và được tinh chế trên silica (330g) bằng cách sử dụng (MeOH/NH_3)/DCM 0-10% trên 12 thể tích cột. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (1,9804g, 4,76mmol, 27%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,21 phút, $[MH]^+$ = 416, 418.

Chất trung gian 107: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat

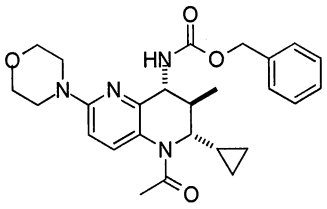


Bổ sung axetyl clorua (0,424ml, 5,95mmol) vào dung dịch được làm lạnh, được khuấy chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 106, 1,9804g, 4,76mmol) trong DCM (25ml) và pyridin (0,577ml, 7,14mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong môi trường nitơ. Tiếp tục bổ sung pyridin (0,577ml, 7,14mmol) và axetyl clorua (0,424ml, 5,95mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong giờ trong môi trường nitơ. Axetyl clorua (4ml) và DMAP (0,581g,

4,76mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 22 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Mẫu này được cho vào DCM và được tinh chế trên silica (330g) bằng cách sử dụng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 75% trên 12 thể tích cột. Các phần được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (596mg, 27%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+$ = 458, 460.

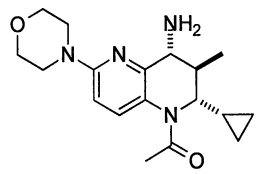
Chất trung gian 108: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat



Hỗn hợp gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 107, 596mg, 1,300mmol), morpholin (0,136ml, 1,560mmol), Pd_2dba_3 (59,5mg, 0,065mmol), natri tert-butoxit (250mg, 2,60mmol) và DavePhos (51,2mg, 0,130mmol) trong 1,4-dioxan (12ml) được khuấy ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và dịch lọc được cô trong chân không. Phần thô được hấp thụ trong DCM và được tinh chế trên cột silica loại 100g qua gradien DCM/MeOH từ 0 đến 7,5% trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất gôm màu vàng. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (3x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (98,4mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+$ = 465.

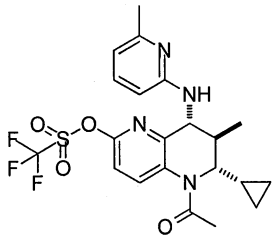
Chất trung gian 109: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydro-1,5-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 108, 96,4mg, 0,208mmol) trong MeOH (4ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube

(các cài đặt: nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (62,3mg, 0,189mmol, 91%) dưới dạng chất gôm trong. LCMS (2 phút Độ pH cao): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 331$.

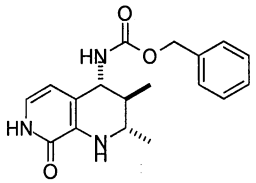
Chất trung gian 110: rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 112, 400mg, 1,135mmol), NEt_3 (0,316ml, 2,270mmol), DMAP (13,87mg, 0,113mmol) và 2-(N,N-bis(triflometylsulfonyl)amino)-5-clopyridin (535mg, 1,362mmol) trong DCM (10ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình đóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (10ml) sau đó được rửa bằng HCl 0,5M (20ml) và nước (20ml). Lớp DCM được làm khô qua thủy tinh kị nước sau đó được cô trong chân không. Phần thô được hòa tan trong DCM và được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế qua gradien DCM/MeOH từ 0 đến 20% trên 10 thể tích cột. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x3ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (440mg, 0,908mmol, 80%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+ = 485$.

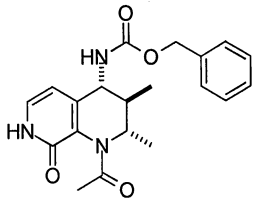
Chất trung gian 111: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung 3-aminopyridin-2(1H)-on (262mg, 2,380mmol) vào dung dịch chứa axetaldehyt (0,134ml, 2,38mmol) trong cloroform (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ

sung các dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (59,5mg, 0,238mmol) trong cloroform (7,5ml) và (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 501mg, 2,62mmol) trong cloroform (7,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Axetaldehyt (0,134ml, 2,38mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Axetaldehyt (0,134ml, 2,38mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C qua đêm. Tiếp đó dung môi được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien amoniac/MeOH từ 0 đến 20% 2M trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (224mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 328$.

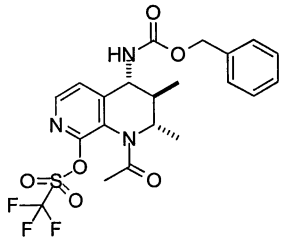
Chất trung gian 112: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 111, 196mg, 0,599mmol) được hấp thụ trong DCM khô (7ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Pyridin (0,145ml, 1,796mmol) sau đó axetyl clorua (0,064ml, 0,898mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axetyl clorua (0,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etyl axetat (40ml) và natri bicacbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được chiết và rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml) và sau đó được làm khô trên thủy tinh kị nước, được lọc và được cô dưới khí quyển để thu được phần cặn màu xanh. Phần cặn này sau đó được hòa tan trong nước, với lượng nhỏ MeOH để giúp hòa tan. kali cacbonat (83mg, 0,599mmol) sau đó được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Lớp nước này sau đó được chiết hai lần với etyl axetat, các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không để thu được phần cặn màu xanh. Sản phẩm thô được hấp thụ trong lượng DCM ít nhất và được đưa vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn

được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (128,2mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+$ = 370.

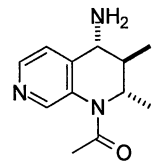
Chất trung gian 113: rac-(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat



Bổ sung nhanh triflometansulfonic anhydrua (0,076ml, 0,451mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 112, 128,2mg, 0,347mmol) trong pyridin (4ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Triflometansulfonic anhydrua (0,030ml) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Dung dịch này sau đó được rót vào phễu tách chứa nước (25ml). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x20ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô dưới khí quyển để thu được dầu màu cam. Dầu này được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam (154,3mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+$ = 502.

Chất trung gian 114: rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon

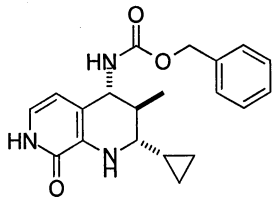


rac-(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 113, 154,3mg, 0,308mmol) được hòa tan trong MeOH (6ml) và sau đó được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (50°C, chế độ đầy H_2) để thu được dịch lọc không

màu. Dịch lọc này được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (108,5mg).

LCMS (2 phút Độ pH cao): thời gian lưu = 0,49 phút, $[MH]^+ = 220$.

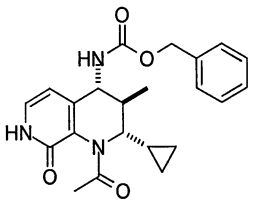
Chất trung gian 115: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung 3-aminopyridin-2(1H)-on (282mg, 2,480mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (0,221ml, 2,48mmol) trong DCM khô (12ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung các dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (62,0mg, 0,248mmol) trong DCM khô (6ml) và (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 520mg, 2,72mmol) trong DCM khô (6ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Xyclopropancarbaldehyt (0,221ml, 2,48mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 40°C và được khuấy qua đêm. Xyclopropancarbaldehyt (0,221ml, 2,48mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 3 giờ. Xyclopropancarbaldehyt (0,221ml, 2,48mmol) và 3-aminopyridin-2(1H)-on (282mg, 2,480mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 1,5 giờ. Xyclopropancarbaldehyt (0,221ml, 2,48mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 2,5 giờ. Xyclopropancarbaldehyt (0,221ml, 2,48mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được để ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien (amoniac 2M trong MeOH) từ 0 đến 10% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng/ xanh (238,4mg).

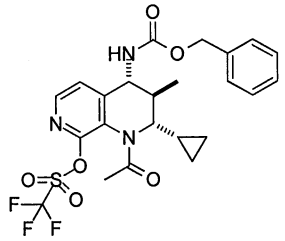
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 354$.

Chất trung gian 116: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 115, 238,4mg, 0,675mmol) được hấp thụ trong DCM khô (7ml) trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Pyridin (0,177ml, 2,188mmol) sau đó là axetyl clorua (0,058ml, 0,809mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Axetyl clorua (0,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Axetyl clorua (0,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 40 phút. Axetyl clorua (0,5 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etyl axetat (40ml) và natri bicacbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được chiết và rửa bằng nước (30ml) và nước muối (30ml) và sau đó được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô dưới chân không. Phần cặn này sau đó được hòa tan trong nước (20ml), với lượng nhỏ MeOH để giúp hòa tan. Kali cacbonat (93mg, 0,675mmol) sau đó được thêm vào và dung dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Lớp nước này sau đó được chiết bằng etyl axetat (3x30ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong lượng DCM ít nhất và được đưa vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (140mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+ = 396$.

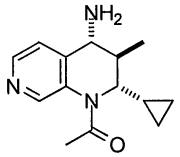
Chất trung gian 117: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat



Bổ sung nhanh triflometansulfonic anhydrua (0,078ml, 0,460mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-8-oxo-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 116, 140mg, 0,354mmol) trong pyridin (4ml) ở 0°C. Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 75 phút. Triflometansulfonic anhydrua (0,078ml, 0,460mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Dung dịch này sau đó được rót vào phễu tách chứa nước (25ml). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x20ml), các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô dưới khí quyển để thu được dầu màu cam. Dầu này được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (185,7mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,22 phút, $[MH]^+$ = 528.

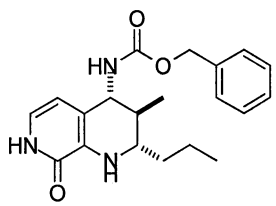
Chất trung gian 118: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



rac-(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 117, 151,7mg, 0,288mmol) được hòa tan trong MeOH (6ml) và sau đó được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (50°C, chế độ đầy H_2) để thu được dịch lọc không màu. Dịch lọc này được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (100,7mg).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+$ không được quan sát.

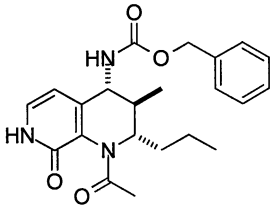
Chất trung gian 119: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-3-metyl-8-oxo-2-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Trong môi trường khí nitơ, butyraldehyt (0,39ml, 4,33mmol) được thêm vào huyền phù của 3-aminopyridin-2(1H)-on (400mg, 3,63mmol) trong DCM khan (10ml). Hỗn hợp

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C. Bổ sung diphenyl hydro phosphat (90mg, 0,360mmol) trong DCM khan (5ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 770mg, 4,03mmol) trong DCM khan (5ml) vào dung dịch này. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong hơn 21 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước NaOH 2M (10ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (10ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (15ml) và sau đó được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được phần cặn màu trắng nhờ. Phần cặn được cho vào $CHCl_3$ và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM trên 14 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (691mg, 1,944mmol, 53,5%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 356$.

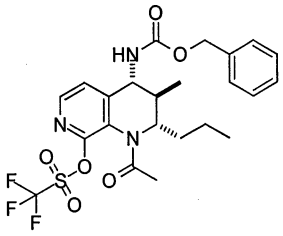
Chất trung gian 120: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-3-metyl-8-oxo-2-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-3-metyl-8-oxo-2-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 119, 691mg, 1,944mmol) và pyridin (0,47ml, 5,81mmol) trong cloroform khan (10ml) được xử lý bằng axetyl clorua (0,16ml, 2,250mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng Trong môi trường khí nitơ. Axetyl clorua (0,5 đương lượng, 80µL) được thêm vào hỗn hợp phản ứng sau 16 giờ và sau 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua ngày cuối tuần. Sau 3 ngày DMAP (0,1 đương lượng) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là axetyl clorua (0,5 đương lượng, 80µL). Sau 30 giờ, hỗn hợp phản ứng được gia tăng nhiệt độ đến 60°C qua đêm. Nhiệt độ được tăng lên đến 70°C. Sau 16 giờ, axetyl clorua (3 đương lượng 0,48ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và pyridin (3 đương lượng 0,47ml, 5,81mmol) và axetyl clorua (2 đương lượng 0,32ml) được thêm vào. Sau 2 giờ, tiếp tục bổ sung axetyl clorua (2 đương lượng 0,32ml). Sau 5 giờ, DMAP (0,1 đương lượng, 25mg) được thêm vào hỗn hợp này. Sau 6,5 giờ, hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (5ml) sau đó được rửa

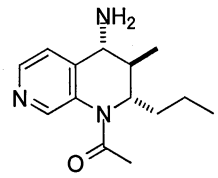
bằng nước HCl 2M (10ml), tiếp theo là nước $NaHCO_3$ bão hòa (10ml) sau đó bằng nước (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và phần cặn (672mg) được cho vào $CHCl_3$ và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu mà hóa đặc (142mg, 0,357mmol, 18%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 398$.

Chất trung gian 121: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-3-metyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat



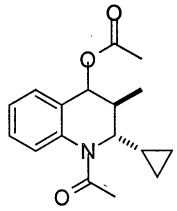
Bổ sung triflic anhydrua (89µL, 0,527mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-3-metyl-8-oxo-2-propyl-1,2,3,4,7,8-hexahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 120, 140mg, 0,352mmol) trong pyridin (4ml). Dung dịch được khuấy ở 0°C trong 5 giờ Trong môi trường khí nitơ. (Tiếp tục bổ sung 1 đương lượng của triflic anhydrua (89µL, 0,527mmol) sau 1 giờ và 4 giờ). Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (5ml) và được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (3x10ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được phần cặn màu nâu nhạt mà được cho vào DCM và được tinh chế trên cột silica loại 25g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 50% trong xyclohexan trên 14 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (159mg, 0,300mmol, hiệu suất 85%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,24 phút, $[MH]^+ = 530$.

Chất trung gian 122: rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-3-metyl-2-propyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-3-metyl-2-propyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 121, 156mg, 0,295mmol) trong MeOH (5ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 50°C, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác (tổng cộng có 4 lần đi qua H-cube). Dung môi rửa giải sau đó được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn không màu được tạo huyền phù trong DCM và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (54mg, 0,218mmol, 74%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,40 phút, $[MH]^+ = 248$.

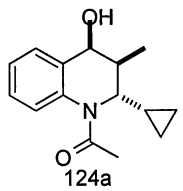
Chất trung gian 123: rac-(2S,3S)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl axetat



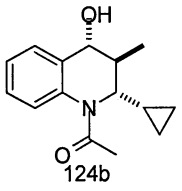
Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa natri nitrit (808mg, 11,71mmol) trong nước (3ml) vào vật chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 894mg, 3,66mmol) trong axit axetic (10ml, 175mmol), với bể nước lạnh để giúp làm mát. Lập tức có sự thay đổi từ màu xanh sang màu vàng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc (20ml) và nước (20ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng EtOAc (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (1,05g, 3,65mmol, 100%) mà cũng chứa hydroxyl tự do 25%. Hỗn hợp sản phẩm này không được tinh chế và sử dụng phần thô trong bước loại bỏ nhóm bảo vệ tiếp theo. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 288$.

Các chất trung gian 124a & 124b: rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-4-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (120a) & rac-1-((2S,3S,4S)-2-xyclopropyl-4-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (120b)

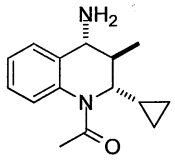


124a



124b

Bổ sung kali hydroxit (0,267g, 4,75mmol) vào vật chứa rac-(2S,3S)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl axetat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 123, 1,05g, 3,65mmol) trong etanol (14ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (20ml) và DCM (20ml). Các lớp được tách và pha chứa nước được rửa bằng DCM. Huyền phù hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Dầu này được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silica (10g). Dầu này được rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 60%. Các phần thích hợp được cô trong chân không để thu được rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-4-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (434mg, 1,769mmol, 48%) dưới dạng dầu màu vàng mà được kết tinh.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,79 phút, $[MH]^+ = 246$.
Lần rửa giải thứ hai của các phần cũng được thu gom và được cô trong chân không để thu được rac-1-((2S,3S,4S)-2-xyclopropyl-4-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon dưới dạng dầu màu vàng nhạt mà được kết tinh (70mg, 0,285mmol, 8%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 246$.
Chất trung gian 125: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon hydrobromua

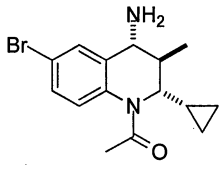


Hỗn hợp được khuấy gồm rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 3,996g, 8,74mmol) và Paladi, 10% trọng lượng (đáy khô) trên cacbon hoạt tính, ướt, Degussa loại E101 NE/W (0,828g, 7,78mmol) trong etanol (100ml) và etyl axetat (70ml) được hydro hóa đồng thời khuấy mạnh dưới một khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc trong môi trường nitơ qua giấy lọc celite và phần đóng bánh được rửa bằng etanol (3x50ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi

trong chân không và được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (2,488g, 7,65mmol, 88%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,49 phút, $[M]^+$ = 228 (mất đi NH_2^-).

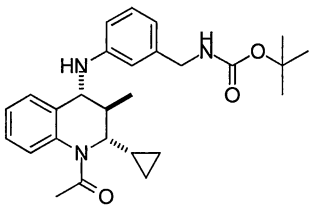
Chất trung gian 126: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 76 500mg, 1,181mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (20ml) và được xử lý bằng axit trifloaxetic (0,455ml, 5,91mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng TFA (0,182ml, 2,362mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Phản ứng này được cô và được rửa giải qua NH2 SPE (10g) với MeOH, phần MeOH được cô và được làm khô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (352mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, [M]+ = 306, 308 (mất đi NH2-).

Chất trung gian 127: rac-tert-butyl 3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzylcarbamat

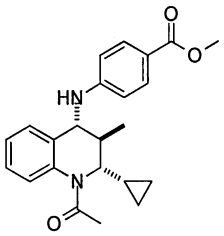


Trong ống nghiệm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14,141mg, 0,491mmol) natri tert-butoxit (79mg, 0,819mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,74mg, 0,020mmol) và DavePhos (16,11mg, 0,041mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4ml). Ống này được đặt trong lò phản ứng nhà kính và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng này không hoàn thành nên tiếp tục bổ sung tert-butyl 3-bromobenzylcarbamat (141mg, 0,491mmol), natri tert-butoxit (79mg, 0,819mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,74mg, 0,020mmol) và DavePhos (16,11mg, 0,041mmol) và phản ứng này được gia nhiệt ở 100°C trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát và được lọc qua Celite. Dịch lọc được cô trong chân không để bỏ lại phần thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng

sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (165mg). Dầu này chỉ ~75% tinh khiết nhưng được dùng cho phản ứng tiếp theo.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,21 phút, $[MH]^+ = 450$.

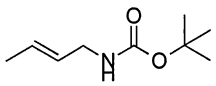
Chất trung gian 128: rac-metyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoat



Tất cả $Pd_2(dba)_3$ (107mg, 0,117mmol), DavePhos (92mg, 0,233mmol) và natri tert-butoxit (168mg, 1,750mmol) được đặt trong lò vi sóng từ 2 đến 5ml. Thêm vào đó metyl 4-bromobenzoat (251mg, 1,166mmol), tiếp theo là huyền phù mịn của rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 142,5mg, 0,583mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Bình phản ứng được giải phóng và được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 20 phút nữa ở 140°C. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng. Phần chất thô được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột nhanh silica loại 10g, và được rửa giải trong etyl axetat từ 0 đến 35% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng (51,2mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[M]^+ = 228$ (mất đi $NHC_6H_4CO_2Me^-$).

Chất trung gian 129: (E)-tert-butyl but-2-en-1-ylcarbamat

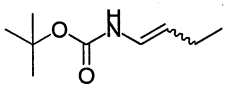


(E)-but-2-en-1-amin (300mg, 4,22mmol) được hòa tan trong diclometan (DCM) (7ml) và được được làm lạnh đến 0°C, trietylamin (0,882ml, 6,33mmol), tiếp theo là Boc-anhydrua (1,077ml, 4,64mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy qua đêm và được tăng nhiệt độ từ từ đến nhiệt độ trong phòng khi đá chảy. Dung dịch NH_4Cl (20ml)

được thêm vào và các lớp được tách. Tiếp tục chiết pha chứa nước bằng DCM (2x20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu. Dầu này được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica SNAP loại 25g. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến >100%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (706mg, 4,12mmol, 98%).

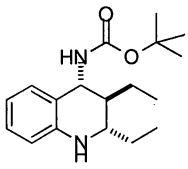
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,97 phút, $[MH]^+$ không được nhìn thấy.

Chất trung gian 130: tert-butyl but-1-en-1-ylcarbamat



(E)-tert-butyl but-2-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 129, 300mg, 1,752mmol) được đặt trong lò vi sóng cùng với tris(triphenylphosphin)rođi(I)cacbonyl hydrua (40,2mg, 0,044mmol) và tetrahydrofuran (THF) (15ml), N_2 được sục vào và lò được bịt kín và được bức xạ trong lò vi sóng ở 80°C trong 2 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng trietylamin (0,012ml, 0,088mmol) và được làm nguội mát đến -70°C, phản ứng này được lọc ở nhiệt độ này và sau đó được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g, rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 20%. Hai đỉnh rửa giải gần nhau (được nhìn thấy bằng TLC với ninhydrin) được thu gom cùng nhau và được cô trong chân không để thu được dầu không màu (160mg, 0,934mmol, 53,3%). Không có đỉnh/ khối ion LCMS nào được theo dõi.

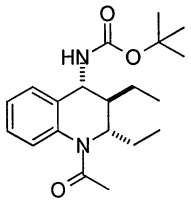
Chất trung gian 131: rac-tert-butyl ((2S,3S,4R)-2,3-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung propionaldehyt (0,074ml, 1,028mmol) vào dung dịch chứa anilin (0,085ml, 0,934mmol) trong diclometan (DCM) khan (3ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong ~2 giờ sau đó được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá). Đầu tiên bổ sung vào hỗn hợp này diphenyl hydro phosphat (23,38mg, 0,093mmol), tiếp theo là tert-butyl but-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 130, 160mg, 0,934mmol) trong diclometan (DCM) (0,6ml). Tiếp tục khuấy ở 0°C và

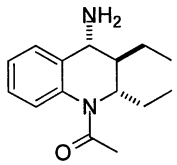
được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm và phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung dung dịch nước $NaHCO_3$ (10ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng DCM (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica loại 25g. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến >10%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (66,8mg, 0,219mmol, 23,48%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 305$.

Chất trung gian 132: rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



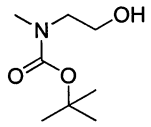
rac-tert-butyl ((2S,3S,4R)-2,3-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 131, 67mg, 0,220mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (2ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,081ml, 0,462mmol) và axetyl clorua (0,031ml, 0,440mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được thành chất gôm và được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 10g, rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 35%, một đỉnh chính được rửa giải, các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu (76mg, 0,219mmol, 100%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 347$.

Chất trung gian 133: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dietyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

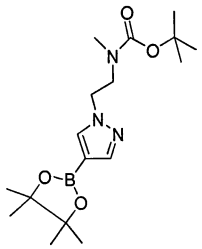


rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dietyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 132, 76mg, 0,219mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (1ml), được xử lý bằng TFA (250µL, 3,24mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ, phản ứng này được cô, được hấp thụ trong MeOH và

được đưa vào cột SCX (2,5g). MeOH (3 thể tích cột) được rửa giải và sản phẩm sau đó được rửa giải trong NH_3 2M trong MeOH (3 thể tích cột). Các phần này được cô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (44mg, 0,179mmol, 81%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+$ = 230 (mất đi NH_2^-).
Chất trung gian 134: tert-butyl (2-hydroxyetyl)(metyl)carbamat

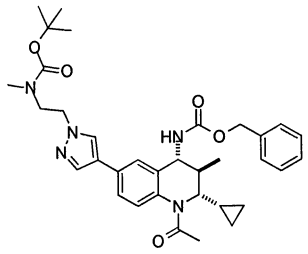


2-(Metylamino)etanol (5,32ml, 66,6mmol) được hòa tan trong diclometan (DCM) khô (30ml). Boc_2O (17,00ml, 73,2mmol) được bổ sung từng phần vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới N_2 ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày nữa. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước, lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (13,29g, 76mmol, 114%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+$ = 176.
Chất trung gian 135: tert-butyl metyl(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)carbamat



4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (3,964g, 20,43mmol), DIAD (4,42ml, 22,47mmol), triphenylphosphin (5,89g, 22,47mmol) và tert-butyl (2-hydroxyetyl)(metyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 134, 3,58g, 20,43mmol) được hòa tan trong THF ở 0°C trong môi trường nitơ trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và dầu màu vàng được nghiền nhỏ bằng dietyl ete. Chất rắn kết tủa được loại bỏ bằng phương pháp lọc và được rửa bằng dietyl ete. Dịch lọc được cô để thu được 12,45g dầu màu cam thô dày. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (cột 220g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% qua 13 thể tích cột, thu gom tất cả các phần). Các phần sản phẩm được kết hợp để thu được sản phẩm (4,29g, 12,21mmol, 59,8%) dưới dạng dầu màu vàng.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+$ = 352.

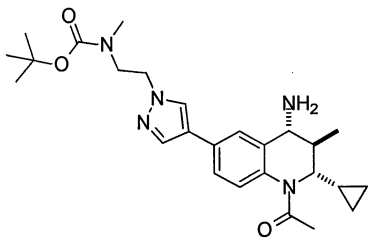
Chất trung gian 136: rac-tert-butyl (2-(4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)(metyl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 542mg, 1,185mmol), tert-butyl metyl(2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 135, 500mg, 1,422mmol), $PdCl_2$(dppf) (130mg, 0,178mmol) và kali cacbonat (491mg, 3,56mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) được bịt kín trong lò vi sóng và được gia nhiệt trong vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 120°C trong 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được 1,23g phần cặn thô màu nâu. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (50g cột, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 660ml) để thu được sản phẩm (408mg, 0,678mmol, 57,2%) dưới dạng dầu màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+$ = 602.

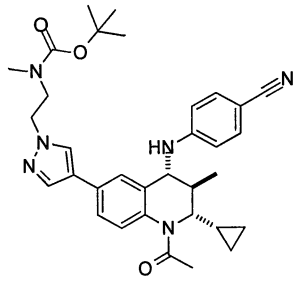
Chất trung gian 137: rac-tert-butyl (2-(4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)(metyl)carbamat



rac-tert-Butyl (2-(4-((2R,3S,4S)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)(metyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 136, 364mg, 0,605mmol) được tạo huyền phù trong etanol (4ml). Etyl axetat (15ml) được thêm vào mặc dù phần lớn hỗn hợp phản ứng là huyền phù và amoni format (381mg, 6,05mmol) và

Pd/C 10% (50mg, 0,470mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở điều kiện hồi lưu trong 1 giờ 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite (2,5g). Hỗn hợp phản ứng được cô và được cho vào cột SCX loại 5g được làm cân bằng với MeOH. Hỗn hợp này được rửa giải bằng MeOH (50ml), tiếp theo là NH_3 2M trong MeOH (50ml). Các phần amoniac được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (209mg, 0,447mmol, 73,9%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 568$.

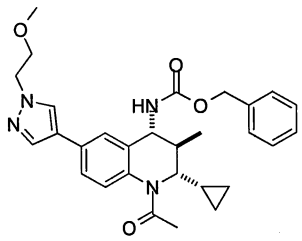
Chất trung gian 138: rac-tert-butyl (2-(4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)(metyl)carbamat



4-bromobenzonitril (37,7mg, 0,207mmol), DavePhos (16,29mg, 0,041mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,96mg, 0,021mmol) và natri tert-butoxit (29,8mg, 0,311mmol) được thêm vào lò vi sóng từ 0,5ml đến 2ml. Thêm vào đó rac-tert-butyl (2-(4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)(metyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 137, 48,4mg, 0,104mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò vi sóng đến 120°C trong 40 phút. Bình này được giải phóng và được gia nhiệt đến 120°C trong trong 30 phút nữa. Tiếp tục bổ sung 0,2 đương lượng $Pd_2(dba)_3$ và 0,4 đương lượng DavePhos, bình này được giải phóng và hỗn hợp này được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu cam tối. Phần chất thô được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 25g, và được rửa giải trong etyl axetat từ 0% đến 30% trong xyclohexan. Cột này được rửa giải lại với 5 thể tích cột chứa NH_3 10% 2M trong diclometan. Dung môi rửa giải được thu gom và được làm bay hơi trong chân không. Các mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (11,6mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+$ = 569.

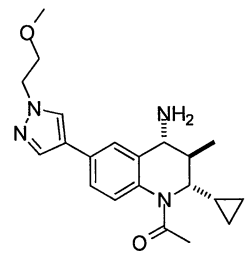
Chất trung gian 139: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 500mg, 1,093mmol) được hấp thụ trong 1,4-dioxan (30ml):nước (10ml) và được xử lý bằng 1-(2-metoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (0,367ml, 2,186mmol), $PdCl_2$(dppf) (64,0mg, 0,087mmol) và kali cacbonat (332mg, 2,405mmol). Dung dịch màu cam thu được được khuấy ở 85°C dưới N_2 trong 2 giờ, phản ứng này được cô để loại bỏ dioxan và được phân tách giữa nước và DCM, lớp nước này được chiết bằng EtOAc, và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g, rửa giải EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Không có gì được rửa giải nên cột này được chạy lại với EtOAc:xyclohexan từ 50 đến 100%, một đỉnh chính được rửa giải, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (335mg) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+$ = 503.

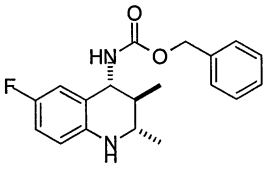
Chất trung gian 140: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 139, 335mg, 0,667mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác, chạy qua H-cube ba lần. Phản

ứng này được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (207mg) dưới dạng chất gôm không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[M]^+$ = 352 (mất đi NH_2^-).

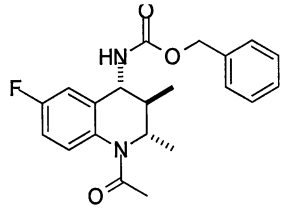
Chất trung gian 141: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa 4-floanilin (1,004ml, 10,46mmol) và axetaldehyt (0,588ml, 10,46mmol) trong DCM (10ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diphenyl hydro phosphat (0,262g, 1,046mmol) và (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 2g, 10,46mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng DCM (10ml), rửa bằng nước (2x20ml) và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Phần chất thô trong DCM được đưa vào cột silica SNAP loại 100g và được tinh chế qua gradien xyclohexan/etyl axetat từ 0 đến 40% trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,4g, 4,26mmol, 41%).

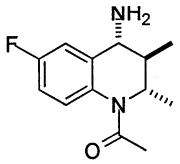
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+$ = 329.

Chất trung gian 142: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung axetyl clorua (0,455ml, 6,40mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 141, 1,4g, 4,26mmol) và pyridin (1,034ml, 12,79mmol) trong DCM (20ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 10 phút sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước (2x20ml) và lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,5g, 4,05mmol, 95%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,04 phút, $[MH]^+$ = 371.

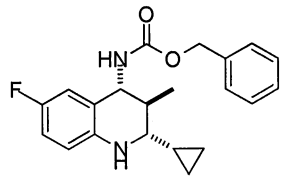
Chất trung gian 143: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 142, 1,5g, 4,05mmol) trong etanol (40ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (950mg, 4,02mmol, 99%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,41 phút, $[MH]^+ = 237$.

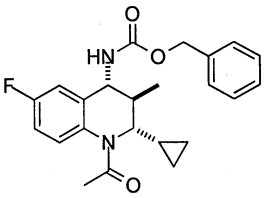
Chất trung gian 144: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung 4-floanilin (0,256ml, 2,70mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (0,222ml, 2,97mmol) trong diclometan (DCM) (6ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút trước khi dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (67,5mg, 0,270mmol) trong diclometan (DCM) (2ml) được thêm vào và hỗn hợp này được được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá). Dung dịch chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 516mg, 2,70mmol) trong diclometan (DCM) (2ml) được thêm vào hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong môi trường nitơ và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong suốt 17 giờ tiếp theo. Hỗn hợp này được cho trực tiếp vào cột silica gel loại 50g mà được rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (610mg, 1,721mmol, 63,7%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+ = 355$.

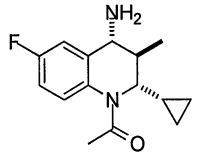
Chất trung gian 145: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 145, 1,173g, 3,31mmol) và pyridin (0,803ml, 9,93mmol) trong Diclometan (DCM) khan (20ml) được xử lý bằng axetyl clorua (0,282ml, 3,97mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng Trong môi trường khí nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách, được pha loãng bằng DCM (30ml) và được rửa bằng nước HCl 1M (50ml), tiếp theo là nước bão hòa $NaHCO_3$ (50ml) và nước muối (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn (1,29g). Chất rắn này đủ tinh khiết dùng trong các bước tiếp theo.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 397$.

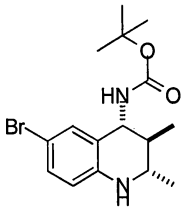
Chất trung gian 146: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 1,29g, 3,25mmol) trong etanol (30ml) được đi qua thiết bị hydrat hóa dòng chảy Thales vừa với Pd/C CatCart 10% ở tốc độ 1 ml/phút trong chế độ đầy H_2. Sau 1 lần phản ứng này không hoàn thành nên dung dịch này được đi qua lò phản ứng lần thứ hai. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (955mg).

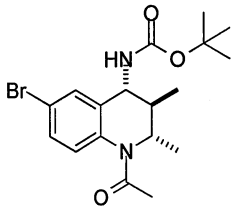
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,50 phút, $[M]^+ = 246$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 147: rac-tert-butyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Trong môi trường nitơ, 4-bromoanilin (2g, 11,63mmol) và axetaldehyt (0,975ml, 17,44mmol) được hòa tan trong DCM (40ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và bổ sung lần lượt diphenyl hydro phosphat (0,291g, 1,163mmol) trong DCM (5ml) và (E)-tert-butyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 74, 2,193g, 13,95mmol) trong DCM (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để bỏ lại phần thô. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 100g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 20%. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (1,32g). Các phần kém tinh khiết hơn một chút cũng được kết hợp và được làm bay hơi để thu được mẻ thứ hai dưới dạng chất rắn màu vàng (322mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+$ = 355, 357.

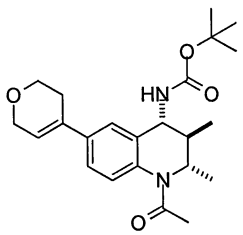
Chất trung gian 148: rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



rac-tert-Butyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 148, 1,642g, 4,62mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (40ml) và được xử lý bằng DIPEA (1,695ml, 9,71mmol) và axetyl clorua (0,657ml, 9,24mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được cô thành chất gôm, được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (100g) và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký nhanh, rửa giải bằng 0-40% EtOAc/xyclohexan, một đỉnh chính được rửa giải, các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (1,05g, 2,64mmol, 57,2%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+$ = 397.

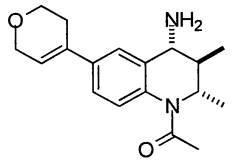
Chất trung gian 149: rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (317mg, 1,510mmol), rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 149, 400mg, 1,01mmol) và xesi cacbonat (984mg, 3,02mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (20ml) và nước (2ml). Hỗn hợp phản ứng được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (116mg, 0,101mmol) sau đó được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp nước này được chiết thêm bằng EtOAc và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4 sau đó được cô trong chân không thành dầu màu tối. Dầu tối này được tinh chế bằng sắc ký silica, rửa giải bằng gradien dung môi EtOAc/xyclohexan 0 đến 80% để thu được sản phẩm mong muốn dưới bọt màu vàng (416mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 401$.

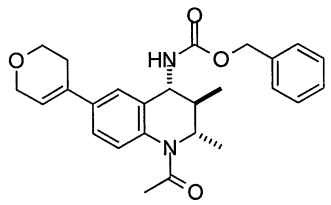
Chất trung gian 150: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-tert-butyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 150, 416mg, 1,039mmol) trong DCM (10ml) được xử lý bằng TFA (5ml, 64,9mmol) và hỗn hợp này được để qua đêm sau đó được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn màu nâu thu được được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE loại 10g mà được rửa qua với metanol. Các dịch rửa metanol kết hợp được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt (303mg, 97%).

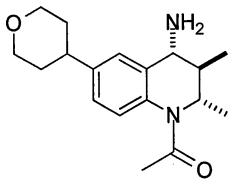
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,55 phút, $[M]^+ = 284$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 151: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



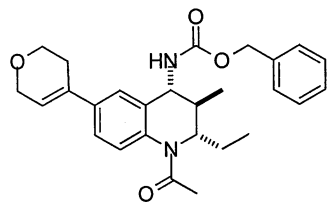
rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 0,55g, 1,275mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (0,402g, 1,913mmol) và xesi cacbonat (1,246g, 3,83mmol) được khuấy trong 1,4-Dioxan (15ml) và nước (1,5ml) và được xử lý bằng paladi tetrakis (0,147g, 0,128mmol). Phản ứng này được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa EtOAc (50ml) và nước (50ml), lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (50ml), được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô để thu được sản phẩm thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 50g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (450mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,04 phút, $[MH]^+ = 435$.

Chất trung gian 152: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



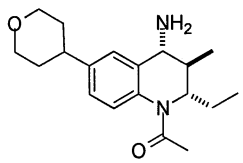
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 450mg, 1,036mmol) trong etanol (10ml) được đi qua thiết bị hydrat hóa dòng chảy H-cube vừa với Pd/C CatCart 10% ở tốc độ 1 ml/phút trong chế độ đầy H_2. Hỗn hợp phản ứng được đi qua lò phản ứng hai lần. Sau đó dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (225mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,52 phút, $[M]^+ = 286$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 153: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



2-(3,6-Dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (163mg, 0,778mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 9, 231mg, 0,519mmol), xesi cacbonat (507mg, 1,556mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (1ml) và được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (30,0mg, 0,026mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C dưới N_2 trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được phân tách giữa etyl axetat (35ml) và nước (35ml) và các lớp được phân tách, lớp nước này được rửa bằng etyl axetat (35ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (30ml) và đi qua thủy tinh kị nước trước khi được cô trong chân không để thu được 388mg dầu thô màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 55%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (172mg, 0,383mmol, 73,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+ = 449$.

Chất trung gian 154: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

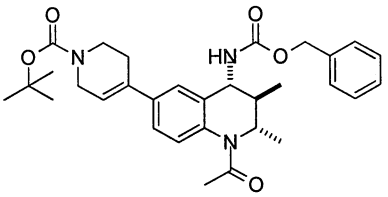


rac-Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 154, 170mg, 0,379mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml). Dung dịch này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: nhiệt độ trong phòng, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung dịch này được quay vòng qua H-cube với các cài đặt tương tự trong 40 phút. Sau 1,5 giờ nữa hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được 143mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Mẫu này được cho vào metanol và được tinh chế bằng SPE trên axit sulphonic

(SCX) 2g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi metanol, amoniac/metanol 2M. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được 113mg chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (10g, rửa giải bằng metanolic amoniac/DCM 0-5%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (114mg, 0,360mmol, 95%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 300$ (mất đi NH_2^-).

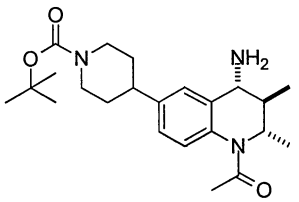
Chất trung gian 155: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 3, 1g, 2,318mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (1,075g, 3,48mmol), xesi cacbonat (2,266g, 6,96mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,268g, 0,232mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được hòa tan lại trong DCM (20ml) mà được rửa bằng nước (2x20ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế qua gradien etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40% trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (1,12g, 2,10mmol, 91%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,24 phút, $[MH]^+ = 534$.

Chất trung gian 156: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat

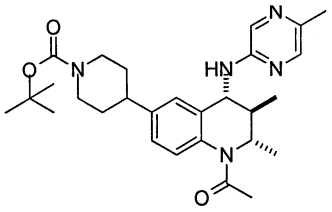


rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-

1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 156, 1,1245g, 2,107mmol) trong etanol (40ml) được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C 10% dưới dạng chất xúc tác. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được hòa tan trong etanol (10ml) và Pd/C 10% (1,1245g, 10,57mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển H_2 trong 16 giờ sau đó được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (700mg, 1,743mmol, 83%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,79 phút, $[MH]^+ = 402$.

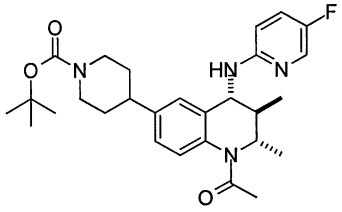
Chất trung gian 157: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 60mg, 0,149mmol), DavePhos (5,88mg, 0,015mmol), 2-bromo-5-metylpyrazin (25,9mg, 0,149mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,84mg, 7,47µmol) và natri tert-butoxit (28,7mg, 0,299mmol) trong 1,4-Dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23mg, 0,047mmol, 31%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 494$.

Chất trung gian 158: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat

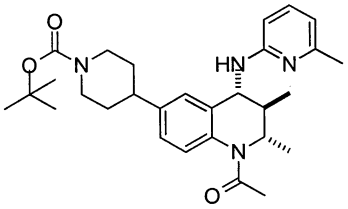


Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-

tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 100mg, 0,249mmol), DavePhos (9,80mg, 0,025mmol), 2-bromo-5-flopyridin (43,8mg, 0,249mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,40mg, 0,012mmol) và natri tert-butoxit (47,9mg, 0,498mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và các mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (67mg, 0,135mmol, 54,2%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+ = 497$.

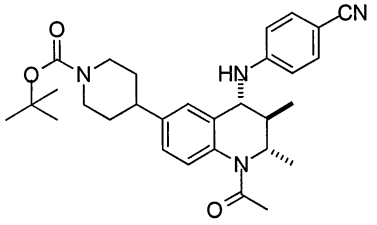
Chất trung gian 159: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 100mg, 0,249mmol), DavePhos (9,80mg, 0,025mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (42,8mg, 0,249mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,40mg, 0,012mmol) và natri tert-butoxit (47,9mg, 0,498mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (55mg, 0,112mmol, 45%).

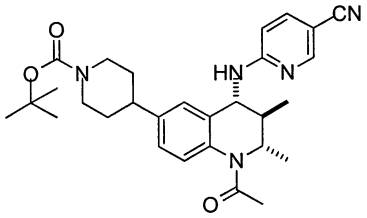
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+ = 493$.

Chất trung gian 160: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 50mg, 0,125mmol), DavePhos (4,90mg, 0,012mmol), 4-bromobenzonitril (27,2mg, 0,149mmol), $Pd_2(dba)_3$ (5,70mg, 6,23µmol) và natri tert-butoxit (23,93mg, 0,249mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không sau đó được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (20mg, 0,040mmol, 32,0%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,21 phút, $[MH]^+ = 503$.

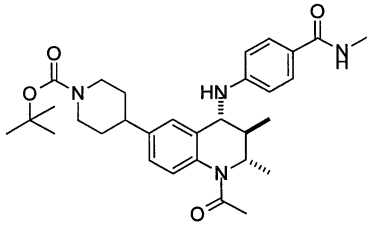
Chất trung gian 161: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 65mg, 0,162mmol), 6-flonicotinonitril (39,5mg, 0,324mmol), và DIPEA (0,057ml, 0,324mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (1,5ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (21mg, 0,042mmol, hiệu suất 25,8%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+ = 504$.

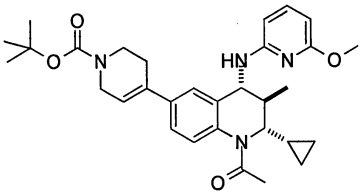
Chất trung gian 162: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 55mg, 0,137mmol), DavePhos (5,39mg, 0,014mmol), 4-bromo-N-metylbenzamit (35,2mg, 0,164mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,27mg, 6,85µmol) và natri tert-butoxit (26,3mg, 0,274mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (15mg, 0,028mmol, 20,48%).

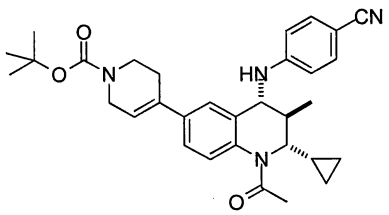
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 535$.

Chất trung gian 163: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



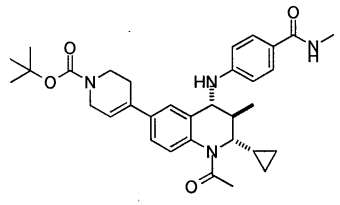
Bổ sung tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 81, 250mg, 0,587mmol), 2-bromo-6-metoxypyridin (0,087ml, 0,705mmol), DavePhos (88mg, 0,223mmol), $Pd_2(dba)_3$ (102mg, 0,112mmol) và natri tert-butoxit (169mg, 1,762mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Thêm vào đó 1,4-dioxan (5ml) và dung dịch này được khử khí bằng nitơ trong ~5 phút. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt trong 2 giờ ở 90°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được dầu màu cam tối. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được tinh chế trên cột silica loại 25g bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 50%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu trắng nhờ (202mg, 0,379mmol, 64,6%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,33 phút, $[MH]^+ = 533$.

Chất trung gian 164: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Bổ sung rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 81, 200mg, 0,470mmol), 4-bromobenzonitril (103mg, 0,564mmol), DavePhos (74,0mg, 0,188mmol), $Pd_2(dba)_3$ (86mg, 0,094mmol) và natri tert-butoxit (135mg, 1,410mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Thêm vào đó 1,4-dioxan (4ml), và dung dịch này được khử khí bằng nitơ trong ~5 phút. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt trong 2 giờ ở 90°C trong môi trường nitơ. Tiếp tục gia nhiệt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu tối. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được tinh chế trên cột silica loại 25g bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 50%. Các phần thích hợp (mà chứa một vài tạp chất nhỏ) được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu trắng nhờ (93,2mg, 0,177mmol, 37,7%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,27 phút, $[MH]^+ = 527$.

Chất trung gian 165: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

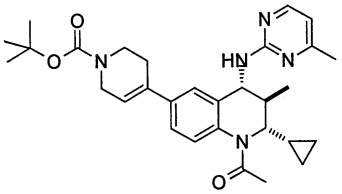


Trong ống nghiệm rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 81, 200mg, 0,470mmol), 4-bromo-N-metylbenzamit (121mg, 0,564mmol), natri tert-butoxit (90mg, 0,940mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,52mg, 0,023mmol) và DavePhos (18,50mg, 0,047mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4ml).

Dung dịch được khuấy và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát và sau đó được lọc qua celite rửa bằng extra dioxan. Dịch lọc được cô trong chân không để bỏ lại phần thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ metanolic amoniac 2M từ 0 đến 5% trong diclometan. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới bọt màu vàng (110mg). Các phần ít tinh khiết hơn cũng được tập hợp và được cô để thu được sản phẩm. Sản phẩm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Quá trình làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 559$.

Chất trung gian 166: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

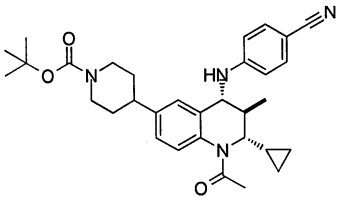


Trong ống nghiệm rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 81, 200mg, 0,470mmol), 2-bromo-4-metylpyrimidin (98mg, 0,564mmol), natri tert-butoxit (90mg, 0,940mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,52mg, 0,023mmol) và DavePhos (18,50mg, 0,047mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4ml). Dung dịch được khuấy và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ.

Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát và sau đó được lọc qua dịch rửa celite bằng nhiều dioxin hơn. Dịch lọc được cô trong chân không để bỏ lại phần thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ metanolic amoniac 2M từ 0 đến 5% trong diclometan. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (10mg).

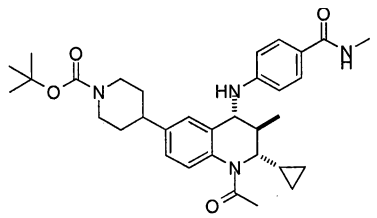
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 518$.

Chất trung gian 167: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



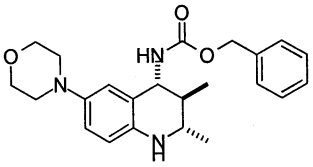
rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 164, 78mg, 0,15mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Mẫu này được quay vòng trong H-cube trong 30 phút. Phản ứng này được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô mà được sử dụng trong bước sau đây mà không cần tinh chế thêm. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 529$.

Chất trung gian 168: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat



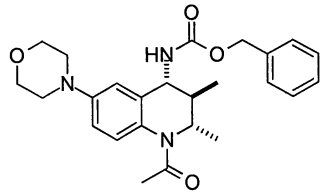
tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 165, 78mg, 0,140mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Mẫu này được quay vòng trong H-cube trong 30 phút và hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong hỗn hợp DMSO/MeOH 1:1 và được tinh chế qua MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu sệt không màu (35mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 561$.

Chất trung gian 169: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



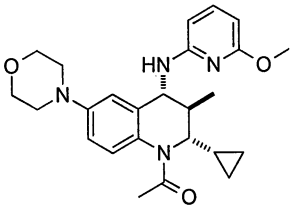
Dung dịch được khuấy chứa (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 1,18g, 6,17mmol), 4-morpholinoanilin (1,00g, 5,61mmol) và axetaldehyt (0,472ml, 8,42mmol) trong DCM (45ml) trong môi trường nitơ được làm nguội mát bằng cách sử dụng đá/ bể nước trong 15 phút sau đó dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (0,140g, 0,561mmol) trong DCM (5ml) được thêm nhỏ giọt vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được rửa bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được cô dưới áp suất giảm sau đó được tinh chế bằng cột silica, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 50% trong xyclohexan, tiếp theo là EtOAc 50% trong xyclohexan để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (1,14g). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,81 phút, $[MH]^+ = 396$.

Chất trung gian 170: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



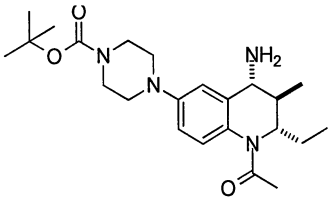
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 169, 1,1g, 2,78mmol) và pyridin (0,675ml, 8,34mmol) trong DCM khan (15ml) được xử lý bằng axetyl clorua (0,475ml, 6,68mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ sau đó được rửa bằng HCl 1M (chứa nước, 20ml), tiếp theo là $NaHCO_3$ bão hòa (chứa nước, 20ml) và nước muối (20ml). Các lớp hữu cơ được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (1,1g, 90%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+ = 438$.

Chất trung gian 171: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 70mg, 0,212mmol), DavePhos (8,36mg, 0,021mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,73mg, 10,62µmol), natri tert-butoxit (0,027ml, 0,425mmol) và 2-bromo-6-metoxy-pyridin (47,9mg, 0,255mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (120mg, 0,275mmol, 92% tinh khiết) dưới dạng chất gôm màu nâu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 437$.

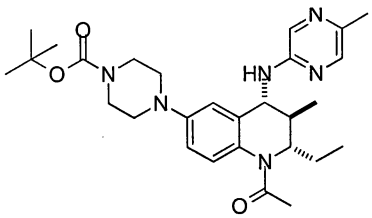
Chất trung gian 172: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Bổ sung toluen (25ml) vào vật chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 9, 850mg, 1,909mmol) và bình này được trút và làm đầy lại với N_2 (x2). Thêm vào đó tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,711ml, 3,82mmol) và natri tert-butoxit (367mg, 3,82mmol) và sau đó sục N_2 qua huyền phù thu được trong ~5 phút. DavePhos (75mg, 0,191mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (175mg, 0,191mmol) sau đó được thêm vào và N_2 được sục vào hỗn hợp phản ứng trong ~5 phút nữa. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 110°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc (40ml) và được lọc qua celite (10g). celite này được rửa bằng EtOAc (2x40ml) và các lớp hữu cơ kết hợp cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (100g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng ((NH_3 2M trong MeOH) 20%/DCM)/DCM từ 0 đến 50%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu nâu (371mg,

0,891mmol, 46,7%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[M]^+$ = 400 (mất đi NH_2^-).

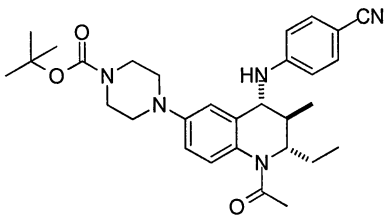
Chất trung gian 173: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. Sau đó bổ sung rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 172, 46mg, 0,110mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Thêm vào đó 2-clo-5-metylpyrazin (28,4mg, 0,221mmol), natri tert-butoxit (21,23mg, 0,221mmol) và DavePhos (8,69mg, 0,022mmol) và sau đó sục N_2 vào huyền phù thu được trong ~5 phút. $Pd_2(dba)_3$ (20,22mg, 0,022mmol) được thêm vào và N_2 được sục vào hỗn hợp phản ứng trong ~5 phút nữa. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 100 °C trong 30 phút trong vi sóng. Phản ứng này sau đó được gia nhiệt lại đến 100°C trong vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc và được lọc qua celite (2,5g). celite này được rửa bằng EtOAc (2x10ml) và dung dịch thu được được cô trong chân không. Dung dịch này được hấp thụ trong MeOH/DMSO (1:1, 0,9ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu cam (21,6mg, 0,042mmol, 38,5%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+$ = 509.

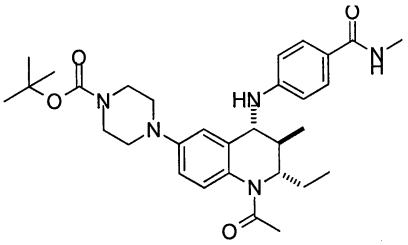
Chất trung gian 174: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2.Sau đó bổ sung rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 172, 46mg, 0,110mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Thêm vào đó 4-bromobenzonitril (40,2mg,

0,221mmol), natri tert-butoxit (21,23mg, 0,221mmol) và DavePhos (8,69mg, 0,022mmol) và sau đó sục N_2 vào huyền phù thu được trong ~5 phút. $Pd_2(dba)_3$ (20,22mg, 0,022mmol) được thêm vào và N_2 được sục vào hỗn hợp phản ứng trong ~5 phút nữa. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 100°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc và được lọc qua celite (2,5g). celite này được rửa bằng EtOAc (2x10ml) và dung dịch thu được được cô trong chân không. Dung dịch này được hấp thụ trong MeOH/DMSO (1:1, 0,9ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu cam (24mg, 0,046mmol, 42,0%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+ = 518$.

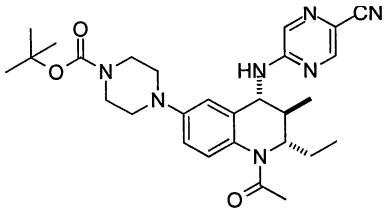
Chất trung gian 175: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 172, 46mg, 0,110mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml) sau đó được thêm vào. Thêm vào đó 4-bromo-N-metylbenzamit (0,047ml, 0,221mmol), natri tert-butoxit (21,23mg, 0,221mmol) và DavePhos (8,69mg, 0,022mmol) và sau đó sục N_2 vào huyền phù thu được trong ~5 phút. $Pd_2(dba)_3$ (20,22mg, 0,022mmol) được thêm vào và N_2 được sục vào hỗn hợp phản ứng trong ~5 phút nữa. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 100°C trong 30 phút trong vi sóng. Phản ứng này sau đó được gia nhiệt lại đến 100°C trong vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc và được lọc qua celite (2,5g). celite này được rửa bằng EtOAc (2x10ml) và dung dịch thu được được cô trong chân không. Dung dịch này được hấp thụ trong MeOH/DMSO (1:1, 0,9ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu cam (13mg, 0,024mmol, 21,42%).

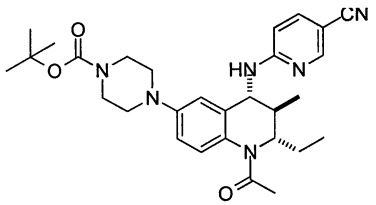
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,04 phút, $[MH]^+ = 550$.

Chất trung gian 176: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



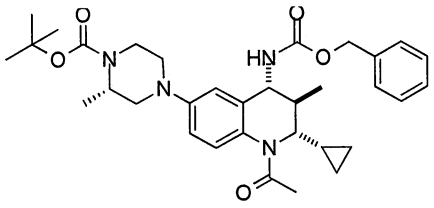
Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 172, 37mg, 0,089mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (1ml) sau đó được thêm vào. Thêm vào đó 5-clopyrazin-2-cacbonitril (24,79mg, 0,178mmol), và DIPEA (0,047ml, 0,266mmol) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua sợi bông cắm trực tiếp vào hai Lò LCMS và sau đó được tinh chế bằng 2xMDAP (Formic). Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu (26,6mg, 0,051mmol, 57,6%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 520$.

Chất trung gian 177: rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



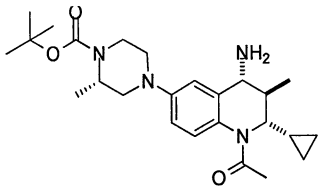
Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. Sau đó bổ sung rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 172, 37mg, 0,089mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (1ml). Thêm vào đó 6-flonicotinonitril (21,69mg, 0,178mmol), và DIPEA (0,047ml, 0,266mmol) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong vi sóng. Phản ứng này sau đó được gia nhiệt lại đến 150°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua sợi bông cắm trực tiếp vào hai Lò LCMS và sau đó được tinh chế bằng 2xMDAP (Formic). Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu (16,6mg, 0,032mmol, 36,0%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 519$.

Chất trung gian 178: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung (S)-tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (52,3mg, 0,261mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 99,5mg, 0,218mmol), natri tert-butoxit (41,8mg, 0,435mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,96mg, 10,88µmol) và DavePhos (8,56mg, 0,022mmol) trong môi trường nitơ vào bình được làm khô. Thêm vào đó 1,4-dioxan (2ml), và dung dịch được khuấy và được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút. Phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 25g, và được rửa giải trong etyl axetat từ 10% đến 50% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (48,4mg, 0,084mmol, 38,6%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,29 phút, $[MH]^+ = 577$.

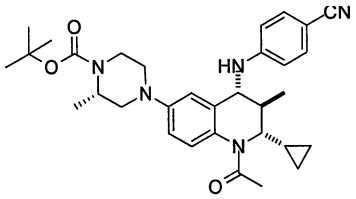
Chất trung gian 179: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung Pd/C 10% (35,7mg, 0,034mmol) vào bình tròn, được trút và làm đầy lại với nitơ. Thêm vào đó dung dịch chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 178, 48,4mg, 0,084mmol) trong etanol (3ml). Bình này được khuấy dưới dưới khí quyển hydro trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g với etanol, và dung môi rửa giải được thu gom. Dung dịch được rửa giải được làm bay hơi trong chân

không để thu được dầu màu xám nhạt, trong suốt (37,7mg, 0,085mmol). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 443$.

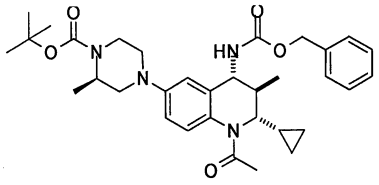
Chất trung gian 180: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung natri tert-butoxit (24,56mg, 0,256mmol), 4-bromobenzonitril (18,60mg, 0,102mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,60mg, 0,017mmol) và DavePhos (13,41mg, 0,034mmol) vào vật chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 179, 37,7mg, 0,085mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút, và sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong khi khuấy trong môi trường nitơ trong ~2 giờ, sau đó gia nhiệt ở 45°C trong ~64 giờ. Hỗn hợp này được lọc trên cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột nhanh silica loại 10g và được rửa giải sắc ký silica gel trong etyl axetat từ 0% đến 25% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu dính màu vàng (25,4mg, 0,021mmol, 24,68%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 544$.

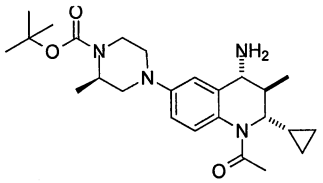
Chất trung gian 181: (R)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung (R)-tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (51,6mg, 0,258mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-

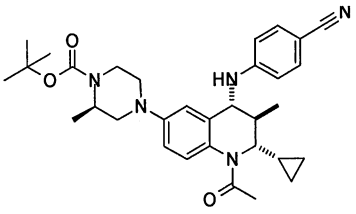
yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 13, 98,2mg, 0,215mmol), natri tert-butoxit (41,3mg, 0,429mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,83mg, 10,74µmol) và DavePhos (8,45mg, 0,021mmol) trong môi trường nitơ vào bình được làm khô. Thêm vào đó 1,4-dioxan (2ml), và dung dịch được khuấy và được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút. Phản ứng này được gia nhiệt đến 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 25g, và được rửa giải sắc ký silica gel trong etyl axetat từ 5% đến 40% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (22,9mg, 0,040mmol, 18,49%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,29 phút, $[MH]^+ = 577$.

Chất trung gian 182: (R)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



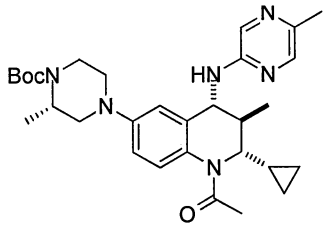
Bổ sung Pd/C 10% (16,90mg, 0,016mmol). Thêm vào đó dung dịch chứa (R)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 181, 22,9mg, 0,040mmol) trong etanol (1,2ml) vào bình tròn, được trút và làm đầy lại với nitơ. Bình này được khuấy dưới dưới khí quyển hydro trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g với etanol, và dung môi rửa giải được thu gom. Dung dịch được rửa giải được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu trong suốt màu xám nhạt (17,9mg, 0,040mmol). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,84 phút, $[M]^+ = 426$ (mất đi NH_2^-).

Chất trung gian 183: (R)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung 4-bromobenzonitril (8,83mg, 0,049mmol), DavePhos (6,37mg, 0,016mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7,41mg, 8,09µmol) và natri tert-butoxit (11,66mg, 0,121mmol) vào vật chứa (R)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 182, 17,9mg, 0,040mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút, và sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong khi khuấy trong môi trường nitơ trong ~2 giờ, và sau đó được gia nhiệt đến 90°C trong ~2 giờ trong khi khuấy trong môi trường nitơ, sau đó gia nhiệt ở 45°C trong ~64 giờ. Hỗn hợp này được lọc trên cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột nhanh silica loại 10g, và được rửa giải bằng sắc ký silica gel với etyl axetat từ 0% đến 30% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (9,1mg, 0,017mmol, 41,4%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 544$.

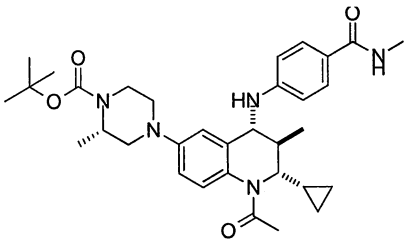
Chất trung gian 184: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 179, 37,7mg, 0,085mmol) trong 1,4-dioxan (2,5ml) vào lò vi sóng. Thêm vào đó 2-clo-5-metylpyrazin (21,90mg, 0,170mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,60mg, 0,017mmol), natri tert-butoxit (24,56mg, 0,256mmol) và DavePhos (13,41mg, 0,034mmol). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trên lò vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH:DMSO (1:1, 1ml) và

được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (5,7mg, 12,5%). LCMS Không có dữ liệu.

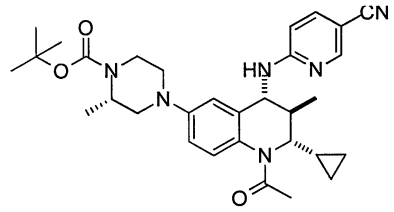
Chất trung gian 185: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 179, 40mg, 0,090mmol), DavePhos (14,23mg, 0,036mmol), 4-bromo-N-metylbenzamit (23,22mg, 0,108mmol), natri tert-butoxit (26,1mg, 0,271mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (16,55mg, 0,018mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Các chất rắn được hòa tan trong 1,4-dioxan (2ml), và hỗn hợp này được sục khí nitơ vào. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 90°C trong ~2 giờ. Thêm các phần của $Pd_2(dba)_3$ (0,2 đương lượng) và DavePhos (0,4 đương lượng) được thêm vào, và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc trên cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1:1, 1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (5,6mg, 11%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 576$.

Chất trung gian 186: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat

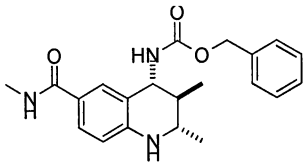


Bổ sung (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều

chế xem chất trung gian 179, 40mg, 0,090mmol) và 6-clonicotinonitril (25,04mg, 0,181mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (1ml) vào bình vi sóng. Thêm vào đó DIPEA (0,047ml, 0,271mmol). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trên lò vi sóng đến 150°C trong 30 phút. Thêm các phần của 6-clonicotinonitril (2 đương lượng) và DIPEA (3 đương lượng) được thêm vào, bình này được giải phóng và được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút. Bình này được giải phóng và được gia nhiệt đến 200°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào lò LCMS, và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (7,0mg, 12,8%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+ = 545$.

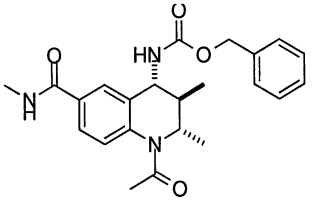
Chất trung gian 187: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung 4-amino-N-metylbenzamit (0,785g, 5,23mmol) vào dung dịch chứa axetaldehyt (0,292ml, 5,23mmol) trong DCM khan (10ml) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diphenyl hydro phosphat (0,131g, 0,523mmol) trong DCM khan (5ml) được thêm vào, tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 1g, 5,23mmol) trong DCM khan (5ml). Hỗn hợp này sau đó được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp này được phân tách giữa DCM 100ml và $NaHCO_3$ bão hòa 25ml. Các lớp nước và các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được xử lý bằng MeoH 30mlvà được lọc. Dịch lọc được đưa vào cột silica gel loại 100g mà sau đó được làm khô trong tủ sấy chân không ở 40°C. Cột khô này sau đó được rửa giải bằngMeOH từ 0 đến 8% trong DCM để thu được sản phẩm thô mong muốn, dưới dạng chất rắn màu trắng (1,15 g), mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+ = 368$.

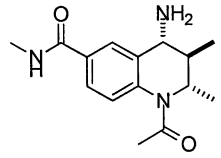
Chất trung gian 188: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung DIPEA (1,64ml, 9,39mmol) và axetyl clorua (0,245ml, 3,44mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 187, 1,15g, 3,13mmol), trong DCM (35ml) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm một phần của axetyl clorua (0,668ml, 9,39mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được phần cặn dưới dạng dầu màu nâu. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (cột loại 50g, rửa giải bằng MeOH từ 0 đến 10% trong DCM) để thu được sản phẩm mong muốn (688mg) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt.

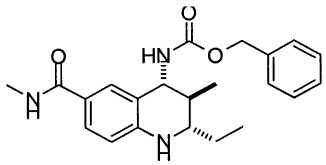
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 410$.

Chất trung gian 189: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



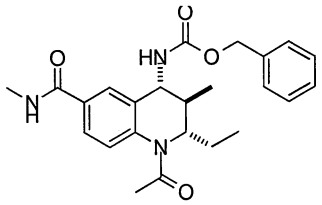
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế, xem chất trung gian 188, 688mg, 1,68mmol) trong etanol (30ml) được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Dung dịch được thu gom được được đi qua cột Pd/C 10% trên H-cube lần thứ hai (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. H-cube được xối sạch bằng EtOH 10ml, các dung dịch được thu gom được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách làm khô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (429mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,38phút, $[MH]^+ = 276$.

Chất trung gian 190: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-etyl-3-metyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung 4-amino-N-metylbenzamit (220mg, 1,464mmol) vào dung dịch chứa propionaldehyt (0,105ml, 1,464mmol) trong DCM khan (10ml), và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diphenyl hydro phosphat (36,6mg, 0,146mmol) trong DCM khan (5ml) sau đó được thêm vào, tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 280mg, 1,464mmol) trong DCM khan (5ml). Hỗn hợp phản ứng sau đó được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (10ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ (40ml) và sau đó bằng nước (40ml) và các lớp nước và các lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ được đi qua thủy tinh kị nước và sau đó được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (cột loại 25g, rửa giải bằng MeOH từ 0 đến 10% trong DCM) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (403mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00min, $[MH]^+ = 382$.

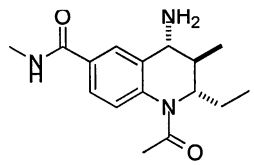
Chất trung gian 191: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung DIPEA (0,738ml, 4,23mmol) và axetyl clorua (0,225ml, 3,17mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-etyl-3-metyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 190, 403mg, 1,056mmol) trong DCM (15ml) và dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được phần cặn dưới dạng dầu màu nâu mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (cột loại 25g, rửa giải bằng MeOH từ 0 đến 10% trong DCM), tiếp theo là phép tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (cột loại 25g, rửa giải bằng EtOAC từ 80 đến 100% trong xyclohexan) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (317mg).

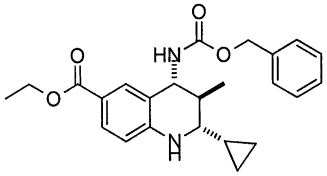
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,88min, $[MH]^+ = 424$.

Chất trung gian 192: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



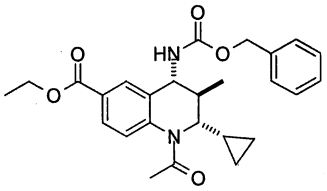
Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế, xem chất trung gian 191, 317mg, 0,749mmol) trong etanol (30ml) được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Dung dịch được thu gom được được đi qua cột Pd/C 10% trên H-cube lần thứ hai (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. H-cube được xối sạch bằng etanol 10ml, các dung dịch được thu gom được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách làm khô để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (194mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,43min, $[MH]^+ = 290$.

Chất trung gian 193: rac-(2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bổ sung etyl 4-aminobenzoat (691mg, 4,18mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (0,313ml, 4,18mmol) trong diclometan (DCM) khan (10ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Diphenyl hydro phosphat (105mg, 0,418mmol) trong diclometan (DCM) khan (5ml) được thêm vào và sau đó (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 800mg, 4,18mmol) trong diclometan (DCM) khan (5ml). Phản ứng này sau đó được khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (10ml) và được rửa bằng NaHCO3 (40ml) và sau đó bằng nước (40ml) và các lớp nước và các lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ được đi qua thủy tinh kị nước và sau đó được cô trong chân không để thu được 1,726g sản phẩm thô dưới dạng dầu màu cam. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 1,5g sản phẩm với một vài tạp chất. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (50g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 30%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 1,391g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+ = 409$.

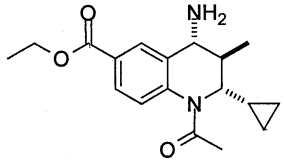
Chất trung gian 194: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bổ sung rac-(2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 193, 1,391g, 3,41mmol), DIPEA (1,784ml, 10,22mmol) và axetyl clorua (0,242ml, 3,41mmol) trong diclometan (DCM) (35ml) vào bình phản ứng. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Thêm một phần của axetyl clorua (0,242ml, 3,41mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 30 phút. Axetyl clorua (0,121ml, 1,703mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Axetyl clorua (0,121ml, 1,703mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Axetyl clorua (0,242ml, 3,41mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được 3,1g chất rắn thô màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (50g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 35%). Các phần này chủ yếu chứa sản phẩm tinh khiết được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 1,433g sản phẩm (1,368g, 3,04mmol, 89%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+ = 451$.

Chất trung gian 195: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Pd/C 10% (0,130g, 1,221mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 194, 1,1g, 2,442mmol) trong etanol (50ml), và phản ứng này được khuấy dưới dưới khí quyển hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (3x20ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được 798mg sản phẩm thô. Sản phẩm thô này được kết hợp với mẫu thô khác mà được tổng hợp như sau đây:

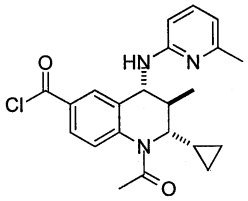
Pd/C 10% (0,1g, 0,940mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-

axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 192, 254mg, 0,564mmol) trong etanol (40ml), và phản ứng này được khuấy dưới dưới khí quyển hydro trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (3x20ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được 206mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

Các mẫu kết hợp được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 50%, tiếp theo là DCM/amoniac từ 0 đến 10%trong metanol (2M)). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 950mg sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng. Mẫu này được cho vào metanol và được tinh chế bằng SPE trên axit sulfonic (SCX) 50g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi metanol, amoniac/metanol 2M. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 747mg sản phẩm (747mg, 2,361mmol).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[M]^+ = 317$ (mất đi NH_2^-).

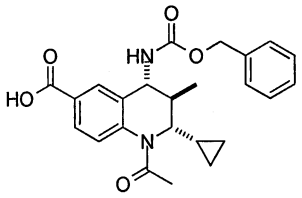
Chất trung gian 196: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonyl clorua



Axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 131, 91mg, 0,240mmol) được thêm vào bình phản ứng trong diclometan (DCM) (5ml) trong môi trường nitơ. Thionyl clorua (1ml, 13,70mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút và sau đó được cô trong chân không, để thu được 170mg sản phẩm. Sản phẩm này được hòa tan lại trong toluen (5ml) và dung môi được làm bay hơi (x2) để thu được 113mg sản phẩm (113mg, 84% tinh khiết). Sản phẩm này được dùng trực tiếp trong phản ứng tiếp theo.

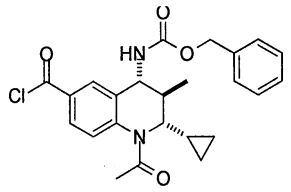
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 394$ (OMe khép).

Chất trung gian 197: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



Mẫu rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 194, 4,4907g, 4,68mmol) được hòa tan trong etanol (10ml). Bổ sung từ từ vào đó lithi hydroxit (0,224g, 9,37mmol), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 1 giờ. Sau khi khuấy qua đêm tiếp tục bổ sung 0,5 đương lượng lithi hydroxit (116mg) và hỗn hợp này được tiếp tục được khuấy trong ~1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với axit clohydric 2M, và được chiết bằng etyl axetat. Lớp nước này được rửa thêm 2 lần với etyl axetat, và các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không để thu được chất gôm màu vàng. Chất rắn này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột aminopropyl NH_2 SPE loại 50g mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được rửa giải bằng 3 thể tích cột chứa metanol, và sau đó sản phẩm được rửa giải với 3 thể tích cột chứa axit axetic 2M trong metanol. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng nhạt (2,6099g, 3,71mmol, 79%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 423$.

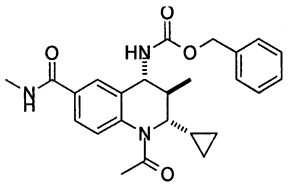
Chất trung gian 198: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(clocacbonyl)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 197, 2,604g, 6,16mmol) được thêm vào bình phản ứng trong diclometan (DCM) (30ml) trong môi trường nitơ. Thionyl clorua (2ml, 27,4mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 20 phút nữa và thionyl clorua (0,5ml, 6,85mmol) được thêm vào. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không để thu được 2,801g sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan lại trong DCM (30ml) và dung môi được làm bay hơi (x2) để thu được 2,75g sản phẩm. Sản phẩm này được dùng trực tiếp trong thí nghiệm tiếp theo.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+$ = 437 (OMe khép).

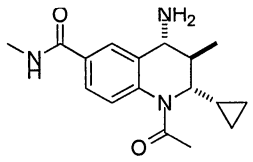
Chất trung gian 199: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Metylamin 2M trong THF (20ml, 40,0mmol) và DIPEA (12ml, 68,7mmol) được thêm vào bình phản ứng chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(clocacbonyl)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 198, 2,8g, 6,35mmol) và phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được 3,072g sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (100g, rửa giải bằng etyl axetat/DCM từ 0 đến 100% trên 15 thể tích cột). Các phần này chủ yếu chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (540mg). Các phần chứa sản phẩm và tạp chất chính được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm chưa tinh khiết. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (100g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 5%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (1,408g, 3,23mmol, 50,9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+$ = 436.

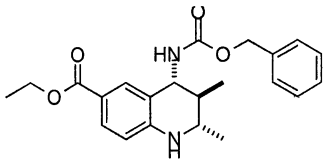
Chất trung gian 200: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Pd/C 10% (0,172g) được thêm vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(metylcarbamoyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 199, 1,408g, 3,23mmol) trong etanol (50ml), và phản ứng này được khuấy dưới dưới khí quyển hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (3x20ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được 1,204g sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng amoniac từ 0 đến 7% 2M trong metanol/DCM). Các

phần được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (847mg, 2,81mmol, 87%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,45 phút, $[M]^+ = 285$ (mất đi NH_2^-).

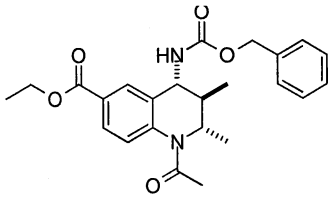
Chất trung gian 201: rac-(2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bổ sung axetaldehyt (0,7ml, 12,39mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-aminobenzoat (2,04g, 12,35mmol) trong DCM khan (24ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được làm lạnh đến 0°C và diphenyl hydro phosphat (0,309g, 1,235mmol) trong DCM khan (12ml) được thêm vào đó, tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 2,36g, 12,34mmol) trong DCM khan (12ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (30ml). Các dịch rửa hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (60ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Chất gôm được hòa tan trong DCM (10ml) mà được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 60% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được 4,2g chất rắn. Chất rắn này được hòa tan trong EtOAc nóng (10ml) và được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa thu được được lọc, được rửa bằng EtOAc (10ml) và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (1,46g, độ tinh khiết 56%).

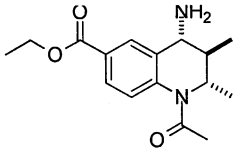
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+ = 383$.

Chất trung gian 202: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa rac-(2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 201, 1,46g, 3,82mmol) trong axetic anhydrua (10ml, 106mmol) được khuấy trong môi trường nitơ ở 140°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (20ml). Lớp hữu cơ được khuấy mạnh với nước NaOH 1M (20ml), được phân tách và quy trình này được lặp lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (20ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới chân không. Dầu này được hòa tan trong DCM (8ml), được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 80% trong xyclohexan trên 8 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng nhờ (1,39g, độ tinh khiết 75%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 425$.

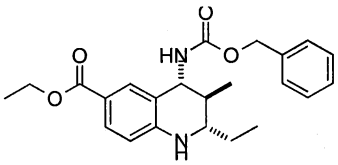
Chất trung gian 203: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 202, 1,39g, 3,27mmol) trong etanol (15ml) được thêm vào paladi 10% trọng lượng trên cacbon (140mg, 1,316mmol) và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bánh này được rửa bằng EtOH (80ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và chất gôm được hòa tan trong MeOH (5ml). Dung dịch này được đưa vào cột SCX-2 loại 25g MeOH đã được chuẩn bị trước. Cột này được rửa bằng MeOH (40ml), tiếp theo là amoniac 2M trong Dung dịch MeOH (40ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi dưới khí quyển và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (943mg, 3,25mmol, 99%, 87% độ tinh khiết).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,82 phút, $[M]^+ = 274$ (mất đi NH_2^-).

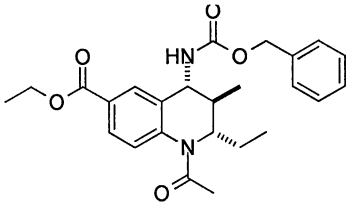
Chất trung gian 204: rac-(2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bổ sung propionaldehyt (0,91ml, 12,22mmol) vào dung dịch chứa etyl 4-aminobenzoat (2,02g, 12,23mmol) trong DCM khan (24ml) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được làm lạnh đến 0°C và thêm vào đó diphenyl hydro phosphat (0,306g, 1,223mmol) trong DCM khan (12ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 2,34g, 12,24mmol) trong DCM khan (12ml). Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (50ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (30ml). Các phần hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước (60ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Chất rắn được hòa tan trong EtOAc nóng (10ml) và dung dịch này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng. Phần kết tủa thu được được tách bằng phương pháp lọc chân không và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng (2,22g, 5,60mmol, 46%).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 397$.

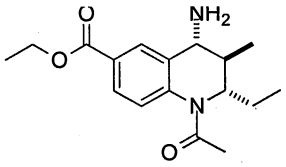
Chất trung gian 205: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa rac-(2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 204, 2,10g, 5,30mmol) trong axetic anhydrua (15ml, 159mmol) được khuấy trong môi trường nitơ ở 140°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (30ml). Lớp hữu cơ được khuấy mạnh với nước NaOH 1M (30ml), được phân tách và quy trình này được lặp lại. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (30ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới chân không. Dầu này được hòa tan trong DCM (8ml), được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 100% trong

xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng nhờ (2,33g, 5,31mmol, 100%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 439$.

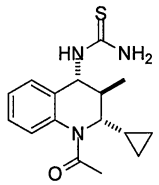
Chất trung gian 206: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bổ sung paladi 10% trọng lượng trên cacbon (233mg, 2,189mmol) vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 205, 2,33g, 5,31mmol) trong etanol (25ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bánh này được rửa bằng EtOH (80ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và chất gôm được hòa tan trong MeOH (5ml). Dung dịch này được đưa vào cột SCX-2 loại 25g MeOH đã được chuẩn bị trước. Cột này được rửa bằng MeOH (80ml), tiếp theo là amoniac 2M trong dung dịch MeOH (80ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi dưới khí quyển và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu màu vàng (1,62g, 5,32mmol, 100%).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,89 phút, $[M]^+ = 288$ (mất đi NH_2^-).

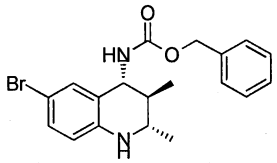
Chất trung gian 207: rac-1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)thiourea,



rac-1-((2S,3R,4RS)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 75mg, 0,307mmol) và benzoyl isothioxyanat (0,041ml, 0,307mmol) trong DCM (0,5ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan lại trong metanol (0,5ml), THF (0,5ml) và nước (0,5ml). Kali cacbonat (212mg, 1,535mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi

được làm bay hơi, phần cặn được phân tách giữa nước (10ml) và EtOAc (20ml) và lớp nước này được chiết bằng EtOAc (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi đến khi khô. Các lớp này được tinh chế bằng sắc ký silica (NH_3 0-7% 2M trong MeOH/DCM) để thu được sản phẩm (70mg) dưới dạng dầu trong. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 304$.

Chất trung gian 208: benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

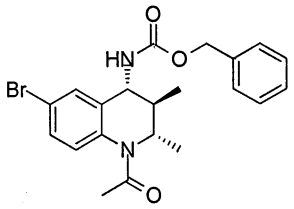


Dung dịch chứa 4-bromoanilin (3g, 17,44mmol) và axetaldehyt (1,468ml, 26,2mmol) trong DCM khô (110ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Các dung dịch chứa (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,101g, 0,174mmol) trong DCM khô (20ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 3,67g, 19,18mmol) trong DCM khô (20ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được gia tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ (100ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm thô. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 100g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 30%. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn để thu được sản phẩm. Sản phẩm này được hòa tan trong lượng EtOAc nóng ít nhất (~10ml) và được pha loãng bằng xyclohexan (70ml). Dung dịch này được làm nguội mát và được đặt trong tủ lạnh qua đêm. Các tinh thể màu trắng thu được được lọc rửa bằng EtOAc/xyclohexan 10% mát trước khi được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn tinh thể trắng (2,1g). Thực hiện phân tích bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với 0,1% isopropylamin) ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (3,1%) được rửa giải trong 6,4 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn (96,9% bằng UV) được rửa giải trong 8,1 phút. Quá trình

này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 94% ee.

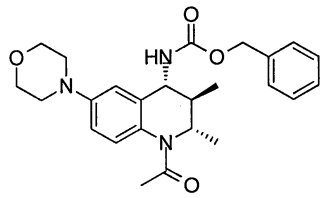
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,22 phút, $[MH]^+$ = 389, 391.

Chất trung gian 209: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



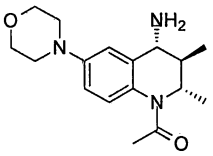
Dung dịch chứa benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 208, 2,0g, 5,14mmol) và pyridin (1,25ml, 15,4mmol) trong DCM (37ml) được xử lý bằng axetyl clorua (0,88ml, 12,3mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl (1M, 40ml), tiếp theo là $NaHCO_3$ bão hòa (chứa nước, 40ml) và lớp hữu cơ được phân tách sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (2,22g). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+$ = 431, 433.

Chất trung gian 210: benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



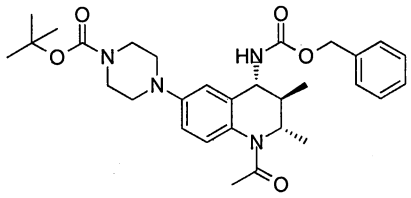
Dung dịch chứa DavePhos (0,091g, 0,232mmol), morpholin (0,404ml, 4,64mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 209, 1,00g, 2,32mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,212g, 0,232mmol) trong toluen (30ml) được xử lý bằng natri tert-butoxit (0,446g, 4,64mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ sau đó được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu được tạo huyền phù trong EtOAc sau đó được lọc qua Celite, mà được rửa bằng EtOAc sau đó các dịch rửa EtOAc kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký silica, rửa giải bằng gradien EtOAc từ 0 đến 100% trong xyclohexan để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm trong không màu (360mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+$ = 438.

Chất trung gian 211: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 170, 1,1g, 90% tinh khiết) và benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 210, 0,36g, độ tinh khiết 94% ee) trong etanol (70ml) được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) sau đó quay vòng lại trong máy trong tổng cộng 6 giờ. Dịch lọc thu được được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn vô định hình màu vàng nhạt (1,0g, độ tinh khiết 72%, ~25% ee). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,46 phút, $[MH]^+$ = 304.

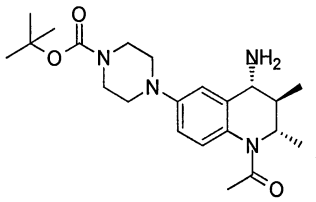
Các chất trung gian 212: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa DavePhos (9mg, 0,023mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,086ml, 0,464mmol), benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 209, 100mg, 0,232mmol, $Pd_2(dba)_3$ (21mg, 0,023mmol) và natri tert-butoxit (45mg, 0,468mmol) trong toluen (2ml) được gia nhiệt ở 110°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Dung dịch chứa DavePhos (0,091g, 0,23mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (0,86ml, 4,64mmol), benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (1g, 2,318mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (0,212g, 0,232mmol) trong toluen (30ml) được xử lý riêng bằng natri tert-butoxit (0,446g, 4,64mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 110°C trong 1 giờ sau đó được cô dưới áp suất giảm. Nguyên liệu được tạo huyền phù trong EtOAc, kết hợp với mẻ nguyên liệu nhỏ trước đó, và các mẻ kết hợp được lọc qua celite 10g mà được rửa bằng EtOAc. Các dịch rửa

EtOAc kết hợp được cô dưới áp suất giảm và chất thô được tinh chế bằng cột sắc ký silica, rửa giải bằng gradien từ 0 đến 100% để thu được sản phẩm (360mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 537$.

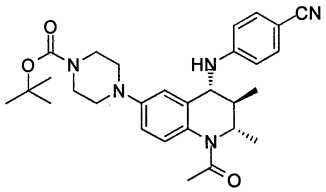
Chất trung gian 213: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 212, 360mg, 0,671mmol) trong etanol (14ml) được đi qua cột Pd/C loại 10% trên H-cube (nhiệt độ trong phòng, chế độ đầy H_2) sau đó quay vòng lại trong máy trong tổng cộng 8 giờ. Dịch lọc thu được được kết hợp với mẻ trước của tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (400mg), cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn vô định hình màu xám/ nâu nhạt (550mg, độ tinh khiết 80%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+ = 403$.

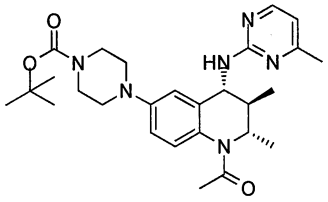
Chất trung gian 214: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng được nạp tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 69mg, 0,151mmol) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 4-bromobenzonitril (51mg, 0,280mmol), sau đó natri tert-butoxit (27mg, 0,281mmol), DavePhos (12mg, 0,030mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (26mg, 0,028mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong

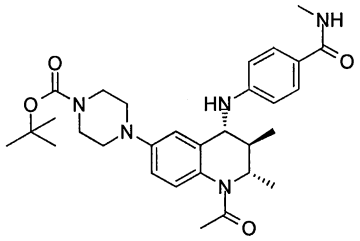
muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (22mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+ = 504$.

Chất trung gian 215: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng được nạp tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 69mg, 0,151mmol) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 2-bromo-4-metylpyrimidin (49mg, 0,283mmol), sau đó natri tert-butoxit (27mg, 0,281mmol), DavePhos (12mg, 0,030mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (26mg, 0,028mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (14mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,01 phút, $[MH]^+ = 495$.

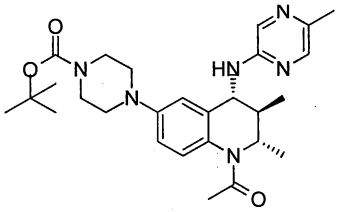
Chất trung gian 216: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng được nạp tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 69mg, 0,151mmol) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 4-bromo-N-metylbenzamit (61mg, 0,285mmol), sau đó natri tert-butoxit (27mg, 0,281mmol), DavePhos (12mg, 0,030mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (26mg, 0,028mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc

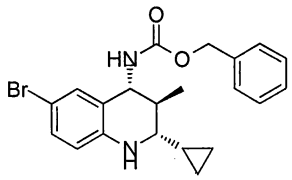
(10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (13mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+ = 536$.

Chất trung gian 217: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Lò vi sóng được nạp tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 69mg, 0,151mmol) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 2-clo-5-metylpyrazin (37mg, 0,288mmol), sau đó natri tert-butoxit (27mg, 0,281mmol), DavePhos (12mg, 0,030mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (26mg, 0,028mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (10mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 495$.

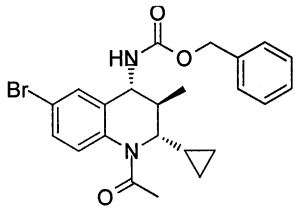
Chất trung gian 218: benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa 4-bromoanilin (3g, 17,44mmol) và xyclopropancarbaldehyt (1,303ml, 17,44mmol) trong DCM khô (60ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong bình phản ứng Lara quy mô lớn 250ml trong 90 phút và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Các dung dịch chứa (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,101g, 0,174mmol) trong DCM

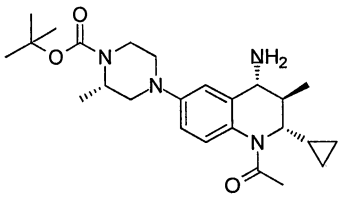
khô (20ml), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 3,67g, 19,18mmol) trong DCM khô (20ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 40 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gia tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng, được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ (150ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (2x100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế lại (được hòa tan trong ~50ml EtOAc hồi lưu, xyclohexan 50ml được bổ sung và làm mát, các tinh thể thu được sau đó được rửa bằng xyclohexan lạnh) để thu được sản phẩm (4,89g, 11,77mmol, 67,5%) dưới dạng các kim màu trắng. Phân tích bằng HPLC không đối xứng được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (<0,5% bằng UV) được rửa giải trong 6,5 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn (>99,5% bằng UV) được rửa giải trong 11,5 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 99% ee. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,32 phút, $[MH]^+$ = 415, 417.

Chất trung gian 219: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



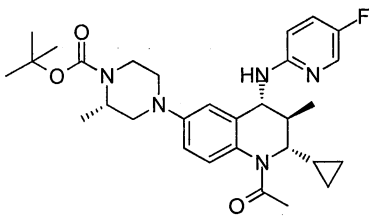
Dung dịch chứa benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 218, 4,8g, 11,56mmol) và pyridin (2,80ml, 34,7mmol) trong diclometan khan (DCM) (75ml) được xử lý bằng axetyl clorua (0,986ml, 13,87mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng Trong môi trường khí nitơ qua đêm. Phản ứng này không hoàn thành nên tiếp tục bổ sung axetyl clorua (0,986ml, 13,87mmol). Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách và được rửa bằng nước HCl 1M (75ml), tiếp theo là nước bão hòa $NaHCO_3$ (75ml) và nước muối (75ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng (5,2g). Chất rắn này đủ tinh khiết để sử dụng trong các bước tiếp theo. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+$ = 457, 459.

Chất trung gian 220: (S)-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



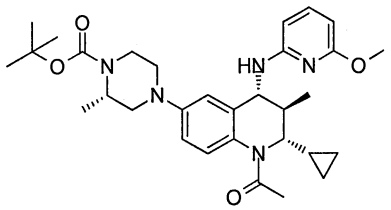
Bổ sung (S)-tert-butyl 2-metylpiperazin-1-carboxylat (0,531g, 2,65mmol), benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 219, 1,01g, 2,208mmol), natri tert-butoxit (0,424g, 4,42mmol), $Pd_2(dba)_3$ (115mg, 0,126mmol) và DavePhos (0,149g, 0,378mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Tất cả các chất rắn được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml), và hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được rửa qua cột celite loại 10g với etyl axetat và được cô trong chân không để thu được dầu màu cam. Phần cặn được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX-2 SPE loại 50g mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được rửa giải bằng metanol (180ml), và sau đó metanolic amoniac 2M (180ml). Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không. Phần cặn thô được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 50g, và được rửa giải bằng sắc ký silica gel với NH_3/MeOH 4-8% 2M trong diclometan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng (158,4mg, 0,358mmol, 16,21%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 443$.

Chất trung gian 221: (S)-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung DavePhos (40,0mg, 0,102mmol), (S)-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 220, 75mg, 0,169mmol), 2-bromo-5-flopyridin (35,8mg, 0,203mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,0mg, 0,034mmol) và natri tert-

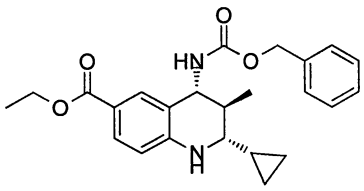
butoxit (48,9mg, 0,508mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Các chất phản ứng này được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml), và dung dịch này được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp này được tiếp tục được khuấy ở 45°C qua đêm. Thêm một phần của 2-bromo-5-flopyridin (1,2 đương lượng) được thêm vào, và hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong xấp xỉ 1 giờ. Thêm một phần của $Pd_2(dba)_3$ (0,2 đương lượng) và DavePhos (0,6 đương lượng) được thêm vào, và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong xấp xỉ 1 giờ. Thêm một phần của 2-bromo-5-flopyridin (1,0 đương lượng) được thêm vào và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 90°C trong ~30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat, và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan và được cho vào cột silica nhanh loại 25g, và được rửa giải bằng sắc ký silica gel bằng cách sử dụng etyl axetat từ 10 đến 30% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (33,6mg, 0,062mmol, 36,9%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+ = 538$.
Chất trung gian 222: (S)-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung DavePhos (40,0mg, 0,102mmol), (S)-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 220, 75mg, 0,169mmol), 2-bromo-6-metoxypyridin (0,025ml, 0,203mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,0mg, 0,034mmol) và natri tert-butoxit (48,9mg, 0,508mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Các chất phản ứng này được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml), và dung dịch này được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 90°C trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được lọc trên cột celite loại 2,5g, và được rửa bằng etyl axetat. Dung dịch này được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu tối. Phần cặn thô này được hòa tan trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 10g và được rửa giải sắc ký silica gel trong etyl axetat từ 0 đến 30% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (62,8mg, 0,114mmol, 67,4%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,32 phút, $[MH]^+$ = 550.

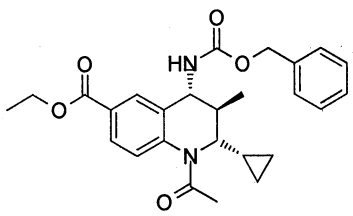
Chất trung gian 223: (2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bổ sung etyl 4-aminobenzoat (3g, 18,16mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (1,357ml, 18,16mmol) trong diclometan (DCM) khan (35,6ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được được làm lạnh đến 0°C. (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,105g, 0,182mmol) trong diclometan (DCM) khan (17,82ml) được thêm vào và tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 3,47g, 18,16mmol) trong diclometan (DCM) khan (17,82ml). Phản ứng này sau đó được khuấy ở 0°C trong 18 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa (60ml) và lớp nước này được chiết bằng DCM (3x60ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế lại từ EtOAc/xyclohexan để thu được sản phẩm (5,13g) dưới dạng tinh thể màu trắng. Phân tích bằng HPLC không đối xứng được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 30% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (<0,5%) được rửa giải trong 5,9 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn (>99,5% bằng UV) được rửa giải trong 11,8 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết >99% ee.

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,27 phút, $[MH]^+$ = 409.

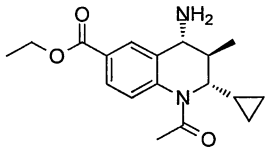
Chất trung gian 224: (2S,3S,4R)-etyl 1-axetyl- 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa (2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung

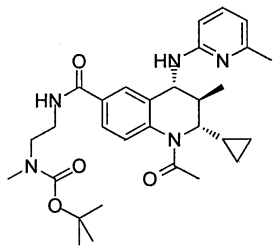
gian 223, 5,08g, 12,44mmol) và pyridin (3,02ml, 37,3mmol) trong diclometan (DCM) (100ml) được xử lý bằng axetyl clorua (1,061ml, 14,92mmol). Hỗn hợp được khuấy dưới N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Việc chuyển hóa không hoàn thành nên tiếp tục bổ sung axetyl clorua 300µL và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng nước HCl 1M (50ml), tiếp theo là nước bão hòa $NaHCO_3$ (50ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm (5,55g) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+ = 451$.

Chất trung gian 225: ((2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 224, 5,52g, 12,25mmol) trong etanol (245ml) được đi qua thiết bị hydrat hóa dòng chảy H-cube với Pd/C CatCart 10% trong chế độ đầy H_2 ở tốc độ 1 ml/phút. Dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm (3,945g, 11,85mmol, 97%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 300$.

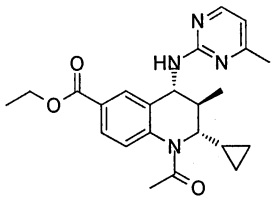
Chất trung gian 226: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



Bổ sung tert-butyl (2-aminoetyl)(metyl)carbamat (0,057ml, 0,316mmol) và DIPEA (0,184ml, 1,054mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 100mg, 0,264mmol) và HATU (120mg, 0,316mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa ete (25ml) và nước (50ml) và lớp nước được chiết bằng ete (3x25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa

bằng nước muối (10ml), được làm khô trên magie sulphat và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (132mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 536$.

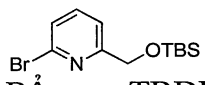
Chất trung gian 227: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin (12,96g, 101mmol), kali florua (7,99g, 137mmol), (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 29g, 92mmol), 18-crown-6 (12,11g, 45,8mmol) và DIPEA (27,2ml, 156mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (145ml) được thêm vào bình cầu và được gia nhiệt đến 140°C trong 22 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát và sau đó được phân tách giữa nước (300ml) và etyl axetat (300ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng etyl axetat (2x300ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (4x300ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô trong chân không. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 340g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu vàng nhạt (29g).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+ = 409$.

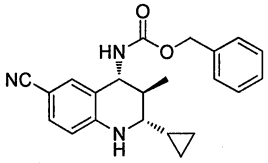
Chất trung gian 228: 2-bromo-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyridin



Bổ sung TBDMSCl (240mg, 1,596mmol) vào dung dịch chứa (6-bromopyridin-2-yl)metanol (250mg, 1,330mmol) và imidazol (362mg, 5,32mmol) trong DMF khan (1,2ml) và hỗn hợp này được khuấy trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp này được rửa giải bằng nước (10ml) và được chiết bằng ete (2 x 10ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước LiCl 10% (2 x 10ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào xyclohexan (4ml) và được tinh chế trên cột silica (50g) bằng cách sử dụng gradien DCM từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong

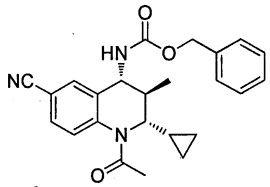
muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu di động không màu (349mg, 1,16mmol, 87%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,48 phút, $[MH]^+$ = 302/304.

Chất trung gian 229: benzyl ((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Xyclopropancarbaldehyt (4,74ml, 63,5mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa 4-aminobenzonitril (5g, 42,3mmol) trong diclometan khan (150ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm nguội mát trong bồn nước đá, (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (0,489g, 0,846mmol) và (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 8,90g, 46,6mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Huyền phù của phản ứng được lọc và chất rắn dạng kem thu được được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10,24g, 60%). Thực hiện phân tích bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 40% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh lớn (>99,5%) được rửa giải trong 4,7 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (<0,5% bằng UV) được rửa giải trong 10,0 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết >99% ee. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+$ = 362.

Chất trung gian 230: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

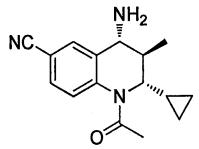


Bổ sung pyridin (6,87ml, 85mmol) vào huyền phù được khuấy chứa benzyl ((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 229, 10,24g, 28,3mmol) trong diclometan khan (200ml). Huyền phù của phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ và được làm nguội

mát trong bồn nước đá. Axetyl clorua (2,417ml, 34,0mmol) được thêm vào huyền phù của phản ứng. Huyền phù của phản ứng được khuấy qua đêm. Pyridin (2,291ml, 28,3mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát trong bồn nước đá và axetyl clorua (2,417ml, 34,0mmol) được thêm vào. Huyền phù của phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để không khuấy trong môi trường nitơ qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 2M (một lần), nước (một lần) và natri hydro cacbonat (một lần). Lớp hữu cơ được làm khô, được cô trong chân không, được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica SNAP (340g) Biotage và được rửa giải bằng xyclohexan / etyl axetat (12%-50%). Các phần chính xác được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (8,7g, 69%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 404$.

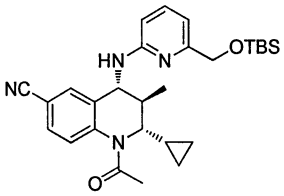
Chất trung gian 231: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 230, 13,96g, 34,6mmol) được hấp thụ trong 1M TBAF trong THF (173ml, 173mmol) và được khuấy ở 65°C dưới N_2 trong 2,5 giờ. Phản ứng này được cô và sau đó được phân tách giữa nước $NaHCO_3$ bão hòa (100ml) và DCM (100ml). Lớp nước này được chiết bằng DCM (100ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (100ml) và sau đó đi qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Phần chất thô được hòa tan trong lượng MeOH ít nhất và được chia thành 3 lượng bằng nhau. Mỗi lượng được đưa vào SCX cột (70g) mà đã được chuẩn bị trước với MeOH (70ml). Các cột này được rửa bằng MeOH (100ml) và NH_3 2M trong MeOH (100ml). Các dịch rửa amoniac của hai lần chạy đầu được kết hợp và được cô trong chân không để thu được mẻ 1 của hợp chất nêu ở đề mục này (5,1g, 55%). Dịch rửa ammoniac của lần chạy thứ ba chưa tinh khiết nên nó được cô trong chân không và quy trình SCX được lặp lại để thu được mẻ 2 của hợp chất nêu ở đề mục này (1,6g, 17%).

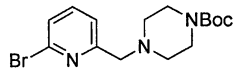
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[M-NH_2]^+ = 253$.

Chất trung gian 232: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Hỗn hợp gồm (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 150mg, 0,557mmol), natri tert-butoxit (107mg, 1,114mmol), $Pd(QPhos)_2$ (24mg, 0,016mmol) và 2-bromo-6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyridin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 228, 253mg, 0,835mmol) trong toluen khan (1ml) được trút và được thanh lọc với nitơ (x3) và được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g và cột này sau đó được rửa bằng EtOAc (25ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và chất gôm được hòa tan trong DCM (1ml). Dung dịch này được cho vào cột silica (50g) và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng nhờ (186mg, 0,379mmol, 68%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,24 phút, $[MH]^+ = 491$.

Chất trung gian 233: tert-butyl 4-((6-bromopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat

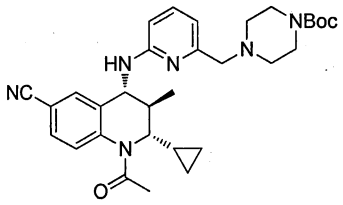


Bổ sung natri triaxetoxyborohydrua (256mg, 1,210mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl piperazin-1-carboxylat (225mg, 1,210mmol) và 6-bromopicolinaldehyt (150mg, 0,806mmol) trong diclometan (5ml) được khuấy trong 45 phút. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Tiếp tục bổ sung tert-butyl piperazin-1-carboxylat (150mg, 0,806mmol) hỗn hợp này và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó natri triaxetoxyborohydrua (171mg, 0,806mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Do phản ứng không cho thấy sự tiến triển nào, một ít axit axetic (4,62µL, 0,081mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được chất gôm màu trắng (661mg). Sản phẩm thô thu được được làm ngừng lại bằng $NaHCO_3$

bão hòa. Pha chứa nước được chiết bằng DCM (x3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được lọc qua thủy tinh kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất gôm màu vàng (399,8mg). Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica bằng cách sử dụng Biotage Isolera. Sản phẩm được cho vào cột silica SNAP (50g) và được rửa giải bằng EtOAc từ 5 đến 25% trong xyclohexan trên 20 thể tích cột. Các phần liên quan được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm không màu (139,4mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+$ = 356/358.

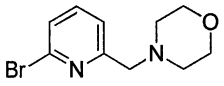
Chất trung gian 234: tert-butyl 4-((6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



Bổ sung (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 50,5mg, 0,187mmol), tert-butyl 4-((6-bromopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 233, 62,2mg, 0,175mmol), Pd_2dba_3 (24,1mg, 0,026mmol), natri tert-butoxit (39,3mg, 0,409mmol) và phối tử QPhos (17mg, 0,024mmol) trong toluen (3ml) vào trong bình RB 50ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C, trong môi trường nitơ, qua đêm. Tiếp tục bổ sung Pd_2dba_3 (17,17mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (9,01mg, 0,094mmol) và phối tử QPhos (13,36mg, 0,019mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới các điều kiện tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được để qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite và được phân tách giữa nước và EtOAc. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc qua thủy tinh kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu cam (161,3mg). Sản phẩm thô thu được được tinh chế bằng sắc ký silica bằng cách sử dụng Biotage Isolera. Sản phẩm được cho vào trên cột silica SNAP (25g) và được rửa giải bằng NH_3 từ 1 đến 5% 2M trong MeOH trong DCM trên 20 thể tích cột. Các phần liên quan được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu

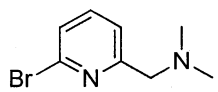
được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu vàng (88,8mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,88 phút, $[MH]^+$ = 546.

Chất trung gian 235: 4-((6-bromopyridin-2-yl)metyl)morpholin



Dung dịch chứa 6-bromopicolinaldehyt (2,9368g, 15,79mmol) và morpholin (1,376ml, 15,79mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF) (30ml) trong môi trường nitơ được nạp natri triaxetoxyborohydrua (5,3635g, 25,3mmol) và được khuấy trong 2 giờ ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (10ml) và nước natri bicacbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô bằng cách đi qua qua thủy tinh kị nước, và sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được đưa vào cột silica (100g) mà được rửa giải bằng Hex/EtOAc (0-100%, chạy 80 phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được dầu trong, mà vẫn chứa các tạp chất bằng NMR. Trong bình tách biệt, dung dịch chứa 6-bromopicolinaldehyt (2,9967g, 16,11mmol) và morpholin (1,400ml, 16,07mmol) trong 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF) (50ml) trong môi trường nitơ được nạp natri triaxetoxyborohydrua (4,6139g, 21,77mmol) và được khuấy trong 14 giờ ở 20°C. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng etyl axetat (10ml) và nước natri bicacbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được làm khô bằng cách đi qua qua thủy tinh kị nước, sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được tinh chế trên cột silica (100 g), rửa giải bằng Hex/EtOAc (từ 0 đến 100%, chạy 60 phút). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được dầu từ dầu trong. Cả hai phản ứng rõ ràng này được kết hợp và được đi qua cột aminopropyl SPE mà được rửa giải bằng MeOH 70ml. Dung dịch này được cô trong chân không và được để khô dưới chân không cao trong 30 phút, để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu trong (3,9456g). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,33 phút, $[MH]^+$ = 257/259.

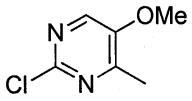
Chất trung gian 236: 1-(6-bromopyridin-2-yl)-N,N-dimetylmetanamin



Dung dịch chứa dimetylamin hydroclorua (477mg, 5,85mmol) và 6-bromopicolinaldehyt (439mg, 2,360mmol) trong diclometan (10ml) được khuấy trong 2 giờ trên rây phân tử hoạt tính. Natri triaxetoxyborohydrua (750mg, 3,54mmol) sau đó được thêm vào và hỗn

hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~18 giờ. Hỗn hợp này được cô trong chân không để thu được chất gôm màu vàng/ trắng (1,0647g). Sản phẩm thô thu được được làm ngừng lại bằng $NaHCO_3$ bão hòa. Pha chứa nước được chiết bằng DCM (x3). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được lọc qua thủy tinh kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu vàng (328mg) mà được dùng thô trong phản ứng tiếp theo. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,34 phút, $[MH]^+$ = 215/217.

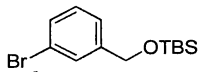
Chất trung gian 237: 2-clo-5-metoxy-4-metylpyrimidin



Bổ sung ferric axetylaxetonat (0,197g, 0,559mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5-metoxypyrimidin (1g, 5,59mmol) trong tetrahydrofuran (32,2ml) / N-metyl-2-pyrolidon (2,424ml) và hỗn hợp này được được làm lạnh đến 0°C trong môi trường nitơ. Sau đó bổ sung vào từng giọt metylmagie bromua (2,62ml, 8,38mmol, 3,2M trong MeTHF). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trong môi trường nitơ ở 0°C. Phản ứng này được làm dừng bằng dung dịch nước NH_4Cl bão hòa (10ml) và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dietyl ete được thêm vào, các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng dietyl ete (4 x 15ml). Các lớp chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được dầu màu cam. Sản phẩm thô được cho vào diclometan (3ml) và được tinh chế trên cột silica (25g) bằng cách sử dụng gradien xyclohexan/AcOEt từ 0 đến 30% trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (475mg, 3,00mmol, 54%).

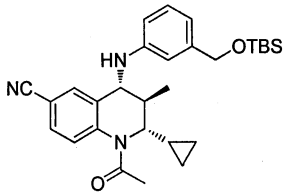
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,64 phút, $[MH]^+$ = 159.

Chất trung gian 238: ((3-bromobenzyl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan

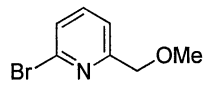


Bổ sung TBDMSCl (484mg, 3,21mmol) vào dung dịch chứa (3-bromophenyl)metanol (0,321ml, 2,67mmol) và imidazol (728mg, 10,69mmol) trong N,N-dimetylformamit khan (5ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước (50ml) và được chiết bằng ete (2 x 50ml). Các phần chiết hữu cơ sau đó được kết hợp và được rửa bằng LiCl (2 x 20ml). Các phần chiết được làm khô trên

thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm ((3-bromobenzyl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan (236,9mg, 0,786mmol, 29%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,63 phút, Không $[MH]^+$ nào được theo dõi.
Chất trung gian 239: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



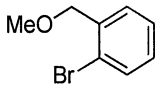
Bổ sung natri tert-butoxit (107mg, 1,114mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 100mg, 0,371mmol), ((3-bromobenzyl)oxy)(tert-butyl)dimetylsilan (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 238, 179mg, 0,594mmol), DavePhos (29,2mg, 0,074mmol) và Pd_2dba_3 (34,0mg, 0,037mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) và hỗn hợp phản ứng được khử khí. Phản ứng này sau đó được bức xạ đến 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g và được rửa bằng EtOAc. Tiếp đó, dịch lọc được cô. Mẫu này được cho vào diclometan đến cột silica (10g) và được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng etyl axetat-xyclohexan từ 0 đến 40% trên 15 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (66,1mg, 0,135mmol, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,51 phút, $[MH]^+ = 490$.
Chất trung gian 240: 2-bromo-6-(metoxymetyl)pyridin



(6-Bromopyridin-2-yl)metanol (400mg, 2,127mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (5ml) và được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Natri hydrua (128mg, 3,19mmol, huyền phù trong dầu khoáng 60%) sau đó được thêm vào, sủi bọt xảy ra và phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 10 phút. Metyl iodua (0,266ml, 4,25mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong hơn 1 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng EtOAc (x2).

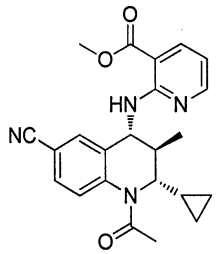
Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 10%, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica (25g) và sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%. Một đỉnh chính được rửa giải và phần thích hợp được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (335mg, 1,658mmol, 78%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+$ = 202/204.

Chất trung gian 241: 1-bromo-2-(metoxymetyl)benzen



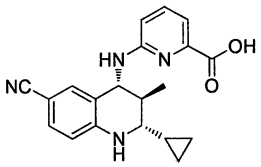
Dung dịch chứa (2-bromophenyl)metanol (1g, 5,35mmol) trong N,N-dimetylformamit (7,5ml) được được làm lạnh đến 0°C và NaH (0,321g, 8,02mmol, 60% huyền phù trong dầu khoáng) được thêm nhỏ giọt trong 10 phút. MeI (1,672ml, 26,7mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm ngừng lại bằng amoni clorua (40ml) và được chiết bằng EtOAc (2 x 75ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng LiCl 10% (40ml). Các phần chiết được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (1,0386g, 5,17mmol, 97%) dưới dạng chất lỏng màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MNa]^+$ = 224.

Chất trung gian 242: metyl 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinat



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 200mg, 0,743mmol), metyl 2-flonicotinat (0,192ml, 1,485mmol) và Et_3N (0,207ml, 1,485mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (4ml) được khuấy trong bình đóng trong vi sóng ở 200°C trong 75 phút. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (70mg, 0,173mmol, 23%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+$ = 405.

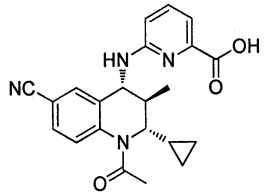
Chất trung gian 243: axit 6-(((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinic



Bổ sung (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 1,29g, 4,79mmol), và natri tert-butoxit (1,841g, 19,16mmol) vào bình phản ứng trong toluen (20ml). Dung dịch này được khử khí bằng N_2 và được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (0,439g, 0,479mmol), Q-Phos (0,341g, 0,479mmol) và etyl 6-bromopicolinat (1,137ml, 7,18mmol). Dung dịch được khuấy và được gia nhiệt đến 60°C trong 16 giờ dưới N_2. LCMS cho thấy phản ứng đã tiến triển để tạo thành axit deaxetyl hóa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được pha loãng bằng nước / nước NaOH (50 : 50, 250ml). Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (2x200ml) và các lớp được phân tách. Lớp nước này được axit hóa với nước HCl 2M (150ml), và được chiết bằng metanol 10% trong DCM (3x100ml). Các lớp được tách và các lớp hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua thủy tinh kị nước trước khi được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (2,116g) dưới dạng chất rắn màu trắng/cam. Sản phẩm này được hấp thụ trong metanol và được tinh chế bằng SPE trên cột -NH_2 (20 g), bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi (metanol, tiếp theo là HCl 2M trong dioxan). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hai mẻ của sản phẩm: mẻ 1: chất rắn màu nâu/ cam (331mg). Mẻ 2: chứa sản phẩm với các tạp chất chính (1,5g) dưới dạng chất rắn màu đỏ. Mẻ 2 được hấp thụ trong metanol được tinh chế bằng SPE trên cột -NH_2 (70 g), bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi (metanol, tiếp theo là axit axetic 2M trong metanol). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu/ cam (1,218g).

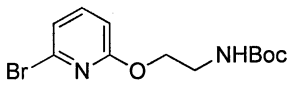
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 349$.

Chất trung gian 244: axit 6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinic



Axit 6-(((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 243, 1,161g, 3,33mmol) được thêm vào lò phản ứng, trong diclometan (50ml). Phản ứng này được được làm lạnh đến 0°C. Axetyl clorua (0,948ml, 13,33mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2. Axetyl clorua (0,948ml, 13,33mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp tục bổ sung axetyl clorua (1,185ml, 16,66mmol) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Tiếp tục bổ sung axetyl clorua (0,5ml, 7,03mmol) và phản ứng này được khuấy ở 39°C trong 2 giờ. Phản ứng này sau đó được khuấy ở 40°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không sau đó được hấp thụ lại trong DCM: toluen (1:3, 150ml) và được cô trong chân không (x4) để thu được sản phẩm mong muốn (930mg) dưới dạng chất rắn màu trắng/ nâu. Sản phẩm được dùng thô trong phản ứng tiếp theo. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 391$.

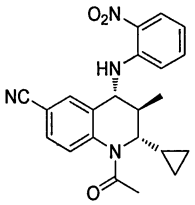
Chất trung gian 245: tert-butyl (2-((6-bromopyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamat



Dung dịch chứa tert-butyl (2-hydroxyetyl)carbamat (0,327ml, 2,111mmol) trong THF khan (10ml) trong môi trường nitơ được làm nguội mát trong bể nước đá và natri hydrua 60% trong dầu khoáng (211mg, 5,28mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 5 phút, bồn nước đá được loại bỏ và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 30 phút, trước khi dung dịch chứa 2,6-dibromopyridin (500mg, 2,111mmol, có sẵn trên thị trường từ, ví dụ, Sigma-Aldrich) trong THF khan (5ml) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước (10ml) và được chiết bằng EtOAc (3 x 10ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Phần cặn được cho vào DCM (4ml) và được tinh chế trên cột silica (50g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 50% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp, dung môi được loại bỏ trong chân không và dầu này được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn tinh thể trắng (120mg, 0,378mmol, 18%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 317/319$.

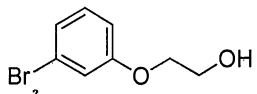
Chất trung gian 246: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-nitrophenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Dung dịch chứa 1-flo-2-nitrobenzen (0,078ml, 0,743mmol), (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 200mg, 0,743mmol) và DIPEA (0,220ml, 1,262mmol) trong dimetyl sulfoxit (1ml) được thêm vào bình và được gia nhiệt đến 160°C trong vi sóng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (20ml) và Et_2O (20ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được chiết lại bằng nước (2x20ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (25g) mà được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 60%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (216mg, 0,553mmol, 75%).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,19 phút, $[M-H]^-$ = 389.

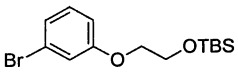
Chất trung gian 247: 2-(3-bromophenoxy)etanol



Bổ sung 2-bromoetanol (1,632ml, 23,12mmol) vào hỗn hợp gồm 3-bromophenol (2,0g, 11,56mmol) và xesi cacbonat (4,71g, 14,45mmol) trong DMF khan (5ml) và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 20 giờ. Thêm 2-bromoetanol (1,632ml, 23,12mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc. Dịch lọc được rửa giải bằng EtOAc (20ml) và được rửa lần lượt bằng nước Na_2CO_3 10% (20ml) và nước (20ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu này được cho vào DCM (8ml) và được tinh chế trên cột silica (100g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu

không màu (1,10g, 5,07mmol, 44%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, không có $[MH]^+$ được theo dõi.

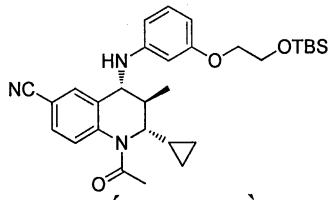
Chất trung gian 248: (2-(3-bromophenoxy)etoxy)(tert-butyl)dimetylsilan



Bổ sung TBDMSCl (0,917g, 6,08mmol) vào dung dịch chứa 2-(3-bromophenoxy)etanol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 247, 1,10g, 5,07mmol) và imidazol (0,690g, 10,14mmol) trong DCM (8ml) và hỗn hợp này được khuấy trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc rửa bằng nước (10ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ trong chân không. Dầu này được cho vào DCM (4ml) và được tinh chế trên cột silica (50g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 25% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,37g, 4,13mmol, 82%).

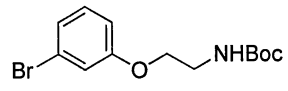
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,60 phút, không có $[MH]^+$ được theo dõi.

Chất trung gian 249: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 232 từ (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 197mg, 0,731mmol) và (2-(3-bromophenoxy)etoxy)(tert-butyl)dimetylsilan (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 248, 363mg, 1,097mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu hồng nhạt (235mg, 0,452mmol, 62%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,48 phút, $[MH]^+$ = 520.

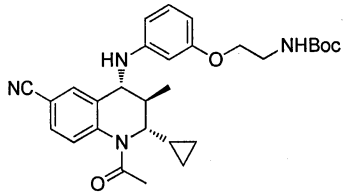
Chất trung gian 250: tert-butyl (2-(3-bromophenoxy)etyl)carbamat



Bổ sung Tert-butyl (2-bromoetyl)carbamat (2,6g, 11,60mmol) vào hỗn hợp gồm 3-bromophenol (1,0g, 5,78mmol), kali cacbonat (2,4g, 17,37mmol) và kali iodua (1,0g, 6,02mmol) trong DMF khan (8ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ trong 16 giờ ở 60°C. Phản ứng này được lọc qua Celite, dịch lọc được pha loãng bằng EtOAc (20ml) và được rửa lần lượt bằng NaOH (10ml, 0,5 M) và nước (2x10ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Dầu thu được được cho vào DCM (5ml) và được tinh chế trên cột silica (50g) bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 50% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng dầu không màu (1,69g, 5,34mmol, 92%).

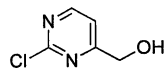
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+$ = 316/318.

Chất trung gian 251: tert-butyl (2-(3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenoxy)etyl)carbamat



Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 232 từ (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 197mg, 0,731mmol) và tert-butyl (2-(3-bromophenoxy)etyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 250, 347mg, 1,097mmol) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu hồng nhạt (123mg, 0,244mmol, 33%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+$ = 505.

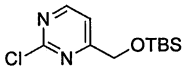
Chất trung gian 252: (2-clopyrimidin-4-yl)metanol



Metyl 2-clopyrimidin-4-carboxylat (300mg, 1,738mmol) được hấp thụ trong diclometan (5ml) và được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Sau đó thêm nhỏ giọt diisobutylaluminium hydrua (3,48ml, 3,48mmol, 1M trong THF) và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong hơn 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng nước axit xitric 10% và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng này sau đó được chiết bằng EtOAc (x2), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm

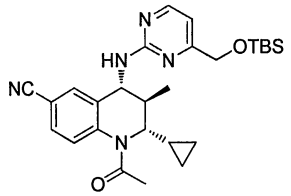
khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành sản phẩm rắn màu vàng (138mg, 0,955mmol, 55%). Sản phẩm này được dùng thô (độ tinh khiết ~33%) trong phản ứng tiếp theo. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,39 phút, $[MH]^+ = 145$.

Chất trung gian 253: 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-clopyrimidin



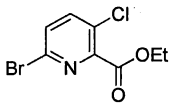
(2-Clopyrimidin-4-yl)metanol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 252, 135mg, 0,934mmol) và imidazol (127mg, 1,868mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (5ml) và được xử lý bằng TBDMSCl (141mg, 0,934mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng DCM (x2), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 10%, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký silica nhanh bằng cách sử dụng cột silica (10g) và rửa giải bằng: DCM:xyclohexan từ 0 đến 50%. Một đỉnh rộng được rửa giải và các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (63mg, 0,243mmol, 26%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,38 phút, $[MH]^+ = 259$.

Chất trung gian 254: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



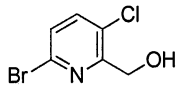
Hợp chất nêu ở đề mục này được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 239 từ (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 50mg, 0,186mmol) và 4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-clopyrimidin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 253, 57,7mg, 0,223mmol) để thu được sản phẩm (30mg, 0,061mmol, 33%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,42 phút, $[MH]^+ = 492$.

Chất trung gian 255: etyl 6-bromo-3-clopicolinat



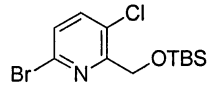
Axit 6-bromo-3-clopicolinic (560mg, 2,368mmol) được hấp thụ trong etanol (5ml) và được xử lý bằng axit sulfuric (0,126ml, 2,368mmol) và được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được rửa giải qua NH_2 (5g) SPE cột, được rửa bằng MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (600mg, 2,268mmol, 96%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+$ = 264/266.

Chất trung gian 256: (6-bromo-3-clopyridin-2-yl)metanol



Etyl 6-bromo-3-clopicolinat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 255, 690mg, 2,61mmol) được hấp thụ trong diclometan (5ml) và được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Sau đó thêm nhỏ giọt diisobutylaluminium hydrua (5,22ml, 5,22mmol, 1M trong THF) và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong khi khuấy trong hơn 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng diisobutylaluminium hydrua (185mg, 1,304mmol, 1M trong THF) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ và sau đó để ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Phản ứng này được xử lý bằng axit xitric 10% (chứa nước) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng này được chiết bằng EtOAc (x2), các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu màu xanh. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng cột Si (10g) rửa giải bằng: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Một đỉnh chính được rửa giải, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (376mg, 1,690mmol, 65%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+$ = 222/224.

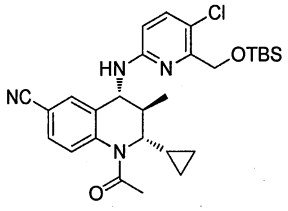
Chất trung gian 257: 6-bromo-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-clopyridin



(6-Bromo-3-clopyridin-2-yl)metanol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 256, 376mg, 1,690mmol) và imidazol (230mg, 3,38mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (20ml) và được xử lý bằng TBDMSCl (280mg, 1,859mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng DCM (x2) các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 10%, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu không màu. Dầu này

được tinh chế bằng sắc ký nhanh (10g), rửa giải bằng DCM:xyclohexan từ 0 đến 25%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (435mg, 1,292mmol, 76%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,58 phút, $[MH]^+$ = 336/338.

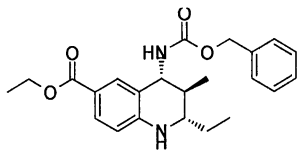
Chất trung gian 258: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (23,80mg, 0,026mmol), natri tert-butoxit (74,9mg, 0,780mmol) và DavePhos (20,46mg, 0,052mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 70mg, 0,260mmol) và 6-bromo-2-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-3-clopyridin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 257, 140mg, 0,416mmol) trong 1,4-dioxan (2,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được bức xạ trong lò vi sóng đến 120°C trong 30 phút. Phản ứng này được lọc qua cột celite loại 2,5g và được rửa bằng EtOAc. Mẫu này được cô và sau đó được cho vào diclometan và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SP4 silica (Si, 25g) bằng cách sử dụng etyl axetat-xyclohexan từ 10 đến 65% trên 15 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (59,7mg, 0,114mmol, 44%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,54 phút, $[MH]^+$ = 525.

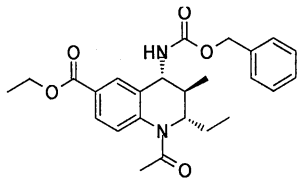
Chất trung gian 259: (2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Etyl 4-aminobenzoat (5,2g, 31,5mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (300ml) trong môi trường nitơ. Propionaldehyt (3,41ml, 47,2mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút. Phản ứng này được làm nguội mát trong bồn nước đá và bổ sung từng phần (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 6,62g, 34,6mmol) trong DCM (100ml), tiếp theo là

(S)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,545g, 0,944mmol, 0,182g, 0,315mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong bồn nước đá. Sau 90 phút phản ứng này được rửa giải bằng DCM (200ml) và được rửa bằng $NaHCO_3$ bão hòa (500ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô với Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (12,8g). Sản phẩm này được hấp thụ trong lượng EtOAc tối thiểu nóng và sau đó bổ sung xyclohexan cho đến khi kết tủa xảy ra. Một lượng lớn chất rắn nhanh chóng được tạo thành. Hỗn hợp này được gia nhiệt lại cho đến khi dung dịch trong formed (bổ sung thêm EtOAc) sau đó được để cho nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó để trong bồn nước đá. Phần kết tủa thu được được thu gom bằng phương pháp lọc, được rửa bằng xyclohexan (~100ml) và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được sản phẩm (10,503g, 25,2mmol, 80%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích bằng HPLC không đối xứng được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (<0,5%) được rửa giải trong 6,3 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn >99,5% bằng UV) được rửa giải trong 9,2 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết >99%. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,22 phút, $[MH]^+ = 397$.

Chất trung gian 260: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat

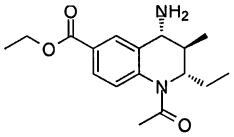


Thêm nhỏ giọt dung dịch chứa (2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem Intermeidate 259, 9,2g, 23,20mmol) và pyridin (5,63ml, 69,6mmol) trong diclometan (DCM) khan (800ml) được làm nguội mát trong bồn nước đá trong môi trường nitơ, sau đó được xử lý bằng axetyl clorua (1,980ml, 27,8mmol) trong hơn 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách và được rửa bằng HCl 1M (500ml), nước (500ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (500ml), được làm khô

và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (10,2g, 23,26mmol, 100%) dưới dạng chất rắn không màu.

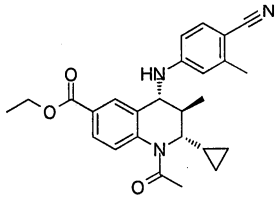
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,17 phút, $[M-NH_2]^+ = 439$.

Chất trung gian 261: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



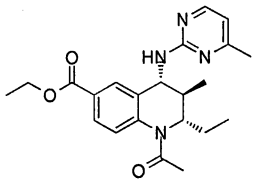
Bình hình nón được nạp (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 260, 10g, 22,80mmol), etanol (100ml) và paladi trên cacbon (0,243g, 2,280mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro trong ~5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa giải bằng etanol (2 x 50ml). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (6,918g, 22,73mmol, 100%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[M-NH_2]^+ = 288$.

Chất trung gian 262: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-((4-xyano-3-metylphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 162mg, 0,512mmol), 4-bromo-2-metylbenzonitril (181mg, 0,922mmol), $Pd_2(dba)_3$ (47mg, 0,051mmol), Q-Phos (38mg, 0,053mmol) và Cs_2CO_3 (334mg, 1,024mmol) được kết hợp trong toluen khô (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và sau đó được gia nhiệt ở 80°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Phản ứng được làm dừng và được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được ~403mg phần cặn thô màu cam. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 50% qua 330ml để thu được sản phẩm (208mg, 0,482mmol, 94%) dưới dạng dầu màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+ = 432$.

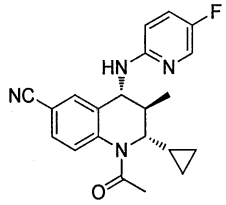
Chất trung gian 263: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin (950mg, 7,39mmol) và kali florua (644mg, 11,09mmol) và 18-crown-6 (977mg, 3,70mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (14ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 160°C trong 60 phút. Tiếp tục gia nhiệt trong 30 phút nữa ở 160°C. (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 261, 750mg, 2,464mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (3ml) và DIPEA (2,152ml, 12,32mmol) được thêm vào và lò được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng Et_2O (100ml), nước (100ml) được thêm vào và các lớp được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O (2x60ml) và các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được chiết lại bằng nước (2 x 60ml). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu-cam. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (100g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 25% đến 100%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới bọt màu vàng (504mg, 1,271mmol, 52%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+ = 397$.

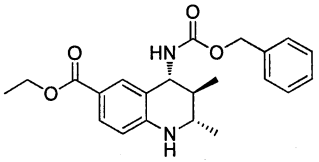
Chất trung gian 264: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Bình cầu đáy tròn được nạp (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 150mg, 0,557mmol), 2-bromo-5-flopyridin (147mg, 0,835mmol), natri tert-butoxit (123mg, 1,281mmol), toluen (4ml) và $Pd(QPhos)_2$ (85mg, 0,056mmol). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được khuấy ở 50°C trong 3 giờ, hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien

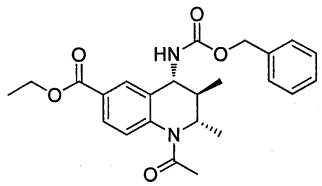
xyclohexan/etyl axetat (9%-35%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu đỏ (188mg, 83%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH]^+$ = 365.

Chất trung gian 265: (2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Etyl 4-aminobenzoat (15,6g, 94mmol) và axetaldehyt (8,00ml, 142mmol) được hấp thụ trong DCM (300ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 19,86g, 104mmol) và 2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,545g, 0,944mmol), phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được rửa giải bằng DCM (300ml), được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (600ml), thu được nhũ tương dày đặc, mà từ đó lớp hữu cơ được phân tách sau khi chờ nửa giờ. Phần nhũ tương chứa nước còn lại được chiết bằng DCM (200ml), sau đó được pha loãng bằng nước muối bão hòa (300ml) và chiết lại bằng DCM (200ml). Hỗn hợp này được để qua đêm, mang lại lớp hữu cơ trong và việc nạp nhũ tương vào khối chất rắn màu trắng trong lớp nước. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn không màu. Sản phẩm thô được tinh chế lại từ EtOAc (300ml)/xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (23,3g, 60,9mmol, 65%) dưới dạng chất rắn không màu. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,20 phút, $[MH]^+$ = 383.

Chất trung gian 266: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat

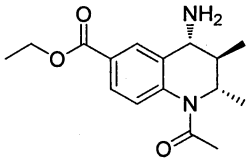


Dung dịch chứa (2S,3S,4R)-etyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 265, 29,5g, 77mmol) và pyridin (18,72ml, 231mmol) trong DCM khan (800ml) được làm

nguội mát trong bồn nước đá trong môi trường nitơ, sau đó được xử lý bằng axetyl clorua (6,58ml, 93mmol) được thêm nhỏ giọt trong hơn 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 1 giờ, sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách và được rửa bằng HCl 1M (500ml), nước (500ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (500ml), được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (33,5g).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 425$.

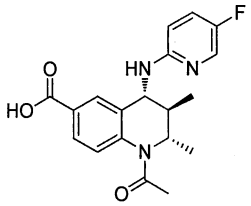
Chất trung gian 267: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Nạp (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 266, 9,98g, 23,51mmol), etanol (100ml) và paladi trên cacbon (0,250g, 2,351mmol) vào bình hình nón. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro trong ~5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa giải bằng etanol (2x50ml). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (6,85g, 23,59mmol, 100%) dưới dạng dầu màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[M-NH_2]^+ = 274$.

Chất trung gian 268: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic

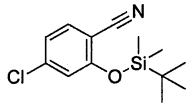


(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 267, 718mg, 2,473mmol), 2-bromo-5-flopyridin (653mg, 3,71mmol), $Pd_2(dba)_3$ (226mg, 0,247mmol), DavePhos(195mg, 0,495mmol) và natri tert-butoxit (713mg, 7,42mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan khô (20ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới N_2 ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 3,5 giờ. LiOH (118mg, 4,95mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong nước (4ml) và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục gia nhiệt ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được

làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được lọc qua celite (10g). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được chất rắn thô màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng MDAP (TFA) để thu được sản phẩm màu vàng.

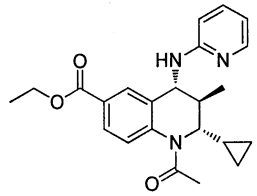
LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+$ = 358.

Chất trung gian 269: 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-4-clobenzonitril



4-bromo-2-hydroxybenzonitril (500mg, 2,53mmol) và imidazol (344mg, 5,05mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (DMF) (20ml) và được xử lý bằng TBDMSCl (419mg, 2,78mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng DCM (x2) các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 10%, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu không màu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien DCM:xyclohexan từ 0 đến 25% để thu được sản phẩm (248mg, 0,794mmol, 32%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,52 phút, $[MH]^+$ = Không thấy khối ion nào.

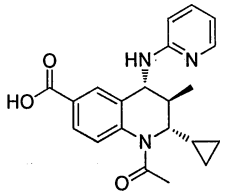
Chất trung gian 270: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Trong bình RB được thêm vào (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 157,4mg, 0,497mmol), 2-bromopyridin (0,071ml, 0,746mmol), natri tert-butoxit (107,5mg, 1,119mmol) và $Pd(QPhos)_2$ (76,6mg, 0,050mmol) trong toluen (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 5,5 giờ. $Pd(QPhos)_2$ (38,0mg, 0,025mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 50°C trong 20 giờ. $Pd(QPhos)_2$ (38,0mg, 0,025mmol) được thêm vào và phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và EtOAc. Pha chứa nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc qua cột kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp

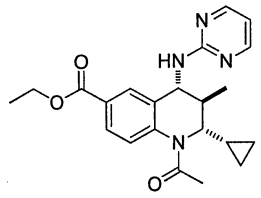
suất giảm để thu được chất gôm màu đỏ. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien NH_3 từ 0 đến 3% 2M trong MeOH để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu đỏ (206mg, 0,420mmol, 84%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 394$.

Chất trung gian 271: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem Intermedate 270, 206,7mg, 0,525mmol) và lithi hydroxit monohydrat (110mg, 2,63mmol) được hòa tan trong tetrahydrofuran (THF) (3ml) và nước (3,00ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước và được rửa bằng EtOAc. Lớp nước này sau đó được axit hóa với HCl 1M (độ pH=1) và được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua cột kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu đỏ (22mg, 0,061mmol, 12%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 366$.

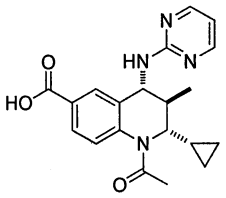
Chất trung gian 272: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 200mg, 0,632mmol), 2-flopyrimidin (124mg, 1,264mmol) và DIPEA (0,442ml, 2,53mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (3ml) được khuấy trong bình đóng trong điều kiện chiếu vi sóng ở 180°C trong 1,5 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng nước và được rửa bằng DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (142mg, 0,360mmol, 57%).

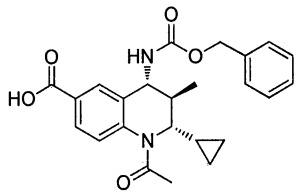
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+$ = 395.

Chất trung gian 273: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



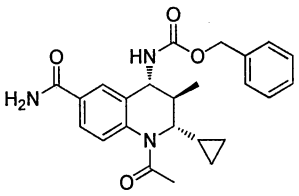
Dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 264, 140mg, 0,355mmol) và LiOH (25,5mg, 1,065mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1ml) và nước (1,000ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng HCl 0,5M (3ml) và được rửa bằng DCM (3x5ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước để thu được sản phẩm (110mg, 0,300mmol, 85%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+$ = 367.

Chất trung gian 274: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



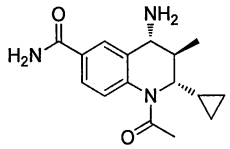
(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 224, 3g, 6,66mmol) và lithi hydroxit (0,797g, 33,3mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (20ml):nước (20ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Phản ứng này được cô để loại bỏ THF và được axit hóa thành pH2 với HCl 2N. Chất kết tủa màu trắng được tạo thành mà được loại bỏ bằng phương pháp lọc và được làm khô để thu được sản phẩm (2,765g, 6,54mmol, 98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+$ = 423.

Chất trung gian 275: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-carbamoyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



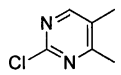
Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 274, 2,76g, 6,53mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (50ml) và được xử lý bằng thionyl clorua (2,384ml, 32,7mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được cô và được tạo hỗn hợp đẳng phí với toluen (x2) để thu được chất gôm màu cam, chất gôm này được hấp thụ trong axetonitril (40ml) và được xử lý bằng DIPEA (3,42ml, 19,60mmol), tiếp theo là amoniac 0,88 (0,126ml, 6,53mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100% để thu được sản phẩm (2,012g, 4,77mmol, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 422$.

Chất trung gian 276: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-carbamoyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 275, 2,02g, 4,79mmol) trong etanol (100ml) được đi qua thiết bị hydrat hóa dòng chảy H-cube với Pd/C CatCart 10% trong chế độ đầy H_2 ở tốc độ 1 ml/phút. Dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm (1,2g, 4,18mmol, 87%) dưới dạng bọt/dầu màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[M-NH_2]^+ = 271$.

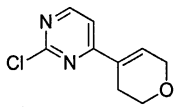
Chất trung gian 277: 2-clo-4,5-dimetylpyrimidin



Bổ sung ferric axetylaxetonat (0,217g, 0,613mmol) vào dung dịch chứa 2,4-diclo-5-metylpyrimidin (0,769ml, 6,13mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (34,6ml)/N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2,61ml) và hỗn hợp này được được làm lạnh đến 0°C trong môi trường nitơ. Sau đó thêm nhỏ giọt metylmagie bromua (3,2 M trong Me-THF) (2,88ml, 9,20mmol). Hỗn hợp được khuấy trong 30 phút trong môi trường nitơ ở 0°C. Phản ứng

này sau đó được làm ngừng lại bằng dung dịch nước NH_4CI bão hòa (10ml). Dietyl ete được thêm vào (10ml) và các lớp được tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng dietyl ete. Các lớp chiết hữu cơ kết hợp được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng xyclohexan/EtOAc từ 0 đến 30% để thu được sản phẩm (575mg, 4,03mmol, 66%) dưới dạng chất lỏng trong. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,64 phút, $[MH]^+ = 143$.

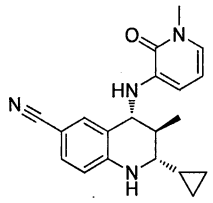
Chất trung gian 278: 2-clo-4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin



Bình cầu đáy tròn được nạp paladi axetat (111mg, 0,493mmol) , 2-(dixyclohexylphosphino)biphenyl (173mg, 0,493mmol), 2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (1036mg, 4,93mmol), 2,4-diclopyrimidin (735mg, 4,93mmol), kali florua (860mg, 14,80mmol) và tetrahydrofuran (THF) (15ml). Dung dịch được khuấy ở 70°C Trong môi trường khí nitơ trong 24 giờ. Dung dịch bão hòa chứa $NaHCO_3$ (10ml) được thêm vào hỗn hợp này mà sau đó được chiết bằng dietyl ete (2x15ml) Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không. Mẫu này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng gradien etyl axetat-xyclohexan từ 10 đến 50%để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (212,7mg, 22%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+ = 197$.

Chất trung gian 279: (2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril

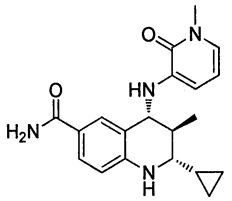


Bình cầu đáy tròn được nạp (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 200mg, 0,743mmol), 3-bromo-1-metylpyridin-2(1H)-on (209mg, 1,114mmol), natri tert-butoxit (164mg, 1,708mmol), $Pd_2(dba)_3$ (68,0mg, 0,074mmol), QPhos (52,8mg, 0,074mmol) và toluen (4ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và được khuấy trong môi trường nitơ trong 4 giờ 20 phút. Bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (68,0mg, 0,074mmol), natri tert-

butoxit (164mg, 1,708mmol) và QPhos (52,8mg, 0,074mmol) vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong môi trường nitơ trong 2 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng xyclohexan/ etyl axetat (12%-50%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (124mg, 90%) dưới dạng chất rắn dạng kem.

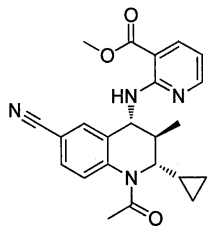
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 335$.

Chất trung gian 280: (2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Kali cacbonat (102mg, 0,742mmol) và dimetyl sulfoxit (DMSO) (4ml) được thêm vào (2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 279, 124mg, 0,371mmol) trong bình hydro peroxit đáy tròn (0,319ml, 3,71mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hydro peroxit (0,319ml, 3,71mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng, được rửa giải bằng DCM và bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng DCM/metanol (1,9%-7,6%) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu xanh (15mg, 77%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 353$.

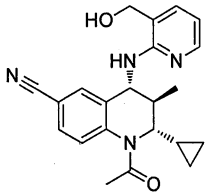
Chất trung gian 281: metyl 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinat



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 2g, 7,43mmol), metyl 2-flonicotinat (1,850ml, 14,85mmol) và NEt_3 (2,070ml, 14,85mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (9,41ml) được khuấy trong bình đóng trong điều kiện

chiếu vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng dung dịch nước NaOH 0,5M (30ml) và được rửa bằng DCM (3x30ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được phần thô. Phần thô này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến70% trong DCM để thu được sản phẩm (950mg, 2,349mmol, 32%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+ = 405$.

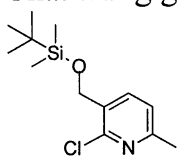
Chất trung gian 282: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Dung dịch chứa metyl 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 281, 400mg, 0,989mmol), canxi clorua (220mg, 1,978mmol) và $NaBH_4$ (748mg, 19,78mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (5ml) và etanol (2,5ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được rửa giữa etyl axetat và nước. Tiếp tục rửa lớp hữu cơ bằng nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Phần thô được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (89mg, 0,236mmol, 24%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+ = 377$.

Chất trung gian 283: 3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-clo-6-metylpyridin

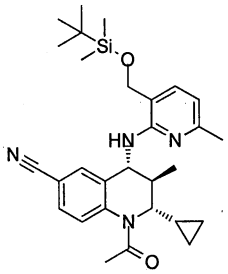


(2-clo-6-metylpyridin-3-yl)metanol (500mg, 3,17mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5ml) và được xử lý bằng imidazol (432mg, 6,35mmol) và TBDMSCl (478mg, 3,17mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng TBDMSCl (239mg, 1,586mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng DCM (x2) các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 10%, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột, rửa giải: DCM:xyclohexan từ 0 đến 50%, một đỉnh rộng được

rửa giải, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (754mg, 2,77mmol, 87%) dưới dạng dầu không màu.

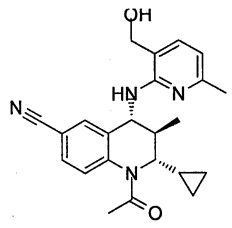
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,53 phút, $[MH]^+ = 272$.

Chất trung gian 284: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 100mg, 0,371mmol), 3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-2-clo-6-metylpyridin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 283, 121mg, 0,446mmol), natri tert-butoxit (107mg, 1,114mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34,0mg, 0,037mmol), DavePhos (29,2mg, 0,074mmol) và 1,4-dioxan (2ml) được đặt trong lò vi sóng và được bức xạ trong lò vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Phản ứng này được lọc qua Celite, được rửa bằng EtOAc, dung môi rửa giải được cô thành chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột, rửa giải: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%, một đỉnh chính được rửa giải và các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (33mg, 0,065mmol, 18%) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,31 phút, $[MH]^+ = 505$.

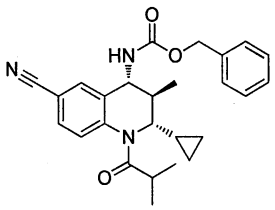
Chất trung gian 285: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-6-metylpyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 284, 53mg, 0,105mmol) được hấp thụ trong TBAF/THF 1M (1ml, 1,00mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột, rửa giải:

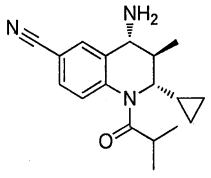
NH_3/MeOH:DCM từ 0 đến 10% 2M, một đỉnh chính được rửa giải, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (75mg, 0,192mmol) dưới dạng chất rắn màu nâu. Chất rắn này không tinh khiết nhưng được giữ như vậy trong bước tiếp theo. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,67 phút, $[MH]^+ = 391$.

Chất trung gian 286: benzyl ((2S,3R,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung isobutyryl clorua (0,087ml, 0,830mmol) vào huyền phù của benzyl ((2S,3S,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 229, 200mg, 0,553mmol) và DIPEA (0,145ml, 0,830mmol) trong diclometan (DCM) (5ml), và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Thêm một phần của isobutyryl clorua (0,087ml, 0,830mmol) trong diclometan (DCM) (5ml) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Thêm isobutyryl clorua (0,580ml, 5,53mmol) và axetonitril (5,00ml) được thêm vào và phản ứng này được gia nhiệt đến 50°C trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa $NaHCO_3$ và DCM. Lớp hữu cơ được loại bỏ và lớp nước này được chiết lại bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước, được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Mẫu này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien etyl axetat-xyclohexan từ 5 đến 25% để thu được sản phẩm (92,1mg, 0,213mmol, 39%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+ = 432$.

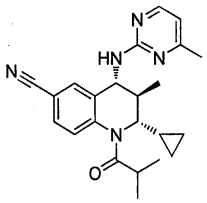
Chất trung gian 287: (2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,640ml, 0,640mmol) vào dung dịch chứa benzyl ((2S,3R,4R)-6-xyano-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 286, 92mg, 0,213mmol) trong

tetrahydrofuran (THF) (1,36ml), và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở 60°C trong 26 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và sau đó được phân tách giữa HCl 1M và DCM và lớp nước này được chiết lại bằng DCM. Lớp nước này được bazơ hóa bằng $NaHCO_3$ và được chiết bằng DCM hai lần. Hai lớp hữu cơ này được kết hợp và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien etyl axetat-xyclohexan từ 20 đến 100% để thu được sản phẩm (38,9mg, 0,131mmol, 61%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 298$.

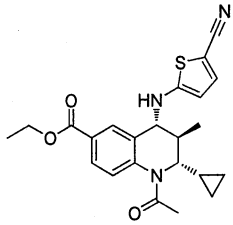
Chất trung gian 288: (2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Bổ sung 18-crown-6 (17,20mg, 0,065mmol), kali florua (11,34mg, 0,195mmol) và DIPEA (0,039ml, 0,221mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 287, 38,7mg, 0,130mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (3ml) và phản ứng này được bức xạ đến 140°C trong 6 giờ. Thêm một phần của 2-clo-4-metylpyrimidin (18,40mg, 0,143mmol), 18-crown-6 (17,20mg, 0,065mmol), kali florua (11,34mg, 0,195mmol) và DIPEA (0,039ml, 0,221mmol) được thêm vào và phản ứng này được bức xạ đến 160°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước và được chiết hai lần với EtOAc. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối, được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien Metanol-DCM từ 0 đến 20%. Tiếp tục tinh chế phần cặn này bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (5mg, 0,013mmol, 10%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 390$.

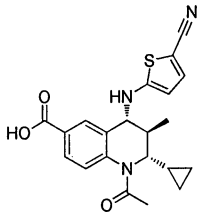
Chất trung gian 289: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-((5-xyanothiophen-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Hỗn hợp gồm (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 303mg, 0,957mmol), 5-bromothiophen-2-cacbonitril (150mg, 0,798mmol), xesi cacbonat (520mg, 1,595mmol), Pd-PEPPSI-IPent (43,4mg, 0,064mmol) trong 1,2-dimetoxyetan (DME) (10ml) được đặt trong bình vi sóng. Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được hòa tan trong etyl axetat (10ml) và được rửa qua cột celite (10g). Dịch rửa được làm bay hơi và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31,9mg, 9%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+ = 424$.

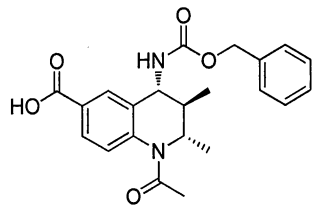
Chất trung gian 290: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanothiophen-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



Dung dịch chứa lithi hydroxit (9,02mg, 0,377mmol) trong nước (1,0ml) được thêm vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-((5-xyanothiophen-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 289, 31,9mg, 0,075mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình cầu đáy tròn kín trong 5 giờ. HCl (0,5M) (0,753ml, 0,377mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng, tiếp theo là nước (5ml). Hỗn hợp này được chiết bằng MeOH/DCM 10% (3x5ml), lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (21,1mg, 71%) dưới dạng dầu màu xanh.

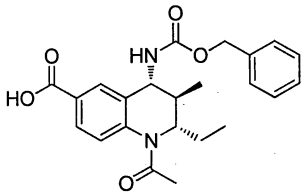
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 396$.

Chất trung gian 291: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



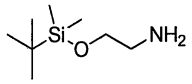
(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 266, 2g, 4,71mmol) và lithi hydroxit (0,564g, 23,56mmol) được hấp thụ trong THF (20ml):nước (20ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được axit hóa thành pH2 với HCl 2N, chất kết tủa màu trắng được tạo thành mà được loại bỏ bằng phương pháp lọc và được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (1,851g, 4,67mmol, 99%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 397$.

Chất trung gian 292: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 260, 2g, 4,56mmol) và lithi hydroxit (0,546g, 22,80mmol) được hấp thụ trong THF (20ml):Nước (20ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được axit hóa thành pH2 với HCl 2N và được chiết thành EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (1,89g, 4,6mmol) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+ = 411$.

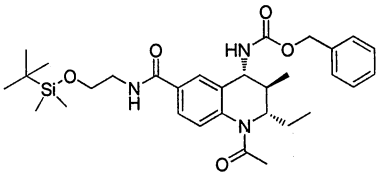
Chất trung gian 293: 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etanamin



Bổ sung TBDMSCl (5,68g, 37,7mmol) vào dung dịch được khuấy chứa etanolamin (1,980ml, 32,7mmol), DMAP (0,040g, 0,327mmol) và trietylamin (6,85ml, 49,1mmol) trong DCM (50ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được làm ngừng lại bằng nước NH_4Cl và được chiết bằng DCM, lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (3,607g, 20,57mmol, 63%) dưới dạng dầu màu vàng.

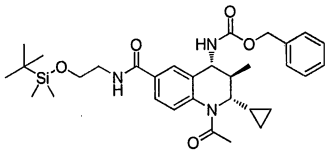
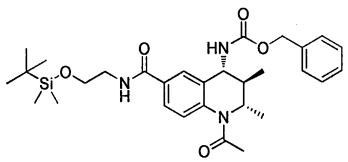
LCMS (2 phút Formic): Không được quan sát.

Chất trung gian 294: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-((2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)carbamoyl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

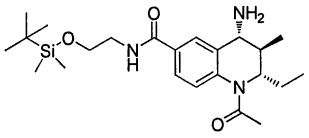


Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 292, 1,89g, 4,60mmol) được hấp thụ trong DCM (50ml) và được xử lý bằng thionyl clorua (1,680ml, 23,02mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được cô và làm thành hỗn hợp đẳng phí toluen (x2) để thu được chất gôm màu cam, chất gôm này được hấp thụ trong axetonitril (40ml) và được xử lý bằng DIPEA (2,413ml, 13,81mmol), tiếp theo là 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etanamin (1,050g, 5,99mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng cột Si loại 25g rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (2,383g, 4,20mmol, 91%) dưới dạng chất rắn màu vàng.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,30 phút, $[MH]^+$ = 568.

Các chất trung gian sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 294 bằng cách sử dụng thionyl clorua để kết hợp chất trung gian 274 (2-cPr) hoặc 291 (2-Me) với chất trung gian 293.

Chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
295	benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-((2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)carbamoyl)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat		944	79	580	1,32 (2 phút Formic)
296	benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-((2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)carbamoyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat		2057	80	554	1,27 (2 phút Formic)

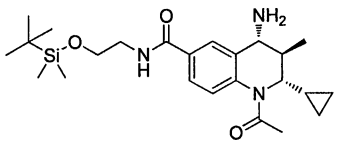
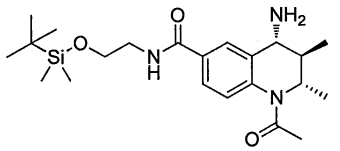
Chất trung gian 297: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



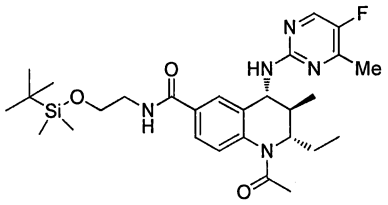
Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-((2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)carbamoyl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 294, 2,383g, 4,20mmol) được hấp thụ trong etanol (30ml) và được xử lý bằng Pd/C 10% (200mg, 1,879mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển hydro

trong 16 giờ, phản ứng này được lọc qua Celite, cô và được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (1,350g, 3,11mmol, 96%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 434$.

Các chất trung gian sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 297 bằng cách sử dụng Pd/C10% – H_2 để loại bỏ nhóm bảo vệ chất trung gian 295 (2-cPr) hoặc 296 (2-Me).

Chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
298	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		685	94	446	0,89 (2 phút Formic)
299	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		1126	95	420	0,86 (2 phút Formic)

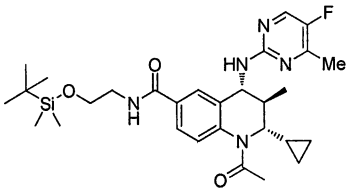
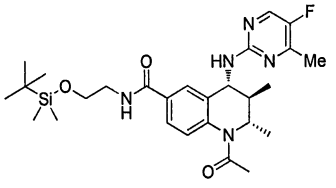
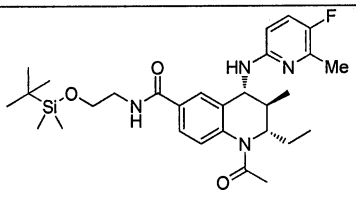
Chất trung gian 300: (2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

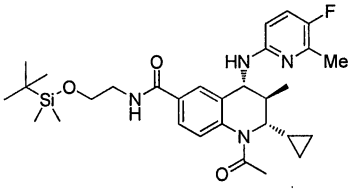
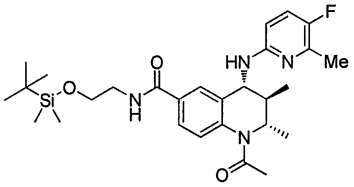
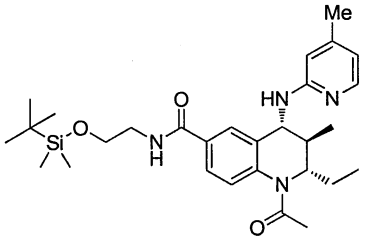


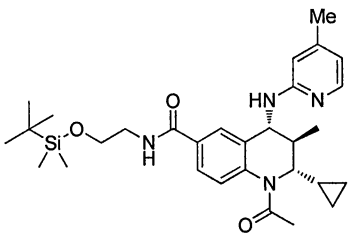
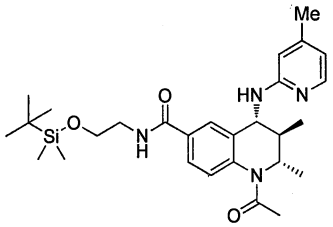
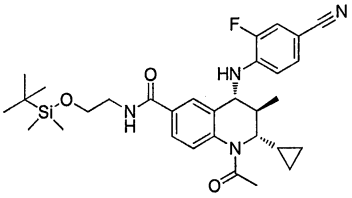
Bổ sung (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 297,100mg, 0,231mmol), natri tert-butoxit (89mg, 0,922mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,7mg, 0,035mmol), DavePhos (27,2mg, 0,069mmol) và 2-clo-5-flo-4-metylpyrimidin (50,7mg, 0,346mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) vào bình phản ứng. Dung dịch này được khử khí bằng N_2 và được khuấy ở 100°C dưới N_2 trong 2 giờ. $Pd_2(dba)_3$ (32mg, 0,035mmol) và DavePhos (28mg, 0,071mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C dưới N_2 trong 1 giờ. 2-Clo-5-flo-4-metylpyrimidin (50,7mg, 0,346mmol), $Pd_2(dba)_3$ (32mg, 0,035mmol) và DavePhos (28mg, 0,071mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C dưới N_2 trong 1 giờ. Phản ứng này tiếp tục được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được để cho nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng etyl axetat (20ml) và dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước bão hòa nước muối dung dịch (2x30ml). Các lớp được tách, lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 340mg sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 37mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,27 phút, $[MH]^+ = 544$.

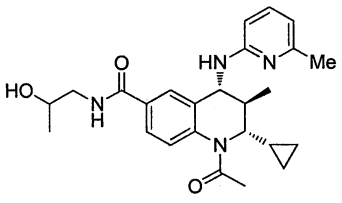
Các chất trung gian sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 300 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 297 (2-Et), 298 (2-cPr) hoặc 299 (2-Me).

Chất trung gian số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
301	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-xyclopropyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		25	20	556	1,29 (2 phút Formic)
302	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		20	16	530	1,23 (2 phút Formic)
303	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-4-((5-		131	84	543	1,23 (2 phút Formic)

	flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
304	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-xyclopropyl-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		25	40	555	1,27 (2 phút Formic)
305	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		36	29	529	1,18 (2 phút Formic)
306	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-		66	55	525	1,00 (2 phút Formic)

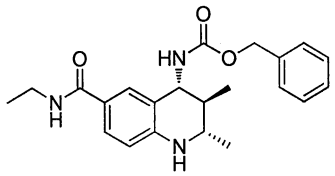
	6-carboxamit					
307	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		39	32	537	1,00 (2 phút Formic)
308	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		66	54	511	0,97 (2 phút Formic)
309	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-((4-xyano-2-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		36	14	565	1,32 (2 phút Formic)

Chất trung gian 310: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(rac-2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



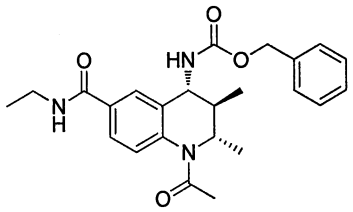
Bổ sung 1-aminopropan-2-ol (0,017ml, 0,221mmol) và DIPEA (0,129ml, 0,738mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 70mg, 0,184mmol) và HATU (84mg, 0,221mmol) trong DMF (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa 25ml ete và 50ml nước và lớp nước được chiết bằng ete (3 x 25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10ml), được làm khô trên magie sulphat và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (50mg, 0,103mmol, 56%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 437$.

Chất trung gian 311: benzyl ((2S,3S,4R)-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



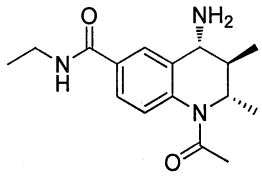
4-Amino-N-etylbenzamit (550mg, 3,35mmol) và axetaldehyt (0,284ml, 5,02mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (50ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 705mg, 3,68mmol) và 2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 19,34mg, 0,033mmol) phản ứng này được khuấy ở 0°C trong 16 giờ, thu được kết tủa. Chất kết tủa này được loại bỏ bằng phương pháp lọc và được làm khô để thu được sản phẩm (981mg, 2,57mmol, 77%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phân tích bằng HPLC không đối xứng được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 15% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh lớn (96% bằng UV) được rửa giải trong 10,2 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (4% bằng UV) được rửa giải trong 13,4 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 92%. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH]^+ = 382$.

Chất trung gian 312: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Benzyl ((2S,3S,4R)-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 311, 500mg, 1,311mmol) được xử lý bằng axetic anhydrua (5ml, 53,0mmol) và được khuấy ở 140°C trong 1 giờ, phản ứng này được rửa giải bằng EtOAc và được rửa bằng 1N NaOH (chứa nước) và được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột Si loại 25g rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%, các phần thích hợp được gộp lại, được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (395mg, 0,933mmol, 71%) dưới dạng chất rắn màu da bò. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+$ = 424.

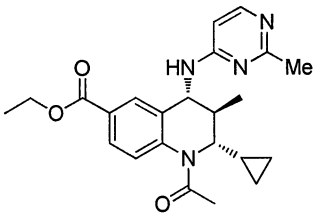
Chất trung gian 313: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N-etyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(etylcarbamoyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 312, 395mg, 0,933mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Phản ứng này được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (255mg, 0,881mmol, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,43 phút, $[MH]^+$ = 290.

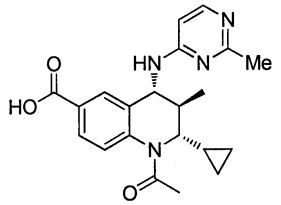
Chất trung gian 314: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 300mg, 0,948mmol), 4-clo-2-metylpyrimidin (244mg, 1,896mmol) và DIPEA (0,331ml, 1,896mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (10ml) được gia nhiệt trong vi sóng trong bình kín ở 200°C trong 3,5 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng etyl axetat (30ml) và rửa bằng nước (2x20ml). Lớp hữu cơ được rửa qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Thấy được rằng vẫn có mặt NMP nên dung dịch này được rửa giải bằng etyl axetat (20ml) và được rửa lại với nước (2x20ml). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 350mg phần thô dưới dạng chất gôm màu cam. Phần thô được hòa tan trong DCM và được cho vào cột silica nhanh loại 50g và được tinh chế qua gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (150mg, 0,367mmol, 39%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 409$.

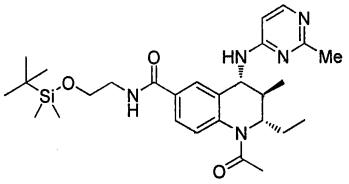
Chất trung gian 315: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 314, 60mg, 0,147mmol) và LiOH (10,55mg, 0,441mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1ml) và nước (1,0ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Lớp nước này được axit hóa thành pH 1 và được rửa bằng DCM. Sản phẩm ở trong lớp nước. Các lớp được kết hợp và được cô trong chân không. Phần thô này sau đó được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không

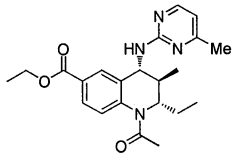
để thu được sản phẩm (37mg, 0,097mmol, 66%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 381$.

Chất trung gian 316: (2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 297, 100mg, 0,231mmol), 4-clo-2-metylpyrimidin (59,3mg, 0,461mmol), và DIPEA (0,121ml, 0,692mmol) được thêm vào lò vi sóng và phản ứng này được gia nhiệt đến 200°C trong vi sóng trong 30 phút. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 200°C trong vi sóng trong 1 giờ nữa. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 200°C trong vi sóng trong 1 giờ nữa. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 200°C trong vi sóng trong 1 giờ nữa. Phản ứng này được phân tách giữa nước (10ml) và dietyl ete (15ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết bằng dietyl ete (15ml) hai lần nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (10g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40%) sản phẩm được tìm thấy ở trên cột này nên được rửa giải lại với etyl axetat xyclohexan từ 40 đến 100%. Sản phẩm được tìm thấy ở trên cột, được rửa giải lại với metanol DCM từ 0 đến 20%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (35mg, 0,067mmol, 29%) dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+ = 526$.

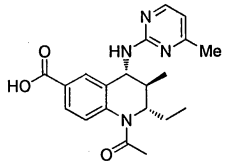
Chất trung gian 317: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin (950mg, 7,39mmol), kali florua (644mg, 11,09mmol) và 18-crown-6 (977mg, 3,70mmol) trong DMSO (15ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 180°C trong 90 phút. (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian

261, 750mg, 2,464mmol) trong DMSO (4ml) và DIPEA (2,152ml, 12,32mmol) được thêm vào và lò được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 2 giờ. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 160°C trong 1,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng Et_2O (100ml), nước (100ml) được thêm vào và các lớp được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O (2x60ml) và các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được chiết lại bằng nước (2x60ml). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu-cam. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (100g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký SP4 nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 30 đến 100%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới bọt màu vàng (439mg, 1,107mmol, 45%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 397$.

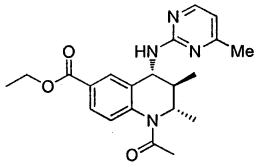
Chất trung gian 318: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 317, 439mg, 1,107mmol) được hấp thụ trong THF (5ml) và nước (5,00ml). Bổ sung lithi hydroxit (66,3mg, 2,77mmol) và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục khuất trong 1 giờ nữa. Bổ sung HCl 2M (chứa nước) (1,384ml, 2,77mmol), tiếp theo là MeOH/DCM 10% (40ml) và nước (30ml). Hỗn hợp hai pha này được khuấy trong 5 phút và các lớp sau đó được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% (2x30ml). Sau ba lần rửa lớp nước này được phân tích và được phát hiện là chứa dấu vết của sản phẩm, vì vậy lớp nước được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% (20ml) và DCM (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (375,2mg, 1,018mmol, 92%).

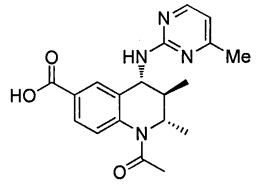
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 369$.

Chất trung gian 319: (2S,3R,4R)-etyl 1-cetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Hai phản ứng đặc trưng được tiến hành nối tiếp nhau để chạy lần lượt với cùng quy mô, mỗi lò được chuẩn bị như sau đây: 2-clo-4-metylpyrimidin (996mg, 7,75mmol), kali florua (675mg, 11,62mmol) và 18-crown-6 (1024mg, 3,87mmol) được thêm vào lò vi sóng từ 10 đến 20ml. (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 261, 730mg, 2,51mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (17ml) và DIPEA (2,255ml, 12,91mmol) được thêm vào và lò được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 4 giờ. Các lò này được kết hợp và hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng Et_2O (100ml), nước (100ml) được thêm vào và các lớp được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O (2x100ml) và các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được chiết lại bằng nước (2 x 60ml). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu cam. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (100g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 25% đến 100%. Sản phẩm được chia cột lại bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 25% đến 100%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu cam (861mg, 2,251mmol, 45%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,88 phút, $[MH]^+$ = 383.

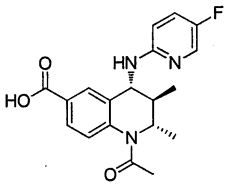
Chất trung gian 320: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 319, 861mg, 2,251mmol) được hấp thụ trong THF (9,7ml) và nước (9,70ml). Lithi hydroxit (135mg, 5,63mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục khuấy trong 1 giờ nữa. Bổ sung HCl 2M (chứa nước) (2,81ml, 5,63mmol), tiếp theo là MeOH/DCM 10% (40ml) và nước (30ml). Hỗn hợp hai

pha này được khuấy trong 5 phút và các lớp sau đó được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% (3x30ml) và DCM (30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (824mg, 2,093mmol, 93%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,64 phút, $[MH]^+ = 355$.

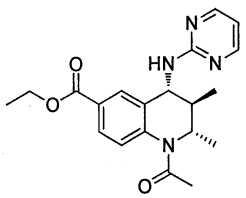
Chất trung gian 321: muối TFA axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (718mg, 2,473mmol), 2-bromo-5-flopyridin (653mg, 3,71mmol), $Pd_2(dba)_3$ (226mg, 0,247mmol), DavePhos (195mg, 0,495mmol) và natri tert-butoxit (713mg, 7,42mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan khô (20ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới N_2 ở 90°C trong 3,5 giờ. LiOH (118mg, 4,95mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng trong nước (4ml) và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục gia nhiệt ở 90°C trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng etyl axetat (20ml) và được lọc qua celite (10g). Dịch lọc được cô đặc trong chân không để thu được ~980mg chất rắn thô màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng 4 lần MDAP quy mô lớn (TFA). Các phần chứa sản phẩm mong muốn cô trong chân không để thu được sản phẩm (119mg, 0,252mmol, 10%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 358$.

Chất trung gian 322: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat

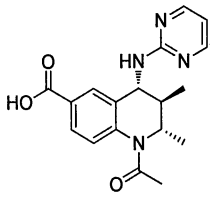


Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 267, 500mg, 1,722mmol), 2-flopyrimidin (203mg, 2,066mmol) và DIPEA (0,602ml, 3,44mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (DMSO) (2,5ml) được gia nhiệt ở 140°C trong 16

giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc (50ml) và rửa bằng nước (2x50ml) và nước muối (2x50ml) trước khi được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dịch lọc được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 50g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (620mg, 1,683mmol, 98%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 369$.

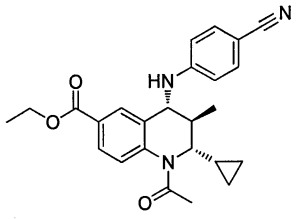
Chất trung gian 323: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 322, 620mg, 1,683mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (4ml) và nước (4,00ml). Lithi hydroxit (101mg, 4,21mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung HCl 2M (chứa nước) (2ml, 4,00mmol), tiếp theo là MeOH/DCM 10% (30ml) và nước (30ml). Hỗn hợp hai pha này được khuấy trong 5 phút và các lớp sau đó được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% (2x200ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu vàng nhạt (160mg, 0,47mmol, 28%). Lớp nước này được cô và phần cặn được hòa tan trong MeOH (~10ml), được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để tiếp tục thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (300mg, 0,88mmol, 52%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,63 phút, $[MH]^+ = 341$.

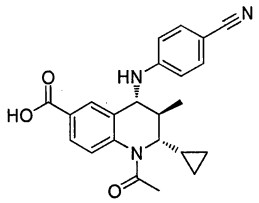
Chất trung gian 324: (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 800mg, 2,53mmol), 4-bromobenzonitril (828mg, 4,55mmol), $Pd_2(dba)_3$ (232mg, 0,253mmol), Pd(Q-Phos) (180mg, 0,253mmol) và Cs_2CO_3 (1,6g, 4,91mmol) được kết hợp trong toluen khô (12ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí và sau đó được gia nhiệt ở 80°C dưới N_2. Sau 4 giờ thêm các phần của $Pd_2(dba)_3$ (232mg, 0,253mmol), Pd (Q-Phos) (180mg, 0,253mmol) và Cs_2CO_3 (1,6g, 4,91mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng và tiếp tục gia nhiệt ở 80°C dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được để gia nhiệt ở 80°C qua đêm dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được ~2,3g phần cặn thô màu cam. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (100g cột, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 50% qua 1320ml) để thu được 615mg sản phẩm rắn dạng bọt màu cam tối.

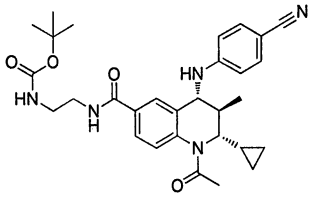
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[M-H]^-$ = 416.

Chất trung gian 325: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 324, 599mg, 1,435mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4ml). Bổ sung nước (4,0ml), tiếp theo là LiOH (68,7mg, 2,87mmol) và phản ứng hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 3,5 giờ dioxan được loại bỏ trong chân không và axit axetic (0,164ml, 2,87mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước này được chiết bằng DCM (3x30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (536mg, 1,376mmol, 96%) dưới dạng chất rắn màu đỏ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[M-NHAr]^+$ = 272.

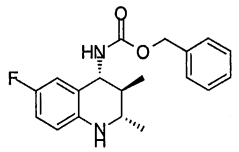
Chất trung gian 326: tert-butyl (2-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamido)etyl)carbamat



Bổ sung axit (2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 325, 100mg, 0,257mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (DMF) (2ml) và HATU (146mg, 0,385mmol), tiếp theo là tert-butyl (2-aminoetyl)carbamat (0,051ml, 0,325mmol) và DIPEA (0,135ml, 0,770mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới N_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc để thu được 396mg dầu thô màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (cột 25g, rửa giải bằng MeOH/DCM từ 0 đến 6% trên 330ml) để thu được sản phẩm (136mg, 0,256mmol, 100%) dưới dạng dầu màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 532$.

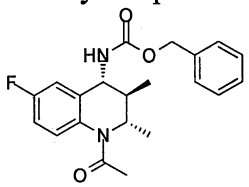
Chất trung gian 327: benzyl ((2S,3S,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



4-Floanilin (3g, 27,0mmol) và axetaldehyt (2,287ml, 40,5mmol) được hấp thụ trong DCM (120ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 5,68g, 29,7mmol) và 2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,156g, 0,270mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ, sau đó dung dịch được chắt vào phễu tách. Hỗn hợp này được rửa bằng dung dịch natri bicacbonat bão hòa (200ml), thu được nhũ tương dày đặc, mà từ đó lớp hữu cơ được phân tách sau khi chờ nửa giờ, và lớp nước được chiết bằng DCM (2x50ml). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulphat và được làm bay hơi trong chân không, thu được chất rắn không màu. Chất rắn này được hòa tan trong EtOAc nóng (30ml), sau đó xyclohexan (khoảng 50ml) được thêm vào, thu được huyền phù. Huyền phù này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu, thu được dung dịch trong, không màu, mà sau đó được để yên và được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, sau

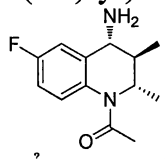
đó được làm nguội mát further trong bồn nước đá và huyền phù thu được này được lọc để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn không màu (3,85g, 11,72mmol, 43%). Thực hiện phân tích bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 5% trong heptan (chứa isopropylamin 0,1%) ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (2,7% bằng UV) được rửa giải trong 10,3 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn (97,3% bằng UV) được rửa giải trong 11,4 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết >94%. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,17 phút, $[MH]^+ = 329$.

Chất trung gian 328: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Benzyl ((2S,3S,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 327, 3,8g, 11,57mmol) được hòa tan trong DCM (50ml) và pyridin (2,81ml, 34,7mmol) được thêm vào. Dung dịch này được làm nguội mát trong bồn nước đá và thêm nhỏ giọt axetyl clorua (0,987ml, 13,89mmol) trong hơn 5 phút, sau đó hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được rửa bằng HCl 1M (50ml), nước (50ml) và natri bicacbonat dung dịch (50ml), được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu hồng (4,1g, 11,07mmol, 96%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+ = 371$.

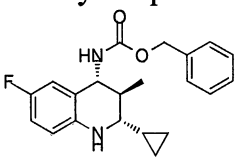
Chất trung gian 329: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung paladi 10% trọng lượng trên cacbon (402mg, 3,78mmol) vào dung dịch chứa benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 328, 4,02g, 10,85mmol) trong EtOH (50ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bánh này được rửa bằng EtOH (80ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (2,36g, 9,99mmol, 92%).

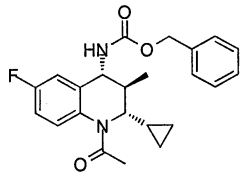
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,41 phút, $[MH]^+$ = 237 và $[M-NH_2]^+$ = 220 được theo dõi.

Chất trung gian 330: benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



4-floanilin (7g, 63,0mmol) và xyclopropancarbaldehyt (7,05ml, 94mmol) được hấp thụ trong DCM (200ml) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được làm lạnh đến 0°C và được xử lý bằng (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 13,25g, 69,3mmol) và 2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,364g, 0,630mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 20 giờ. Phản ứng này được rửa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước), pha chứa nước được rửa bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô để thu được chất rắn màu vàng/ nâu. Chất rắn này được kết tinh lại hai lần từ EtOAc:xyclohexan để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (6,123g, 17,28mmol, 27%). Phân tích bằng HPLC không đối xứng được thực hiện bằng cách sử dụng cột 250 x 4,6mm Chiralcel OJ rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (5,5% bằng UV) được rửa giải trong 11,9 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn (94,5% bằng UV) được rửa giải trong 14,8 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 89%. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+$ = 355.

Chất trung gian 331: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

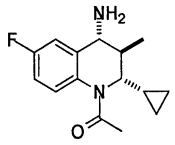


Benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 330, 6,12g, 17,27mmol) được hấp thụ trong DCM (200ml) và được xử lý bằng DIPEA (6,03ml, 34,5mmol) và axetyl clorua (2,456ml, 34,5mmol), dung dịch màu vàng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong

phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được rửa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước) và NH_4Cl (chứa nước) được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô và được làm khô để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được tạo huyền phù trong Et_2O, được nghiền bằng sóng âm và huyền phù dạng kem thu được này được loại bỏ bằng phương pháp lọc và được làm khô để thu được sản phẩm mong muốn (5,865g, 14,79mmol, 86%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 397$.

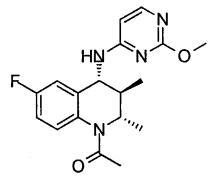
Chất trung gian 332: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 331, 5g, 12,61mmol) và Pd/C 10% (0,9g, 8,46mmol) trong etyl axetat (100ml) được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (2,8g, 10,67mmol, hiệu suất 85%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+ = 263$ (weakly) và [(M - NH4)+] = 246 được theo dõi.

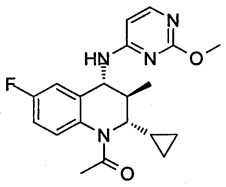
Chất trung gian 333: 1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((2-metoxypyrimidin-4-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Trong ống nghiệm 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 329, 20mg, 0,085mmol), 4-bromo-2-metoxypyrimidin (19,20mg, 0,102mmol), natri tert-butoxit (16,27mg, 0,169mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,88mg, 4,23µmol) và DavePhos (3,33mg, 8,46µmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1ml). Dung dịch được khuấy bằng cách sử dụng thiết bị nhà kính và được gia nhiệt ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát và sau đó được lọc qua celite rửa bằng 1,4-dioxan. Dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản

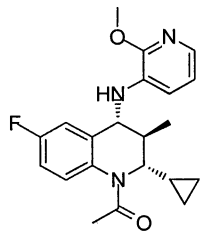
phẩm thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Quá trình làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (10mg, 0,029mmol, 34%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 345$.

Chất trung gian 334: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((2-metoxypyrimidin-4-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 75mg, 0,286mmol), 4-bromo-2-metoxypyrimidin (64,8mg, 0,343mmol), DavePhos (11,25mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,09mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (27,5mg, 0,286mmol) được khuấy trong môi trường nitơ trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và thêm một phần của 4-bromo-2-metoxypyrimidin (64,8mg, 0,343mmol), DavePhos (11,25mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,09mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (27,5mg, 0,286mmol) được thêm vào. 1,4-Dioxan (2ml) được thêm vào và dung dịch này một lần nữa được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Ngay khi dung môi được loại bỏ trong chân không, mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm mong muốn (26mg, 0,070mmol, 25%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 371$.

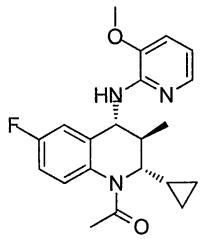
Chất trung gian 335: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((2-metoxypyridin-3-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332,

75mg, 0,286mmol), 3-bromo-2-metoxypyridin (0,041ml, 0,343mmol), DavePhos (11,25mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,09mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (27,5mg, 0,286mmol) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và thêm một phần của 3-bromo-2-metoxypyridin (0,041ml, 0,343mmol), DavePhos (11,25mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,09mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (27,5mg, 0,286mmol) được thêm vào. 1,4-Dioxan (2ml) được thêm vào và dung dịch này một lần nữa được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Một lần dung môi được loại bỏ trong chân không, mẫu này được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế qua gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (49mg, 0,133mmol, 46%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,14 phút, $[MH]^+ = 370$.

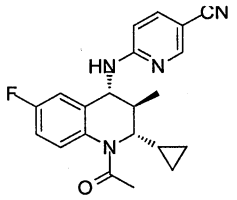
Chất trung gian 336: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 75mg, 0,286mmol), 2-bromo-3-metoxypyridin (64,5mg, 0,343mmol), DavePhos (11,25mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,09mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (27,5mg, 0,286mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và thêm một phần của 2-bromo-3-metoxypyridin (64,5mg, 0,343mmol), DavePhos (11,25mg, 0,029mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,09mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (27,5mg, 0,286mmol) 1,4-dioxan (1ml) được thêm vào. Dung dịch này một lần nữa được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 72 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến

nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Một khi dung môi được loại bỏ trong chân không, mẫu này được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế qua gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (87mg, 0,235mmol, 82%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 370$.

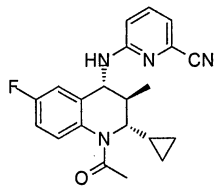
Chất trung gian 337: 6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 150mg, 0,572mmol), 6-flonicotinonitril (140mg, 1,144mmol) và trietylamin (0,159ml, 1,144mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (3ml) được khuấy trong sóng μ ở 150°C trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp (3 lần bơm 1ml DMF) bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (96mg, 0,263mmol, 46%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 364$.

Chất trung gian 338: 6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinonitril

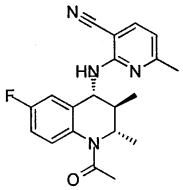


Bổ sung 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 150mg, 0,572mmol), 6-bromopicolinonitril (157mg, 0,858mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và $Pd(QPhos)_2$ (87mg, 0,057mmol) trong toluen (4ml) vào bình cầu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 3 giờ. Thêm một phần của $Pd(QPhos)_2$ (43,7mg, 0,029mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuất ở 50°C trong đĩa khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được

561,9mg chất gôm thô màu đỏ. Phần thô thu được này được tinh chế bằng sắc ký silica gel, cột loại 25g, NH_3 từ 0 đến 3% 2M trong MeOH trong DCM gradien trên 15 thể tích cột. Các phần liên quan được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 177mg chất gôm màu đỏ. Hợp chất này được tinh chế lại bằng sắc ký silica gel, (cột loại 25g, EtOAc từ 15 đến 75% trong xyclohexan trên 20 thể tích cột). Các phần liên quan được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu đỏ nhạt mà được dùng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. 143mg, 0,392mmol, 69%)

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 365$.

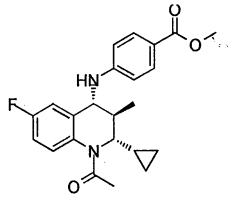
Chất trung gian 339: 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-6-metylnicotinonitril



Hỗn hợp gồm 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 329, 150mg, 0,635mmol), natri tert-butoxit (122mg, 1,270mmol), Pd(QPhos)2 (24mg, 0,016mmol) và 2-clo-6-metylnicotinonitril (145mg, 0,952mmol) trong toluen khan (2ml) được trút và được thanh lọc với nitơ (x3) và được khuấy trong môi trường nitơ ở 50°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g và cột này sau đó được rửa bằng EtOAc (25ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và chất gôm được hòa tan trong DCM (1ml). Dung dịch này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (cột loại 25g, EtOAc từ 0 đến 100% trong DCM trên 10 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (20mg, 0,057mmol, 9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 353$.

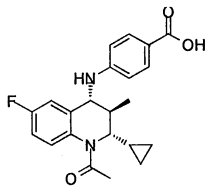
Chất trung gian 340: metyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoat



Bổ sung 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1 (2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 1006,2mg, 3,84mmol), metyl 4-bromobenzoat (1262mg, 5,87mmol), xesi cacbonat (2496mg, 7,66mmol), và $Pd(QPhos)_2$ (584mg, 0,382mmol) trong xyclopentylmetylete (10ml) vào bình RB 100ml. Hỗn hợp phản ứng được khử khí với nitơ trong 20 phút và được khuấy ở 80°C trong 3,5 giờ. Thêm một phần của $Pd(QPhos)_2$ (293mg, 0,192mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở cùng 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc qua cột kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 2,7g chất gôm màu đỏ tối. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký silica gel, (cột loại 100g, NH_3 từ 0 đến 4% 2M trong MeOH trong DCM gradien trên 15 thể tích cột). Các phần liên quan được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bột đỏ (1,82g, 3,07mmol, 80%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 397$.

Chất trung gian 341: axit 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoic

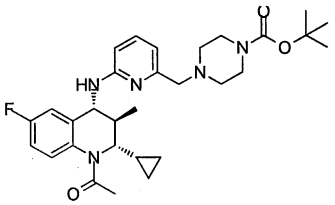


Metyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 341, 1822mg, 4,60mmol) và lithi hydroxit monohydrat (964mg, 22,98mmol) được hòa tan trong THF (10ml) và nước (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Thêm một phần của lithi hydroxit monohydrat (964mg, 22,98mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung natri hydroxit (919mg, 22,98mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 50°C trong 30 phút. Lithi hydroxit monohydrat (964mg, 22,98mmol) và natri hydroxit (919mg, 22,98mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 4,5 ngày. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đi đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được rửa giải bằng nước và được rửa bằng EtOAc. Lớp nước này sau đó được axit hóa với HCl 1M (đến độ pH=4) và được lọc

để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (1,3632g, 3,588mmol, 78%).

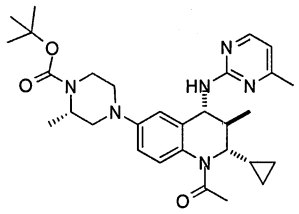
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+$ = 383.

Chất trung gian 342: tert-butyl 4-((6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat



Bổ sung 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 48,9mg, 0,186mmol), tert-butyl 4-((6-bromopyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 233, 64,4mg, 0,181mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,7mg, 0,024mmol), natri tert-butoxit (38,2mg, 0,397mmol) và QPhos (16,7mg, 0,023mmol) trong toluen (3ml) vào bình RB 50ml. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong môi trường nitơ qua đêm. Thêm một phần của $Pd_2(dba)_3$ (17,07mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (8,96mg, 0,093mmol) và QPhos (13,29mg, 0,019mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới các điều kiện tương tự trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đi ở nhiệt độ trong phòng và và được để qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite và được phân tách giữa nước và EtOAc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (x3). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa bằng nước muối, được làm khô trên Na_2SO_4, được lọc qua cột kị nước và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 155,1mg chất gôm màu cam. Sản phẩm thô thu được này được tinh chế bằng sắc ký silica gel (cột loại 25g, NH_3 từ 1 đến 5% 2M trong MeOH trong DCM trong gradien trên 20 thể tích cột). Các phần liên quan được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu vàng (87,4mg, 0,157mmol, 87%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+$ = 538.

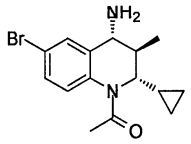
Chất trung gian 343: (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat



Bổ sung (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 179, 50mg, 0,113mmol) trong 1,4-dioxan (2,5ml) vào lò vi sóng. Thêm vào đó 2-bromo-4-metylpyrimidin (39,1mg, 0,226mmol), $Pd_2(dba)_3$ (20,69mg, 0,023mmol), natri tert-butoxit (32,6mg, 0,339mmol) và DavePhos (26,7mg, 0,068mmol). Bình này được bịt kín và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Tiếp tục bổ sung 2 đương lượng 2-bromo-4-metylpyrimidin (39,1mg, 0,226mmol), bình này được giải phóng và phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (18mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,17 phút, $[MH]^+ = 535$.

Chất trung gian 344: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

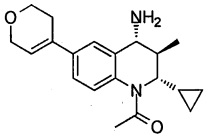


Bổ sung mẫu benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 219, 2,5g, 5,47mmol) và kali hydroxit (3,07g, 54,7mmol) vào bình cầu, và bổ sung nước (50ml) và etanol (50ml) vào đó, tạo thành huyền phù. Bình phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 16 giờ. Sau thời gian này dung dịch màu vàng được tạo thành. Thêm một phần của KOH (307mg, 5,47mmol) được thêm vào và phản ứng này được gia nhiệt đến 80°C trong 4 giờ nữa và sau đó đến 90°C trong khi khuấy trong 1,5 giờ nữa. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và nước (150ml) và DCM (150ml) được thêm vào. Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng DCM (2 x 50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM

và được đưa vào cột silica SNAP (100g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng ((NH_3 2M trong MeOH)/DCM 20%)/DCM từ 0% đến 20%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn tinh thể trắng (1,27g, 3,93mmol, 72%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[M-NH_2]^+$ = 323, 325.

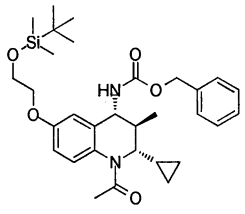
Chất trung gian 345: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



2-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (390mg, 1,856mmol), 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 344, 400mg, 1,238mmol) và caesi cacbonat (1210mg, 3,71mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (15ml):nước (1,5ml) và được xử lý bằng $Pd(PPh_3)_4$ (143mg, 0,124mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp nước này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không thành dầu màu tối. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột nhanh Si SNAP (100g), rửa giải bằng (NH_3 2M trong MeOH trong DCM 20%)/DCM từ 0 đến 25%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm chưa tinh khiết. Vì vậy cột này được rửa giải lại với (NH_3 2M trong MeOH trong DCM 20%)/DCM từ 25% đến 50%. Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (213mg, 0,653mmol, 53%).

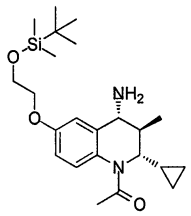
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[M-NH_2]^+$ = 310.

Chất trung gian 346: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung 2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etanol (0,433ml, 2,186mmol), benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 219, 500mg, 1,093mmol), 5-(di(adamantan-1-yl)phosphino)-1',3',5'-triphenyl-1'H-1,4'-bipyrazol (145mg, 0,219mmol), $Pd(OAc)_2$ (49,1mg, 0,219mmol) và Cs_2CO_3 (712mg, 2,186mmol) trong toluen (10ml) vào bình phản ứng, và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở 90°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua Celite. Dịch lọc được rửa bằng nước (2 x 35ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 774mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (50g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 30%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 335mg sản phẩm chưa tinh khiết dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 6ml và được tinh chế bằng 2 x MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 190mg sản phẩm (190mg, 0,344mmol, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,48 phút, $[MH]^+ = 553$.

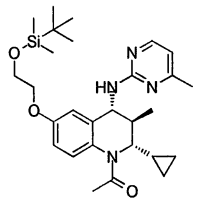
Chất trung gian 347: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 346, 190mg, 0,344mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml). Dung dịch này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: nhiệt độ trong phòng, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung dịch được để quay vòng trong H-cube trong 1 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (130mg, 0,311mmol, 90%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

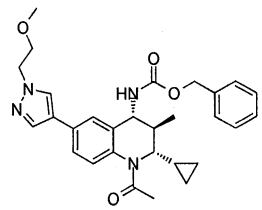
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,01 phút, $[M-NH_2]^+ = 402$.

Chất trung gian 348: 1-((2S,3R,4R)-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 347, 125mg, 0,299mmol), 2-bromo-4-metylpyrimidin (77mg, 0,448mmol) và natri tert-butoxit (143mg, 1,493mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (41,0mg, 0,045mmol) và DavePhos (24mg, 0,061mmol) và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và rửa bằng nước (2x25ml). Các lớp được tách và lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước. Lớp hữu cơ sau đó được cô trong chân không để thu được 178mg sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu cam. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên cột SiO_2 10g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 43mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,37 phút, $[MH]^+$ = 511.

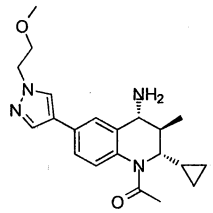
Chất trung gian 349: benzyl ((2R,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



1-(2-metoxyetyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (551mg, 2,186mmol), benzyl ((2R,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 219, 500mg, 1,093mmol), $PdCl_2$(dppf) (64,0mg, 0,087mmol) và kali cacbonat (332mg, 2,405mmol) được hấp thụ trong nước (10ml):1,4-dioxan (30ml) và được khuấy ở 85°C trong 2 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng $PdCl_2$(dppf) (80mg, 0,109mmol) và được khuấy ở 85°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô để loại bỏ 1,4-dioxan và được phân tách giữa nước và

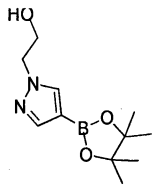
EtOAc, lớp nước này được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm màu cam. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột Si loại 25g, elute EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (433mg, 0,862mmol, 79%) dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,03 phút, $[M-NH_2]^+ = 503$.

Chất trung gian 350: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 349, 433mg, 0,862mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml). Phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Dung dịch được quay vòng trong máy trong 4 giờ. Phản ứng này được cô để thu được sản phẩm (408mg) dưới dạng dầu màu vàng mà chứa một ít dung môi và các tạp chất nhỏ nhưng được dùng như trong bước tiếp theo. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[M-NH_2]^+ = 369$.

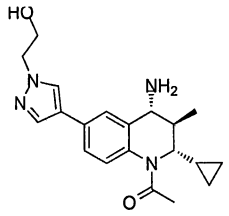
Chất trung gian 351: 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol



Dung dịch chứa 1,3-dioxolan-2-on (1,902ml, 28,5mmol), 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (5,0239g, 25,9mmol) và natri hydroxit (0,0998g, 2,495mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (20ml) được gia nhiệt đến 140°C qua đêm. Hỗn hợp này được làm nguội mát đi đến nhiệt độ trong phòng và sau đó than hoạt tính (200mg) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 4 giờ trước khi lọc qua cột celite (10g). Hỗn hợp này được rửa bằng EtOAc (50ml) và EtOH (50ml và phần dịch

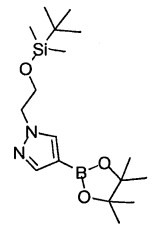
lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được 7,53g dầu màu nâu. Sản phẩm này được dùng thô trong các phản ứng tiếp theo. LCMS: Không được báo cáo.

Chất trung gian 352: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 344, 860mg, 2,66mmol), 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 351, 950mg, 3,99mmol), kali cacbonat (1103mg, 7,98mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (374mg, 0,532mmol) được kết hợp trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (12ml) và nước (4ml) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120^{O}C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat và nước và kết hợp với hỗn hợp phản ứng từ cùng phản ứng này được thực hiện trên THQ khởi đầu 200mg. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được ~2,3g dầu thô màu cam. Dầu này được hòa tan trong lượng MeOH (~5ml) ít nhất và được cho vào cột SCX loại 50g (được chuẩn bị trước với MeOH). Dầu này sau đó được rửa giải bằng MeOH (200ml), tiếp theo làNH_3 2M trong MeOH (300ml). Các phần amoniac chứa sản phẩm mong muốn bằng TLC được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 1,29g dầu màu vàng. Tiếp tục tinh chế dầu này bằng sắc ký trên SiO_2 (100g cột, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 20% qua 1300ml) để thu được sản phẩm (645mg, 1,820mmol, 68%) dưới dạng chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[M-NH_2]^+$ = 338.

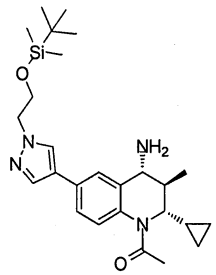
Chất trung gian 353: 1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol



Bổ sung imidazol (3g, 44,1mmol) và TBDMSCl (3,35g, 22,20mmol) vào dung dịch chứa 2-(4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etanol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 351, 1,057g, 4,44mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ lượng DMAP xúc tác được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và dietyl ete. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước này được chiết bằng nhiều phần dietyl ete (2x50ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được 2,82g phần dầu thô vàng nhạt. Tiếp tục tinh chế dầu này bằng sắc ký trên SiO_2 (100g cột, rửa giải bằng etyl actetate/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 1320ml, thu gom tất cả các phần và định hình bằng KMnO4) để thu được sản phẩm (712mg, 2,021mmol, 46%) dưới dạng dầu không màu.

LCMS: (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,40 phút, $[MH]^+ = 353$.

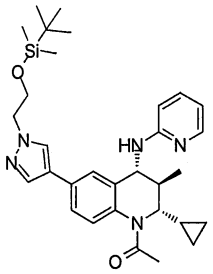
Chất trung gian 354: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 344, 200mg, 0,619mmol), 1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 353, 436mg, 1,238mmol), kali cacbonat (257mg, 1,856mmol) và $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (87mg, 0,124mmol) được kết hợp trong hỗn hợp 1,4-dioxan (3ml) và nước (1,0ml) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120^{O}C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc (50ml) và nước (50ml) và lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô và được làm bay hơi trong chân không để thu được phần thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ metanolic amoniac 2M từ 0 đến 10% trong diclometan. Sự kết hợp và bay hơi của

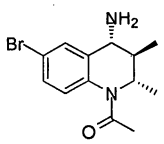
Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (190mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[M-NH_2]^+ = 452$.

Chất trung gian 355: 1-((2S,3R,4R)-6-(1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-4-Amino-6-(1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 354, 190mg, 0,405mmol), 2-bromopyridin (0,058ml, 0,608mmol), natri tert-butoxit (78mg, 0,811mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,56mg, 0,020mmol) và Q-Phos (28,9mg, 0,041mmol) được kết hợp trong toluen khan (2ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 50°C qua đêm. Phản ứng này không hoàn thành nên tiếp tục bổ sung 2-bromopyridin (0,058ml, 0,608mmol), natri tert-butoxit (78mg, 0,811mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,56mg, 0,020mmol) và Q-Phos (28,9mg, 0,041mmol) và tiếp tục gia nhiệt trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (50ml) và nước (50ml). Lớp hữu cơ được phân tách và đi qua thủy tinh kị nước. Dịch lọc được cô trong chân không để bỏ lại phần thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ EtOAc trong xyclohexan từ 0 đến 75%. Sự kết hợp và làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu đỏ (70mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+ = 546$.

Chất trung gian 356: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

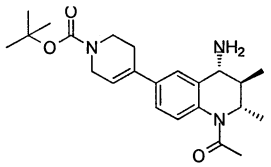


Mẫu benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 209, 3,0268g, 7,02mmol) được hòa tan trong etanol (64ml), và thêm vào đó nước (64ml), tạo thành huyền phù.

Huyền phù này được thêm vào kali hydroxit (3,985g, 71,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Nhiệt độ phản ứng được tăng lên đến 90°C và khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, được pha loãng bằng nước và được rửa bằng diclometan (75ml). Các lớp được tách, và lớp nước này được rửa thêm hai lần nữa bằng diclometan (2 x 75ml). Các lớp hữu cơ được đi qua thủy tinh kị nước, được kết hợp và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Dầu này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX-2 SPE loại 50g mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được xối qua bằng 4 thể tích cột chứa metanol, và sau đó 4 thể tích cột chứa amoniac 2M trong metanol. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được dầu không màu (1,17g, 3,94mmol, 56%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+$ = 297, 299.

Chất trung gian 357: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat

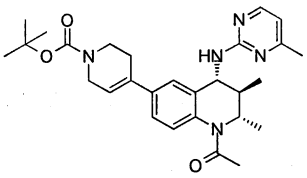


Mẫu 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (1,17g, 3,94mmol) được hòa tan trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (40ml) và nước (4,00ml) trong môi trường nitơ. Bổ sung Tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 356, 1,357g, 4,39mmol), caesi cacbonat (1,283g, 3,94mmol) và paladi tetrakis (0,455g, 0,394mmol) vào dung dịch này trong khi khuấy. Hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong môi trường nitơ trong ~3,5 giờ. Tiếp tục bổ sung một mẫu caesi cacbonat (2,57g, 7,87mmol), và hỗn hợp này được để cho nguội mát đến nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Tiếp tục bổ sung mẫu paladi tetrakis (0,455g, 0,394mmol), và hỗn hợp phản ứng được khuấy lại ở 80°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, và được cô trong chân không. Phần cặn được phân tách giữa etyl axetat và nước, và lớp nước này được rửa hai lần nữa bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp, đi qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để tạo thành dầu màu cam. Dầu này được hòa tan trong diclometan và được cho vào cột nhanh silica loại 100g, và được rửa giải bằng sắc ký silica gel nhanh bằng cách sử dụng metanol từ 0 đến 10%trong diclometan. Các

phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (502,7mg, 1,258mmol, 32%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,81 phút, $[MH]^+$ = 383.

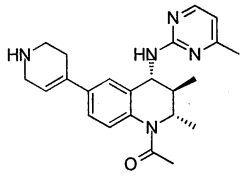
Chất trung gian 358: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Bổ sung 2-clo-4-metylpyrimidin (421mg, 3,27mmol), kali florua (285mg, 4,91mmol) và 18-crown-6 (432mg, 1,636mmol), tiếp theo là dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 357, 435,7mg, 1,091mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (12ml) vào lò vi sóng từ 10ml đến 20ml. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong ~40 phút. Bổ sung một ít DIPEA (0,952ml, 5,45mmol), và bình này được giải phóng và được gia nhiệt ở 160°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng dietyl ete, rửa bằng nước và các lớp được phân tách. Lớp nước này được chiết hai lần nữa với dietyl ete. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa lại hai lần nữa với nước. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan và được cho vào cột nhanh silica loại 100g, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh, rửa giải trong etyl axetat trong xyclohexan từ 55% đến 75%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (27%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+$ = 492.

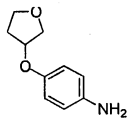
Chất trung gian 359: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Mẫu tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 358, 60,4mg, 0,123mmol) được đặt trong bình trong môi

trường nitơ và được hòa tan trong diclometan (DCM) (2ml). Dung dịch được khuấy, và thêm vào đó axit trifloaxetic (0,5ml, 6,49mmol). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX-2 SPE loại 2g, mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được xối sạch bằng 4 thể tích cột chứa metanol, và sau đó sản phẩm được rửa giải bằng cách sử dụng 3 thể tích cột chứa NH_3 2M trong metanol. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được yellow glass (44,5mg, 0,097mmol, 79%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[MH]^+ = 392$.

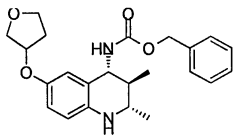
Chất trung gian 360: rac-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)anilin



Bổ sung từng phần N-oxo-N-(4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)phenyl)hydroxylamoni (1,063g, 5,06mmol) được hấp thụ trong axit axetic (15ml) và được khuấy ở 0°C, kẽm (3,31g, 50,6mmol) và phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 2 giờ. Phản ứng này được cô và được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) bằng cách sử dụng MeOH, MeOH này được cô trong chân không để thu được 1,163g sản phẩm mong muốn (1,163g, 4,69mmol, 93%) dưới dạng chất rắn màu nâu.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,35 phút, $[MH]^+ = 180$.

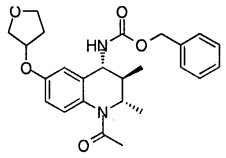
Chất trung gian 361: benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung rac-4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)anilin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 360, 400mg, 2,232mmol) vào dung dịch chứa axetaldehyt (0,524ml, 11,16mmol) trong diclometan (DCM) khan (20ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được được làm lạnh đến 0°C và (S)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 129mg, 0,223mmol) được thêm vào và tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 750mg, 3,92mmol) (bổ sung 500mg ở đây). Phản ứng này sau đó được khuấy trong 3 giờ trong

môi trường nitơ và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Axetaldehyt (0,252ml, 4,46mmol) và (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (750mg, 3,92mmol) (250mg) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng DCM (5ml) và được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ (30ml). Các lớp được tách và pha chứa nước được chiết bằng DCM (3 x 25ml). Các phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua thủy tinh kị nước, và được cô trong chân không để thu được 451mg sản phẩm mong muốn (451mg, 1,138mmol, 51%) dưới dạng chất rắn màu vàng nâu. Phân tích bằng HPLC không đối xứng được thực hiện bằng cách sử dụng cột Chiralpak ID 250 x 4,6mm rửa giải bằng isopropanol 20% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. (Các) Đỉnh 1/ chất đồng phân lớn (96% bằng UV) được rửa giải trong 26,5 & 39,8 phút, và (các) đỉnh 2/ chất đồng phân nhỏ (4% bằng UV) được rửa giải trong 67,8 &73,4 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 92% (về các vị trí 2, 3 & 4). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[M-NH_2]^+ = 397$.

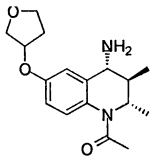
Chất trung gian 362: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



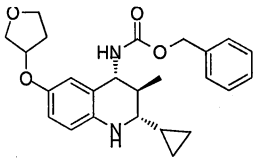
Bổ sung benzyl ((2S,3S,4R)-2,3-dimetyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 361, 450mg, 1,135mmol) và DIPEA (0,595ml, 3,40mmol) trong diclometan (DCM) (20ml) vào hỗn hợp phản ứng. Axetyl clorua (0,161ml, 2,270mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được 1,003g sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (50g), rửa giải bằng etyl axetat/xyclochexan từ 0 đến 100%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 439mg sản phẩm mong muốn (439mg, 1,001mmol, 88%) dưới dạng chất gôm màu vàng nhạt.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH^+] = 439$.

Chất trung gian 363: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 362, 439mg, 1,001mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml). Dung dịch này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: nhiệt độ trong phòng, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 10% dưới dạng chất xúc tác. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được 300mg sản phẩm mong muốn (300mg, 0,986mmol, 98%) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,48 phút, $[M-NH_2]^+ = 288$. Chất trung gian 364: benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

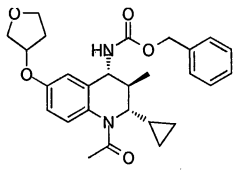


Bổ sung 4-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)anilin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 360, 400mg, 2,232mmol) vào dung dịch chứa xyclopropancarbaldehyt (0,334ml, 4,46mmol) trong diclometan (DCM) khan (30ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được được làm lạnh đến 0°C và (S)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 12,89mg, 0,022mmol) được thêm vào và sau đó (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 469mg, 2,455mmol). Phản ứng này sau đó được khuấy trong 16 giờ trong môi trường nitơ và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Dung dịch này được rửa bằng bão hòa $NaHCO_3$ dung dịch (2 x 20ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 1,280g sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (50g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 665mg sản phẩm mong muốn (665mg, 1,574mmol, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Thực hiện phân tích bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. (Các) đỉnh 1/ chất đồng phân nhỏ(5% bằng UV) được rửa giải trong 18,7 & 20,2 phút, và các đỉnh 2/

chất đồng phân lớn (95% bằng UV) được rửa giải trong 46,8 & 58,1 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết 90% (về các vị trí 2, 3 & 4).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, [MH^+] = 423.

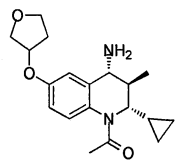
Chất trung gian 365: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bổ sung benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 364, 655mg, 1,550mmol) và DIPEA (0,812ml, 4,65mmol) trong diclometan (DCM) (20ml) vào hỗn hợp phản ứng. Axetyl clorua (0,198ml, 2,79mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 45 mins ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Axetyl clorua (0,05ml, 0,703mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không để thu được 1,421g sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu nâu/ cam. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (50g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 75%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 674mg sản phẩm mong muốn (674mg, 1,451mmol, 94%) dưới dạng chất gôm màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, [MH^+] = 465.

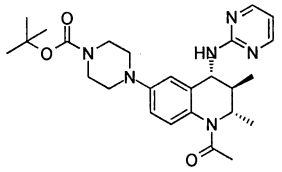
Chất trung gian 366: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 365, 664mg, 1,429mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (10ml), TBAF 1M trong THF (2,86ml, 2,86mmol) và dung dịch được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Tiếp tục bổ sung TBAF 1M trong THF (1,429ml, 1,429mmol) và phản ứng này được khuấy dưới N_2 và hồi lưu trong 1 giờ. Tiếp tục bổ sung TBAF 1M trong

THF (1,429ml, 1,429mmol) và phản ứng này được khuấy dưới N_2 và hồi lưu trong 45 phút. Thêm TBAF 1M trong THF (2,86ml, 2,86mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy dưới N_2 và hồi lưu trong 45 phút. Thêm TBAF 1M trong THF (1,429ml, 1,429mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 40 phút dưới N_2 và hồi lưu. Dung dịch này được phân tách giữa DCM và nước $NaHCO_3$. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước này được chiết bằng DCM (2x20ml). Các phần hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Mẫu này được cho vào metanol và được tinh chế bằng SPE trên axit sulphonic (SCX) 20g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi metanol, amoniac 2M/metanol. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp cô trong chân không để thu được 1,486g sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (100g, rửa giải bằng amoniac từ 0 đến 7% 2M trong metanol/DCM). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không thành sản phẩm (277mg, 0,838mmol, 59%) dưới dạng chất gôm không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[M-NH_2]^+$ = 314.

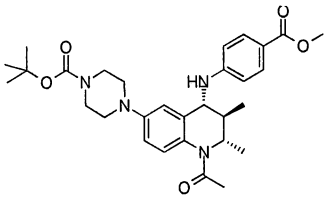
Chất trung gian 367: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa 2-flopyrimidin (110mg, 1,118mmol), tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 150mg, 0,373mmol) và DIPEA (0,260ml, 1,491mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (2,6ml) được thêm vào lò vi sóng và lò được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, được rửa bằng lượng nhỏ DMSO/MeOH 1:1 trực tiếp vào lò và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu be (119mg, 0,248mmol, 66%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+$ = 481.

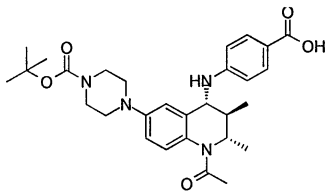
Chất trung gian 368: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-(metoxycacbonyl)phenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Bổ sung Tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 300mg, 0,745mmol), metyl 4-bromobenzoat (226mg, 1,051mmol), xesi cacbonat (456mg, 1,400mmol), và $Pd(QPhos)_2$ (107mg, 0,070mmol) trong CPME (1,8ml) vào bình 25ml. Hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 15 phút và được khuấy ở 80°C trong 16h. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (20ml) và nước (20ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng EtOAc (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu đỏ. Dầu này được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (50g). Dầu này được rửa giải bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng gradien EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 60%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu đỏ (308mg, 0,574mmol, 77%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 537$.

Chất trung gian 369: axit 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoic

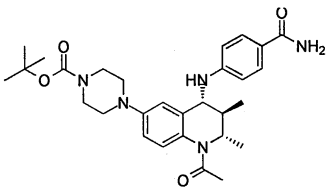


Hòa tan tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-(metoxycacbonyl)phenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 368, 300mg, 0,559mmol) và lithi hydroxit (66,9mg, 2,80mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (2,5ml) và nước (2,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được để trong ~16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Lithi hydroxit (69,6mg, 2,91mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy mạnh ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Natri hydroxit (179mg, 4,47mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 55°C trong 4,5 giờ. Dung dịch này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và dung môi được làm bay hơi trong chân không. Chất rắn thu được

được hấp thụ trong nước (40ml) và được axit hóa đến độ pH bằng 3 mà ở điểm đó chất rắn màu trắng/ tía được vỡ ra. Chất rắn này được lọc bỏ và được làm khô trong chân không để thu được 164mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Dịch lọc được chiết bằng DCM (2x15ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 221mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Hai mẻ chứa phần thô được kết hợp và được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 164mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng. Cột này được rửa giải lại bằng metanol/DCM 20%, các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 75mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 523$.

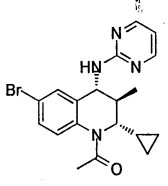
Chất trung gian 370: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-carbamoylphenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



DIPEA (0,067ml, 0,383mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(4-(tert-butoxycacbonyl)piperazin-1-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 369, 50mg, 0,096mmol) và HATU (43,7mg, 0,115mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (0,8ml), và dung dịch này được khuấy trong 1 phút sau đó amoni clorua (6,14mg, 0,115mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch này được rửa giải đến 1ml bằng metanol và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 52mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng.

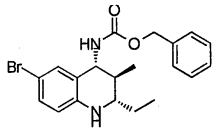
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH]^+ = 522$.

Chất trung gian 371: 1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 344, 300mg, 0,928mmol), 2-flopyrimidin (182mg, 1,856mmol) và DIPEA (0,324ml, 1,856mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (4,5ml) được khuấy trong vi sóng trong bình đóng ở 200°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat (10ml) và rửa bằng nước (3 x 7ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không. Phần thô được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 50g và được tinh chế qua gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (220mg, 0,548mmol, 59%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+$ = 401, 403.

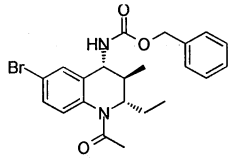
Chất trung gian 372: benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa 4-bromoanilin (5g, 29,1mmol) và propionaldehyt (3,15ml, 43,6mmol) trong diclometan (DCM) khan (150ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá). Bổ sung (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,336g, 0,581mmol), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 5,93g, 31,0mmol) trong DCM khan (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C (bồn nước đá) và để đến nhiệt độ trong phòng qua đêm (17 giờ). Hỗn hợp phản ứng được kết hợp với hỗn hợp này từ một phản ứng khác (bắt đầu với 1,6g anilin) sau đó được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ (140ml) và lớp nước này được chiết bằng với DCM (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Phần thô được cho vào DCM (10ml) và được tinh chế bằng sắc ký silica gel, gradien EtOAc trong xyclohexan từ 0 đến 10% (340g) trên 20 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Chất rắn màu trắng thu được (12,6g) được tinh chế lại trong hỗn hợp EtOAc - xyclohexan (1-3) và nguyên liệu được tinh chế lại được tách bằng phương pháp lọc chân không để thu được (sau 2 giờ trong tủ sấy chân không) sản phẩm (10,8g, 26,8mmol, 92%) dưới dạng tinh thể mịn màu trắng. Thực hiện phân tích bằng HPLC

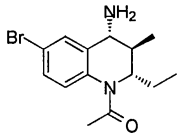
không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OJ 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/các chất đồng phân đối ảnh nhỏ (<0,5% bằng UV) được rửa giải trong 9,6 phút, và đỉnh 2/các chất đồng phân đối ảnh lớn (>99,5% bằng UV) được rửa giải trong 13,2 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết >99%. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,28 phút, $[MH]^+$ = 403, 405.

Chất trung gian 373: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Thêm nhỏ giọt axetyl clorua (2,2ml, 30,9mmol) trong DCM khan (18ml) vào dung dịch được khuấy chứa benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 372, 10,5g, 26,0mmol) và pyridin (6,0ml, 74,2mmol) trong diclometan (DCM) khan (252ml) ở 0°C (bồn nước đá) và hỗn hợp thu được này được khuấy trong 1 giờ, sau đó để đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được chuyển vào phễu tách và được rửa bằng HCl 1M (250ml), nước (250ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (250ml), được làm khô (thiết bị tách pha) và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (11g, 24,70mmol, 95%) dưới dạng bột màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,17 phút, $[MH]^+$ = 445, 447.

Chất trung gian 374: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-etyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

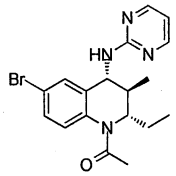


Bổ sung mẫu benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 373, 2,57g, 5,77mmol) và kali hydroxit (3,22g, 57,4mmol) vào bình tròn, và thêm vào đó nước (40ml) và etanol (40ml), tạo thành huyền phù. Bình phản ứng được gia nhiệt đến 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng nước (50ml) và DCM (100ml) được thêm vào. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (2 x 50ml). Độ pH của lớp nước (~11) được điều chỉnh đến độ pH bằng 9 với HCl 2M và được chiết lại bằng DCM (2x100ml). Các lớp hữu cơ ở độ pH bằng 9 chứa

sản phẩm sạch được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (539mg, 1,732mmol, 30%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Các phần chiết hữu cơ đầu tiên ở độ pH bằng 11 được kết hợp, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được 1,63g dầu thô màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (100g), rửa giải bằng NH_3 từ 0 đến 20% 2M trong MeOH/DCM trên 1320ml. Tất cả các phần được trộn lẫn vì thế các phần được kết hợp để thu được 1,53g dầu thô màu vàng. Dầu này được tinh chế lại bằng sắc ký trên SiO_2 (50g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 460ml. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được cô để thu được sản phẩm (494mg, 1,587mmol, 28%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

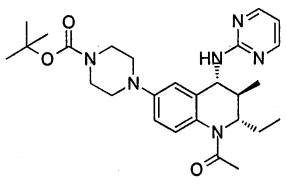
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[MH]^+$ = 311, 313.

Chất trung gian 375: 1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-bromo-2-etyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 374, 530mg, 1,703mmol), 2-flopyrimidin (357mg, 3,64mmol) và DIPEA (1,190ml, 6,81mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (5ml) được gia nhiệt trong lò vi sóng 5ml trong 4 giờ ở 160°C. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etyl axetat và dung dịch LiCl bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được 1,05g phần thô dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 330ml để thu được sản phẩm (571mg, 1,467mmol, 86%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,97 phút, $[MH]^+$ = 389, 391.

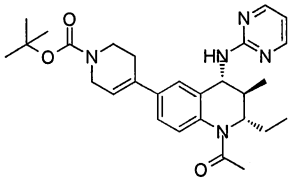
Chất trung gian 376: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



1-((2S,3R,4R)-6-Bromo-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 375, 77mg, 0,198mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (60mg, 0,322mmol), $Pd_2(dba)_3$ (30mg, 0,033mmol), DavePhos (30mg, 0,076mmol) và natri tert-butoxit (57,0mg, 0,593mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan khô (2ml) trong lò vi sóng 5ml. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite (cột loại 2,5g) được rửa bằng etyl axetat. Hỗn hợp này được cô để thu được 210mg dầu thô màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (10g), rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 120 ml để thu được sản phẩm (55mg, 0,111mmol, 56%) dưới dạng dầu màu vàng.

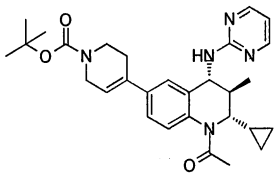
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 495$.

Chất trung gian 377: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



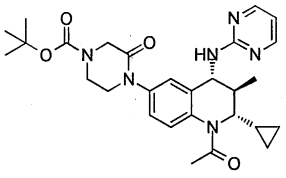
1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 375, 346mg, 0,889mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (412mg, 1,333mmol), kali cacbonat (369mg, 2,67mmol) và $PdCl_2P(Ph_3)_2$ (64mg, 0,091mmol) được kết hợp trong hỗn hợp của 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được ~927mg phần cặn thô màu nâu. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (50g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 660ml để thu được sản phẩm (352mg, 0,716mmol, 81%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 492$.

Chất trung gian 378: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat



Mẫu 1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 371, 250mg, 0,623mmol) được thêm vào bình trong môi trường nitơ. Mẫu này được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (1,0ml), và sau đó caesi cacbonat (609mg, 1,869mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (289mg, 0,934mmol) và paladi tetrakis (72,0mg, 0,062mmol) được thêm vào dung dịch này, trong khi khuấy. Hỗn hợp này được gia nhiệt, trong khi khuấy, ở 80°C trong môi trường nitơ trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong tổng cộng 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, và được pha loãng bằng etyl axetat và nước. Các lớp được tách, và lớp nước này được chiết bằng etyl axetat. Các lớp hữu cơ được kết hợp và được rửa hai lần bằng nước muối. Lớp hữu cơ sau đó được làm khô trên natri sulphat, được lọc và được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu tối. Dầu này được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 50g, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh - sản phẩm rửa giải trong etyl axetat từ 60% đến 80% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm được tinh chế, (295,2mg, 0,498mmol, 80%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, $[MH]^+ = 504$.

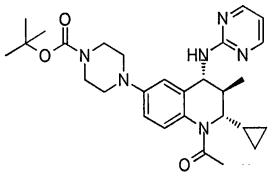
Chất trung gian 379: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 371, 100mg, 0,249mmol), tert-butyl 3-oxopiperazin-1-carboxylat (49,9mg, 0,249mmol), (1R,2R)-N1,N2-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (3,85µL, 0,025mmol), copper(I) iodua (4,75mg, 0,025mmol) và K_2CO_3 (68,9mg, 0,498mmol) trong 1,4-dioxan (4ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl

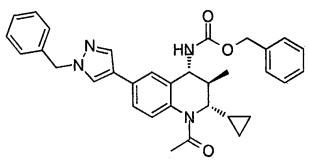
axetat. Dung dịch này được cô trong chân không và phần thô được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (40mg, 0,077mmol, 31%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+$ = 521.

Chất trung gian 380: tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat



Các mẫu $Pd_2(dba)_3$ (22,82mg, 0,025mmol), DavePhos (29,4mg, 0,075mmol), tert-butyl piperazin-1-carboxylat (46,4mg, 0,249mmol) và natri tert-butoxit (35,9mg, 0,374mmol) được thêm vào lò vi sóng từ 2ml đến 5ml. Sau đó thêm vào đó mẫu 1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 371, 50mg, 0,125mmol), mà đã được hòa tan trong 1,4-dioxan (2ml). Bình này được đóng kín, và dung dịch này được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút. Bình này sau đó được cho vào lò vi sóng phản ứng, và được gia nhiệt ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat, được lọc qua cột celite loại 2,5g và được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột nhanh silica loại 10g, và được tinh chế bằng sắc ký silica gel nhanh - sản phẩm rửa giải trong etyl axetat / xyclohexan từ 45% đến 100%. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu vàng (16,1mg, 0,022mmol, 18%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+$ = 507.

Chất trung gian 381: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat

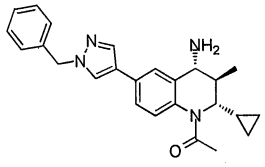


Bổ sung benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 219, 2,036g, 4,45mmol), 1-benzyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (1,15g, 4,05mmol) và caesi cacbonat (3,96g, 12,14mmol) trong 1,4-dioxan (60ml)/nước

(6ml) vào bình phản ứng. Dung dịch này được khử khí bằng nitơ và được xử lý bằng paladi tetrakis (0,468g, 0,405mmol) trước khi được khử khí lại với nitơ và sau đó được khuấy ở 80°C trong 16 giờ trong môi trường nitơ. Dung dịch phản ứng được phân tách giữa nước (80ml) và etyl axetat (80ml) và các lớp được phân tách. Pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (100ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng dung dịch nước muối (80ml) trước khi được cô trong chân không để thu được 3,413g sản phẩm thô dưới dạng bọt màu vàng. Bọt này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (100g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 65%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 1,643g sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,17 phút, $[M-NH_2]^+ = 535$.

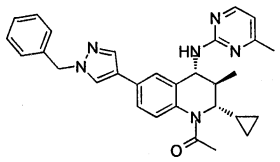
Chất trung gian 382: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 381, 1,643g, 3,07mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (25ml), TBAF 1M trong THF (9,4ml, 9,40mmol) được thêm vào và dung dịch được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 5 giờ. TBAF 1M trong THF (3,07ml, 3,07mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy dưới điều kiện hồi lưu trong 72 giờ. Dung dịch phản ứng được phân tách giữa dung dịch nước $NaHCO_3$ (80ml) bão hòa và DCM (80ml), pha chứa nước được chiết bằng 80ml DCM và các lớp hữu cơ kết hợp và được làm khô qua thủy tinh kị nước trước khi được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng hỗn hợp màu cam/ nâu. Hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (50g) rửa giải bằng amoniac từ 0 đến 4% 2M trong metanol/DCM. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 1,241g sản phẩm mong muốn.

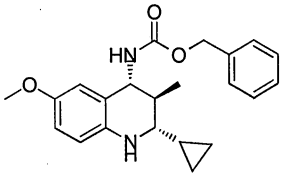
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[M-NH_2]^+ = 384$.

Chất trung gian 383: 1-((2S,3R,4R)-6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 2-clo-4-metylpyrimidin (69,3mg, 0,539mmol), kali florua (39,2mg, 0,674mmol) và 18-crown-6 (59,4mg, 0,225mmol), tiếp theo là dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 382, 180mg, 0,449mmol) và DIPEA (0,133ml, 0,764mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (5ml) vào lò vi sóng từ 2 đến 5ml. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 4 giờ. Bổ sung kali florua (39,2mg, 0,674mmol), 18-crown-6 (59,4mg, 0,225mmol) và 2-clo-4-metylpyrimidin (46,2mg, 0,360mmol) và phản ứng này được gia nhiệt dưới bức xạ vi sóng đến 160°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được phân tách giữa dietyl ete (40ml) và và nước (40ml). Các lớp được tách và lớp nước này được chiết bằng dietyl ete (2 x 40ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 133mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 493$.

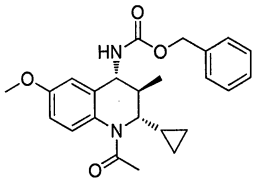
Chất trung gian 384: benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



4-Metoxyanilin (200mg, 1,624mmol) được hấp thụ trong DCM (7ml) trong môi trường nitơ và bổ sung xyclopropancarbaldehyt (0,182ml, 2,436mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ với rây phân tử (25g). Phản ứng này được làm nguội mát trong bồn nước đá trong 10 phút sau đó (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 342mg, 1,786mmol) trong DCM (3ml) được thêm vào. (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 9,38mg, 0,016mmol) sau đó được thêm vào trong một

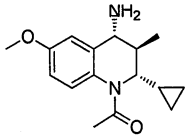
phần và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và được rửa bằng DCM (10ml), sau đó được rửa bằng bão hòa $NaHCO_3$ (10ml). Lớp hữu cơ được lọc qua thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không thu được chất rắn màu trắng. Mẫu này được cho vào diclometan (1ml) và được tinh chế trên silica gel (25g) cột bằng cách sử dụng etyl axetat-xyclohexan từ 0 đến 50% trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (287,6mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. Thực hiện phân tích bằng HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OJ 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 1 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh nhỏ (3% bằng UV) được rửa giải trong 9,6 phút, và đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh lớn (97% bằng UV) được rửa giải trong 15,9 phút. Quá trình này cho thấy sản phẩm có độ tinh khiết >94%. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,21 phút, $[MH]^+$ = 367.

Chất trung gian 385: benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Bình cầu đáy tròn chứa benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 384, 279,5mg, 0,763mmol) được tạo huyền phù trong 2-metyltetrahydrofuran (2-MeTHF) (2ml) trong môi trường nitơ. Axetyl clorua (0,163ml, 2,288mmol) được thêm vào hỗn hợp này mà được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 5 giờ. DIPEA (0,400ml, 2,288mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong etyl axetat (5ml) và sau đó bổ sung dung dịch chứa $NaHCO_3$ bão hòa (10ml). Các pha được tách; pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (5ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và tiếp tục được rửa bằng NH_4Cl bão hòa (10ml). Lớp hữu cơ được lọc qua thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (216mg, 0,529mmol, 69%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+$ = 409.

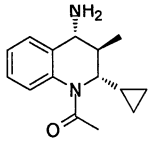
Chất trung gian 386: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung paladi 10% trọng lượng trên cacbon (đáy khô trên cacbon hoạt tính, ướt, Degussa loại E101 NE/W) (700mg, 6,58mmol) vào dung dịch chứa benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 385, 216mg, 0,529mmol) trong etanol (5ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite. EtOH được chuẩn bị trước loại 2g, và cột này được rửa bằng EtOH (10ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được sản phẩm (122mg, 0,445mmol, 84%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,53 phút, $[M-NH_2]^+ = 258$.

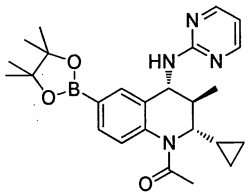
Chất trung gian 387: 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 344, 2g, 4,37mmol) được hòa tan trong etanol (25ml) và Pd/C 10% ướt 50% (0,2g, 1,879mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được hydro hóa trong 25 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (10g) và được rửa bằng etanol (50ml). Các phần này được cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (589mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,49 phút, $[MH]^+ = 245$.

Chất trung gian 388: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

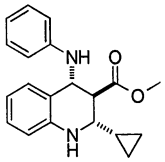


1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 371, 2,5474g, 6,35mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) khô (20ml). Bổ sung

bis(pinacolato)diboron (3,22g, 12,70mmol), $PdCl_2$(dppf) (0,464g, 0,635mmol) và kali axetat (1,246g, 12,70mmol) và hỗn hợp phản ứng được khử khí dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 80°C và được khuấy dưới N_2 trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa etyl axetat và nước. Hỗn hợp hai pha này được đi qua cột Celite. Các lớp nước và các lớp hữu cơ được tách và lớp nước này được chiết bằng nhiều etyl axetat (2x50ml) hơn. Các phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô bằng cách đi qua qua thủy tinh kị nước và được cô để thu được 7,1g phần cặn thô màu nâu. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký (cột loại 100g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 10 đến 70% trên 10 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm (2,98g) dưới dạng bọt thủy tinh màu nâu.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 449$.

Chất trung gian 389: rac-(2S,3S,4R)-metyl 2-xyclopropyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxylat

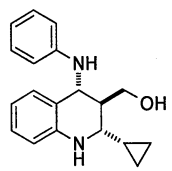


Dung dịch chứa anilin (1138µL, 11,24mmol) và metyl propiolat (500µL, 5,62mmol) trong etanol (12ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm.

Xyclopropancarbaldehyt (420µL, 5,62mmol), và axit 4-metylbenzen sulfonic hydrat (267mg, 1,405mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ nữa. Kết tủa được tạo thành ngay lập tức. Hỗn hợp phản ứng được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được được làm lạnh đến 0°C và kết tủa được lọc bỏ và được rửa bằng etanol lạnh để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (945mg, 2,93mmol, 52%).

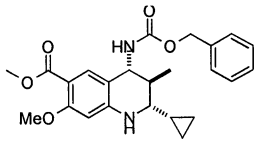
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,21 phút, $[M-NHPh]^+ = 230$.

Chất trung gian 390: rac-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)metanol



rac-(2S,3S,4R)-metyl 2-xyclopropyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 389, 736mg, 2,283mmol) được hòa tan trong diclometan (DCM) (20ml) và được làm nguội mát trong bồn nước đá /axeton trong môi trường nitơ. DIBAL-H 25% khối lượng/thể tích trong toluen (2662mg, 4,68mmol) được thêm nhỏ giọt và dung dịch thu được này được khuấy trong 3 giờ. Tiếp tục bổ sung một phần DIBAL-H 25% khối lượng/thể tích trong toluen (2662mg, 4,68mmol) và dung dịch thu được được khuấy trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được gia tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng và bổ sung TBME (20ml). Bổ sung nước (0,4ml), tiếp theo là nước NaOH 15% (0,4ml) và tiếp theo là một phần nước (0,94ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy mạnh ở 20°C trong 15 phút. $MgSO_4$ thừa được thêm vào, huyền phù được khuấy trong 30 phút và được để qua đêm. Huyền phù thu được này được lọc và chất rắn được lọc được rửa bằng DCM. Dịch lọc được làm bay hơi thành chất rắn màu vàng nhạt và được hòa tan lại trong lượng DCM ít nhất. Dung dịch này được cho vào cột silica SNAP loại 25g và được rửa giải bằng xyclohexan:EtOAc (từ 5 đến 25%). Sản phẩm chứa các phần được làm bay hơi thành chất gôm màu nâu nhạt, được hòa tan lại trong TBME và xyclohexan và được làm bay hơi trong chân không thành chất rắn màu trắng (591mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,12 phút, $[M-H]^+ = 293$.

Chất trung gian 391: rac-(2S,3S,4R)-metyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat

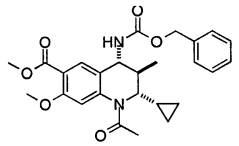


Bổ sung rây phân tử 3A (1g) vào bình tròn khô, bình này được trút và được gia nhiệt dưới khí quyển để kích hoạt rây phân tử. Bình này được làm đầy lại với nitơ và để mát. Dung dịch chứa metyl 4-amino-2-metoxybenzoat (1g, 5,52mmol) trong DCM khô (37ml), tiếp theo là xyclopropancarbaldehyt (0,619ml, 8,28mmol) được thêm vào bình phản ứng trong môi trường nitơ và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Các dung dịch chứa diphenyl hydro phosphat (0,069g, 0,276mmol), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 1,548g, 6,07mmol) trong DCM khô (2x7,5ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc, phần cặn được rửa bằng MeOH (2x50ml) và EtOAc (25ml) vào bình khác với dịch lọc ban đầu. Dịch lọc DCM được cô

trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (2,44g, 2,87mmol, chỉ tinh khiết từ 50% đến 52%). Các dịch rừa MeOH/EtOAc cũng được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (239mg, 0,563mmol, 10%). Phần cặn rắn cũng được thu gom và thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu be (1,44g, 3,39mmol, 62%).

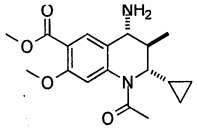
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 425$.

Chất trung gian 392: rac-(2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



rac-(2S,3S,4R)-Metyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 391, 2,44g, 2,87mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (25ml) và được xử lý bằng DIPEA (2,008ml, 11,50mmol) và axetyl clorua (1,022ml, 14,37mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Nước (30ml) được thêm vào và tiếp tục phân tách DCM (20ml) và các lớp được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng DCM (2x40ml) và các lớp hữu cơ được kết hợp. Các lớp này được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm này được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 20% đến 100%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu trắng (1,27g, 2,72mmol, 95%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 467$.

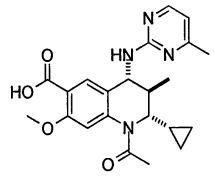
Chất trung gian 393: rac-(2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



Bình hình nón được nạp rac-(2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 392, 1,27g, 2,72mmol), etanol (53ml) và paladi 10% trên cacbon (0,116g, 1,089mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro

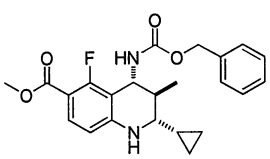
trong ~24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa giải bằng etanol (2x20ml). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Dầu này được hấp thụ trong DCM và được thêm vào cột silica loại 100g, được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng (NH_3 2M trong MeOH)/DCM 20%)/DCM từ 0 đến 20%. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (628mg, 1,889mmol, 69%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,50 phút, $[M-NH_2]^+ = 316$.

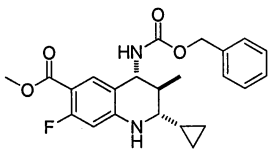
Chất trung gian 394: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



rac-(2S,3R,4R)-Metyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 393, 85mg, 0,200mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (870µL) và nước (870µL). Lithi hydroxit (11,99mg, 0,501mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl 2M (chứa nước) (250µL, 0,501mmol), tiếp theo là MeOH/DCM 10% (20ml) và nước (20ml). Hỗn hợp hai pha này được khuấy trong 5 phút và các lớp sau đó được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (82mg, 0,200mmol, 100%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 411$.

Chất trung gian 395: (2S,3S,4R)-metyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-5-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat & (2S,3S,4R)-metyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (~1:1)



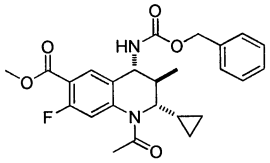


Dung dịch chứa metyl 4-amino-2-flobenzoat (1g, 5,91mmol) và xyclopropancarbaldehyt (0,663ml, 8,87mmol) trong DCM khô (37ml) được khuấy trong bình phản ứng trong môi

trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và sau đó được làm lạnh đến 0°C. Các dung dịch chứa (11bS)-2,6-bis(4-clophenyl)-4-hydroxy-8,9,10,11,12,13,14,15-octahydrodinaphto[2,1-d:1',2'-f][1,3,2]dioxaphosphepin 4-oxit (về phương pháp điều chế xem về phương pháp điều chế xem JACS, 2011, 133, 14804, 0,034g, 0,059mmol), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 1,244g, 6,50mmol) trong DCM khô (2x7,5ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dịch lọc được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu be (1,059g, 1,284mmol, 43,4% hiệu suất). Phần cặn này cũng được thu gom để tiếp tục thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (1,456g, 1,765mmol, 60%).

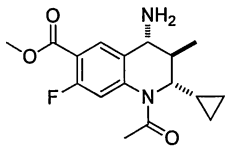
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 413$.

Chất trung gian 396: (2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



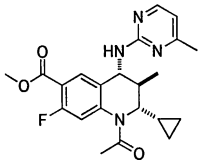
(2S,3S,4R)-metyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-5-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat compound & (2S,3S,4R)-metyl 4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (~1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 395, 403mg, 0,489mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (10ml) và được xử lý bằng axetyl clorua (0,139ml, 1,954mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 58 giờ. Thêm axetyl clorua (0,139ml, 1,954mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong ~3 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng DCM (20ml) và HCl 2M (chứa nước) (20ml) và các lớp được phân tách. Lớp nước này được rửa bằng DCM (2x20ml) và các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước) dung dịch (20ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Vì sản phẩm vẫn chứa tạp chất đáng chú ý, tiếp tục tinh chế phần thô bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (116mg, 0,255mmol, 26%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 455$.

Chất trung gian 397: (2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



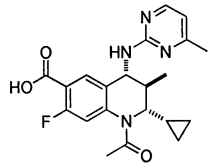
Bình hình nón được nạp (2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 396, 235mg, 0,517mmol), etanol (10ml) và paladi 10% trên cacbon (22,01mg, 0,207mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển hydro trong ~16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa giải bằng etanol (2x20ml). Dịch lọc được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (40mg, 0,125mmol, 24%) dưới dạng chất gôm không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[M-NH_2]^+ = 304$.

Chất trung gian 398: (2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat



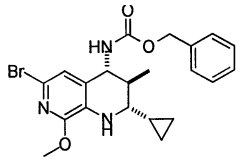
Dung dịch chứa 2-clo-4-metylpyrimidin (48,2mg, 0,375mmol), kali florua (32,6mg, 0,562mmol), (2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 397, 40mg, 0,125mmol), 18-crown-6 (49,5mg, 0,187mmol) và DIPEA (0,109ml, 0,624mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,7ml) được thêm vào lò vi sóng và lò được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước và Et_2O. Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ kết hợp được chiết lại bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien EtOAc / xyclohexan từ 25 đến 100% để thu được sản phẩm (21,9mg, 0,053mmol, 43%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+ = 413$.

Chất trung gian 399: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



(2S,3R,4R)-metyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 398, 21,9mg, 0,053mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (1ml) và nước (1000µL). Lithi hydroxit (6,36mg, 0,265mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. HCl 2M (chứa nước) (150µL, 0,300mmol) được thêm vào, tiếp theo là MeOH/DCM 10% và nước. Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% và DCM. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng (19,7mg, 0,049mmol, 93%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 399$

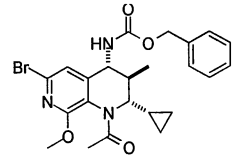
Chất trung gian 400: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Bổ sung xyclopropancarbaldehyt (2,30ml, 30,8mmol) vào dung dịch chứa 6-bromo-2-metoxypyridin-3-amin (3,10g, 15,27mmol) trong 2-Me THF (30ml). Hỗn hợp được khuấy trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung vào dung dịch này ytterbium(III) triflat (9,50g, 15,32mmol), tiếp theo là (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 3,10g, 16,21mmol) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới khí quyển và chất gôm/ bọt được hòa tan từng phần trong DCM (100ml) và rửa bằng nước (3x100ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (6,80g, 15,24mmol, 100%, 76% tinh khiết).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,37 phút, $[MH]^+ = 446, 448$.

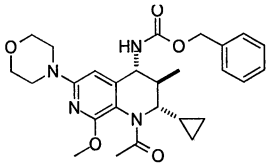
Chất trung gian 401: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3S,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất

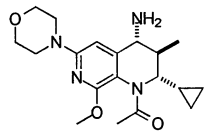
trung gian 400, 6,80g, 15,24mmol) trong axetic anhydrua (50ml, 530mmol) được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được pha loãng bằng EtOAc (50ml). Lớp hữu cơ được khuấy mạnh với NaOH 1M (chứa nước) (50ml), được phân tách và quá trình này lặp lại hai lần. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (50ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới chân không. Phần cặn được hòa tan trong DCM (20ml), được đưa vào cột silica loại 340g loại và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 8 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu nâu sáng (4,77g, 9,77mmol, 64%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+$ = 488, 490.

Chất trung gian 402: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat



Bổ sung morpholin (0,42ml, 4,82mmol) vào hỗn hợp gồm natri tert-butoxit (0,550g, 5,72mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,200g, 0,218mmol), Dave Phos (0,160g, 0,407mmol), rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 401, 2,15g, 4,40mmol) trong 1,4-dioxan khan (25ml) và hỗn hợp này được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bánh này được rửa bằng EtOAc (50ml). Dịch lọc được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được hòa tan trong DCM (5ml). Dung dịch này được cho vào cột silica và được tinh chế bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 60% trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu nâu sáng (1,09g, 2,204mmol, 50%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+$ = 495.

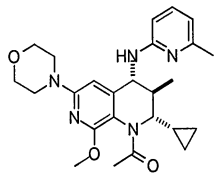
Chất trung gian 403: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung paladi 10% trọng lượng trên cacbon (đáy khô) trên cacbon hoạt tính (ướt, Degussa loại E101 NE/W) (110mg, 1,034mmol) vào dung dịch chứa rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 402, 1,05g, 2,123mmol) trong etanol (15ml) và hỗn hợp này được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bánh này được rửa bằng EtOH (80ml). Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được làm khô trong tủ sấy chân không cao để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (746mg, 2,070mmol, 97%).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 361$.

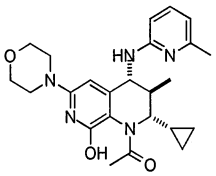
Chất trung gian 404: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm natri tert-butoxit (144mg, 1,494mmol), $Pd_2(dba)_3$ (45,6mg, 0,050mmol), Dave Phos (39,2mg, 0,100mmol) và rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 403, 359mg, 0,996mmol). Hỗn hợp này được rửa giải bằng 1,4-dioxan khan (5ml) và được xử lý bằng 2-bromo-6-metylpyridin (0,136ml, 1,195mmol). Bình này được trút, được thanh lọc với nitơ và được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và bánh này được rửa bằng EtOAc (40ml). Dịch lọc được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được hòa tan trong MeOH (5ml). Dung dịch này được đưa vào cột SCX-2 loại 20g và cột này được rửa bằng MeOH (120ml), tiếp theo là NH_3 2M trong MeOH (120ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi trong chân không, phần cặn được cho vào DCM (4ml) và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 0 đến 100% (+1% NEt_3) trong DCM (+1% NEt_3) trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm (445mg) dưới dạng chất gôm màu cam. Hợp chất này không tinh khiết hoàn toàn nhưng được dùng như vậy trong phản ứng hóa học khác.

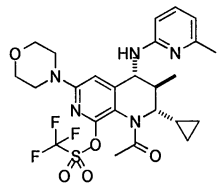
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+ = 452$.

Chất trung gian 405: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-8-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 404, 358mg, 0,793mmol) và natri iodua (713mg, 4,76mmol) được rửa giải bằng axetonitril (1ml) và TMSCl (0,608ml, 4,76mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 55°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ phòng và được làm bay hơi dưới chân không. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc (25ml) và được rửa lần lượt bằng nước $NaHCO_3$ bão hòa (2 x 25ml) và nước (25ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Phần cặn này được cho vào DCM (5ml) và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng thủy tinh màu xanh tối (84mg, 0,192mmol, 24%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,48 phút, $[MH]^+ = 438$.

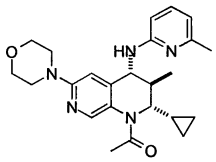
Chất trung gian 406: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-8-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 405, 84mg, 0,192mmol) trong DCM (1ml) được xử lý bằng trietylamin (0,054ml, 0,384mmol), DMAP (2mg, 0,016mmol) và N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (94mg, 0,240mmol). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình được nút lại trong 64 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (4ml) và rửa bằng nước (3 x 5ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Chất gôm

màu nâu được cho vào DCM (2ml) và được tinh chế trên cột silica loại 25g bằng cách sử dụng gradien NH_3/MeOH từ 0 đến 15% 2M trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Chất gôm được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu tía (52mg, 0,091mmol, 48%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,27 phút, $[MH]^+ = 570$.

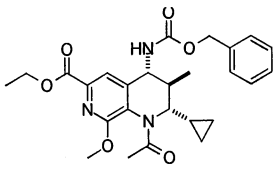
Chất trung gian 407: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-8-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 406, 50mg, 0,088mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (10mg, 0,012mmol) trong DMF khan (1ml) được xử lý bằng trietylamin (50µL, 0,359mmol) và axit Formic (10µL, 0,261mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 60°C trong 1 giờ. Tiếp tục bổ sung $Pd(dppf)Cl_2$ (10mg, 0,012mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 60°C trong 15 giờ. Tiếp tục bổ sung axit Formic (20µL, 0,522mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 5 giờ. Tiếp tục bổ sung axit Formic (20µL, 0,522mmol) và $Pd(dppf)Cl_2$ (10mg, 0,012mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp vào cột SCX-2 MeOH đã được chuẩn bị trước loại 2g. Cột này được rửa bằng MeOH (10ml), tiếp theo là NH_3 2M trong dung dịch MeOH (10ml). Dịch rửa cơ bản được cô dưới khí quyển và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (22mg, 0,052mmol, 60%).

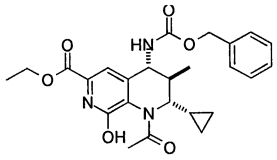
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 422$.

Chất trung gian 408: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat



Dung dịch chứa benzyl rac-((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-bromo-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 401, 4,96g, 10,16mmol), Et_3N (14,16ml, 102mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (2,93g, 2,54mmol) trong 1,4-dioxan (50ml) và etanol (50ml) được gom lại trong bình cầu đáy tròn 3 cổ trong môi trường nitơ và bình này được thanh lọc với cacbon monoxit trong 1 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới khí quyển cacbon monoxit (bình cầu được lấp bằng cacbon monoxit) ở 80°C. Sau 6,5 giờ bình cầu được lấp đầy lại và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 17 giờ. cacbon monoxit được sục vào dung dịch này trong 1 giờ ở 80°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, phần cặn được phân tách giữa DCM (100ml) và nước (100ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này (9,8g) được cho vào 2x cột silica loại 100g, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng EtOAc từ 10 đến 40% trong xyclohexan (20 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm để thu được 2 mẻ sản phẩm mong muốn (1,94g, 4,03mmol, 40%) dưới dạng dầu không màu; (2,06g, 4,28mmol, 42%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,14 phút, $[MH]^+ = 482$.

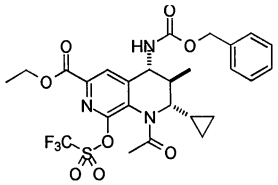
Chất trung gian 409: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-8-hydroxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat



TMSCl (0,256ml, 2,014mmol) và natri iodua (0,302g, 2,014mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-8-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 408, 1,94g, 4,03mmol) trong axetonitril (50ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hấp thụ trong EtOAc (100ml), được làm ngừng lại bằng dung dịch chứa natri bicacbonat bão hòa (100ml). Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước này được chiết

bằng EtOAc (100ml). Lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này (2,05g) được cho vào trên cột silica loại 100g, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng MeOH từ 0 đến 10% trong DCM (20 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (1,6g) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 468$.

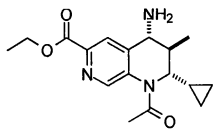
Chất trung gian 410: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-8-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat



Dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-8-hydroxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 409, 1,6g, 3,42mmol) trong DCM (50ml) được làm nguội mát với bồn nước đá. Trietylamin (0,954ml, 6,84mmol), DMAP (0,084g, 0,684mmol) và N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (1,680g, 4,28mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 18 giờ. Trietylamin (0,954ml, 6,84mmol), DMAP (0,084g, 0,684mmol) và N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (1,680g, 4,28mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 1 giờ. hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM (50ml) và rửa bằng nước (2x100ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Phần cặn được cho vào DCM trên cột silica loại 100g và được rửa giải bằng cách sử dụng gradien EtOAc từ 10 đến 60% trong xyclohexan (15 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (1,69g) dưới dạng dầu màu vàng.

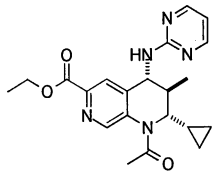
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,30 phút, $[MH]^+ = 600$.

Chất trung gian 411: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat



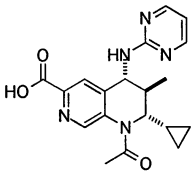
Dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-(((benzyloxy)cacbonyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-8-(((triflometyl)sulfonyl)oxy)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 410, 600mg, 1,001mmol) và Pd/C (368mg, 3,46mmol) trong etanol (30ml) được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng. Sau 20 giờ khuấy ở nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này (474mg) được cho vào trên cột silica loại 50g trong MeOH/DCM 1:3 mà sau đó được làm khô trong tủ sấy chân không trong 20 phút. Thực hiện phép tinh chế bằng cách sắc ký cột, rửa giải bằng metanolic amoniac từ 0 đến 5% (2M) trong DCM (15 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (153mg) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 318$.

Chất trung gian 412: rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat



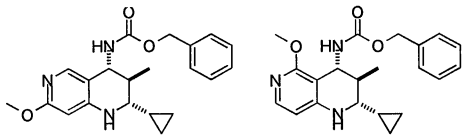
DIPEA (0,080ml, 0,457mmol) và 2-flopyrimidin (49,3mg, 0,503mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 411, 145mg, 0,457mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,2ml) trong bình vi sóng. Bình này được bịt kín và được gia nhiệt ở 120°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc (40ml) và nước (40ml). Tiếp tục rửa lớp hữu cơ bằng nước (40ml) và nước muối (2x40ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn này (164mg) được cho vào trên cột silica loại 25g, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng gradien MeOH từ 0 đến 8% trong DCM (15 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (124mg) dưới dạng dầu màu vàng.LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 396$.

Chất trung gian 413: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylic



Lithi hydroxit.H_2O (26mg, 0,620mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 412, 120mg, 0,303mmol) trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (THF) (3ml) và nước (1ml). Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được hấp thụ trong nước (20ml), được làm nguội mát với bồn nước đá và được axit hóa với nước HCl (0,310ml, 0,620mmol). Dung dịch nước được chiết bằng EtOAc (2x20ml) và MeOH 20% trong DCM (2x50ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn (97mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+$ = 368.

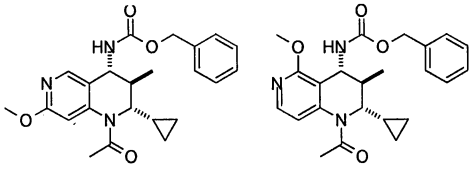
Chất trung gian 414: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat & benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat (~1:1)



2-metoxypyridin-4-amin (1g, 8,06mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (10ml) và được xử lý bằng xyclopropancarbaldehyt (0,721ml, 9,67mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. (E)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 1, 1,694g, 8,86mmol) và ytterbium(III) triflometansulfonat (2,498g, 4,03mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 65°C trong ~24 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát và được cô và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước), được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột loại 100g rửa giải EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được hỗn hợp được tin là của các hợp chất nêu ở đề mục này (1,855g, 2,52mmol, 31%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,81, 0,83 phút, $[MH]^+$ = 368.

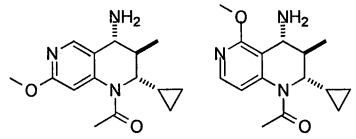
Chất trung gian 415: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat & benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat (~1:1)



rac-benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat & benzyl ((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat (~1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 414, 1,855g, 2,52mmol) được hấp thụ trong axetic anhydrua (20ml, 212mmol) và được khuấy ở 50°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C qua đêm và sau đó ở 110°C trong 5 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 50g rửa giải EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được hỗn hợp được tin là của các hợp chất nêu ở đề mục này (1,512g, 1,846mmol, 73%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+$ = 410.

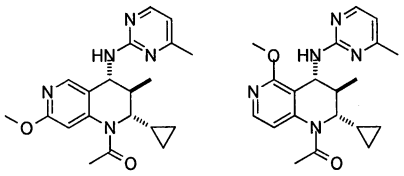
Chất trung gian 416: rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (~1:1)



rac-benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat & benzyl ((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-4-yl)carbamat (~1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 415, 1,5g, 1,832mmol) được hấp thụ trong etanol (20ml) và được xử lý bằng Pd/C 10% (150mg, 1,410mmol) và được khuấy dưới khí quyển hydro trong 3 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite để loại bỏ chất xúc tác và được cô thành chất gôm màu vàng. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 50g rửa giải NH_3/MeOH:DCM từ 0 đến 10% 2M, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được hỗn hợp được tin là của các hợp chất nêu ở đề mục này (685mg, 1,244mmol,

68%) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 & 0,57 phút, $[MH]^+ = 276$.

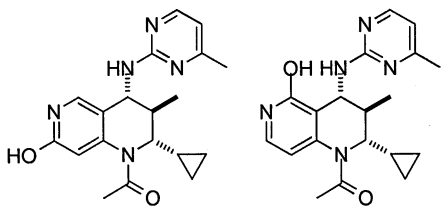
Chất trung gian 417: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (~1:1)



Tất cả rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (~1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 416, 675mg, 1,226mmol), 2-clo-4-metylpyrimidin (189mg, 1,471mmol), 18-crown-6 (162mg, 0,613mmol), kali florua (107mg, 1,839mmol), DIPEA (0,364ml, 2,084mmol) và dimetyl sulfoxit (DMSO) (20ml) được để trong lò vi sóng và được bức xạ ở 160°C trong 4 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng 2-clo-4-metylpyrimidin (60mg, 0,467mmol) và được bức xạ trong lò vi sóng ở 160°C trong 1 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng nước và được chiết bằng EtOAc (x2) các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước LiCl 10% và được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g, rửa giải EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%, các phần thích hợp được gộp lại, cô và được làm khô để thu được hỗn hợp được tin là của các hợp chất nêu ở đề mục này (420mg, 0,572mmol, 47%) dưới dạng chất rắn màu da bò.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,77 & 0,80 phút, $[MH]^+ = 368$.

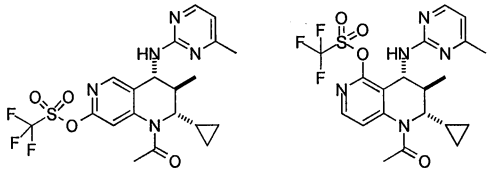
Chất trung gian 418: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-5-hydroxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-hydroxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (~1:1)



rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-5-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (~1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 417, 420mg, 0,572mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (5ml) và được xử lý bằng natri iodua (514mg, 3,43mmol), tiếp theo là TMSCl (0,438ml, 3,43mmol), huyền phù thu được này được khuấy ở 55°C trong 2 giờ. Phản ứng này được cô và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được phân tách và pha chứa nước được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng $NaHCO_3$ (chứa nước), được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g rửa giải: MeOH:DCM từ 0 đến 15%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được hỗn hợp được tin là của các hợp chất nêu ở đề mục này (213mg, 0,301mmol, 53%) dưới dạng thủy tinh màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 & 0,59 phút, $[MH]^+ = 354$.

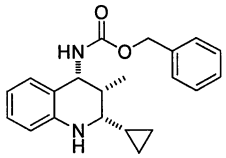
Chất trung gian 419: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-5-yl triflometansulfonat & (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-7-yl triflometansulfonat (~1:1)



rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-5-hydroxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-hydroxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (~1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 418, 210mg, 0,297mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (5ml) và được xử lý bằng trietylamin (0,083ml, 0,594mmol), DMAP (3,63mg, 0,030mmol) và N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (152mg, 0,386mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 20 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (58,3mg, 0,149mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng N-(5-clopyridin-2-yl)-1,1,1-triflo-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit

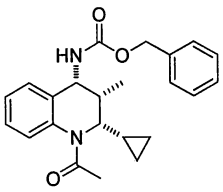
(58,3mg, 0,149mmol) và trietylamin (0,041ml, 0,297mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng DCM và rửa bằng nước, lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g rửa giải: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được 271mg chất rắn màu vàng. Tiếp tục tinh chế chất rắn này bằng cách sử dụng MDAP (HpH). Các phần thích hợp được gộp lại và được cô và được làm khô để thu được hỗn hợp được tin là của các hợp chất nêu ở đề mục này (133mg, 0,137mmol, 46%) chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 & 1,13 phút, $[MH]^+ = 486$.

Chất trung gian 420: rac-benzyl ((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Xyclopropancarboxaldehyt (0,080ml, 1,074mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa anilin (0,098ml, 1,074mmol) trong toluen (8ml) dưới N_2, trên rây phân tử 3A (1,0g) ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ và được làm nguội mát trong xyclohexan: bồn nước đá khô. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm và được làm nguội mát trong axeton: bồn nước đá khô. (Z)-benzyl prop-1-en-1-ylcarbamat (về phương pháp điều chế xem JACS, 2013, 135, 16010, 0,246g, 1,289mmol) hòa tan trong toluen (1ml) được thêm vào, tiếp theo là $BF_3.OEt_2$ (0,136ml, 1,074mmol) và bể lạnh được loại bỏ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được loại bỏ, phần nước được chiết bằng DCM, các phần hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không thành dầu màu nâu. Phần cặn được hòa tan trong DCM (10ml) và xyclohexan (10ml) được thêm vào. Huyền phù thu được này được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng xyclohexan:DCM (25 - 100%). Các phần rửa giải đầu tiên chứa sản phẩm mong muốn chưa tinh khiết. Các phần sau đó chứa chất đồng phân rac-(2S,3S,4R) (47mg). Sản phẩm được rửa giải cuối cùng là chất đồng phân rac-(2S,3R,4S) chưa tinh khiết (45mg). Nguyên liệu mong muốn chưa tinh khiết được tinh chế bằng MDAP (TFA). Làm bay hơi phần mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu xanh nhạt (150mg). LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 337$.

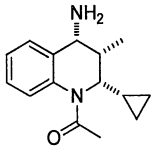
Chất trung gian 421: rac-benzyl ((2S,3S,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat



Axetyl clorua (0,063ml, 0,892mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa pyridin (0,108ml, 1,338mmol) và rac-benzyl ((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 420, 150mg, 0,446mmol) trong diclometan (DCM) (5ml) dưới N_2. Dung dịch thu được này được khuấy trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc và nước $NaHCO_3$ bão hòa. Lớp nước này được loại bỏ, lớp hữu cơ được rửa (1x nước $NaHCO_3$ bão hòa, 1x nước muối), được làm khô trên $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không thành chất gôm màu xanh. Phần cặn được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 10g và được rửa giải bằng xyclohexan:EtOAc (5 - 33%). Sản phẩm chứa các phần được làm bay hơi trong chân không thành chất gôm không màu (95mg).

LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 379$.

Chất trung gian 422: rac-1-((2S,3S,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

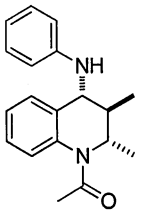


Huyền phù của rac-benzyl ((2S,3S,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 421, 95mg, 0,251mmol) và Pd/C 10% (26,7mg, 0,025mmol) được khuấy trong etanol (6ml) dưới hydro trong 5 giờ. Huyền phù thu được này được lọc qua celite và được làm bay hơi trong chân không thành dầu không màu (58mg).

LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 0,56 phút, $[M-NH_2]^+ = 228$.

Ví dụ thực hiện sáng chế

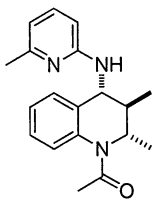
Ví dụ 1: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 69mg, 0,317mmol), DavePhos (12mg, 0,032mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (14mg, 0,016mmol) và natri tert-butoxit (46mg, 0,475mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (0,04ml, 0,380mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Phản ứng này được khử khí bằng nitơ trong 10 phút. Dung dịch được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 30 phút sử dụng lò phản ứng vi sóng. Dung dịch này được chuyển vào một lò vi sóng từ 2 đến 5ml khác qua bơm tiêm, bromobenzen (0,04ml, 0,380mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (14mg, 0,016mmol), DavePhos (12mg, 0,032mmol) và natri tert-butoxit (46mg, 0,475mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khử khí bằng nitơ trong 10 phút, sau đó được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được cho vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (26mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 295$.

Ví dụ 2: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

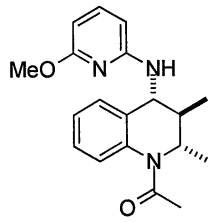


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 44mg, 0,20mmol), 2-clo-6-metylpyridin (0,02ml, 0,24mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (9mg, 9,99µmol), natri tert-butoxit (29mg, 0,30mmol), DavePhos (8mg, 0,02mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản

ứng nhà kính trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được chất rắn không màu. Chất rắn này chưa đủ tinh khiết nên được tinh chế lại bằng sắc ký MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (38mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 310$.

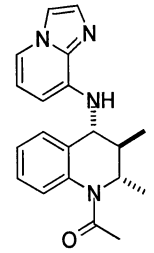
Ví dụ 3: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 52,0mg, 0,238mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,8mg, 0,024mmol), DavePhos (5,6mg, 0,014mmol), natri tert-butoxit (67,4mg, 0,701mmol), 1,4-dioxan (2ml) và 2-bromo-6-metoxypyridin (0,028ml, 0,228mmol) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, sau đó được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và phần cặn được hòa tan trong metanol (1ml). Nguyên liệu hòa tan được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (22,8mg, 0,070mmol, 29,4%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $MH^+ = 326$.

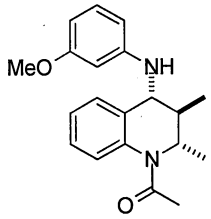
Ví dụ 4: rac-1-((2S,3R,4R)-4-(imidazo[1,2-a]pyridin-8-ylamino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-(2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 40mg, 0,183mmol), DavePhos (7mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26,4mg, 0,275mmol) và 8-bromoimidazo[1,2-a]pyridin (46mg, 0,233mmol) vào lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml. Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan khan (1ml). Bình phản ứng được bịt kín và bình này được trút sau đó được lấp đầy lại hai lần bằng nitơ. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp Celite, rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay và phần cặn được hòa tan trong 1,4-dioxan khan (1ml) sau đó được chuyển vào lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml chứa hỗn hợp gồm DavePhos (7mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26,4mg, 0,275mmol) và 8-bromoimidazo[1,2-a]pyridin (46mg, 0,233mmol). Bình phản ứng được bịt kín và nitơ được sục vào dung dịch này trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite, rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (5mg, 0,015mmol, 8,16%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 335$.

Ví dụ 5: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((3-metoxyphenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

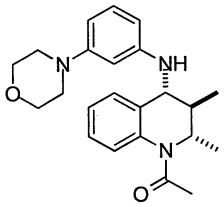


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 35mg, 0,160mmol), DavePhos (7mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17mg, 0,019mmol) và natri tert-butoxit (25mg, 0,260mmol) vào ống nghiệm. Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan khan (2ml) và bổ sung 1-bromo-3-metoxybenzen (24µL, 0,190mmol) vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng nhà kính ở 100°C trong 2 giờ Trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, sau đó được lọc qua cột Celite, rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay và phần cặn được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1) và

được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu vàng nhạt (30mg, 0,092mmol, 57,7%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+ = 325$.

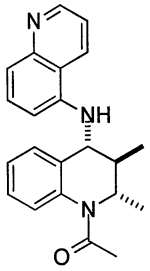
Ví dụ 6: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((3-morpholinophenyl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 51mg, 0,234mmol), 4-(3-bromophenyl)morpholin (67,9mg, 0,280mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10,70mg, 0,012mmol), natri tert-butoxit (33,7mg, 0,350mmol), BrettPhos (12,54mg, 0,023mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 1 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (42,5mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,97 phút, $[MH]^+ = 380,5$

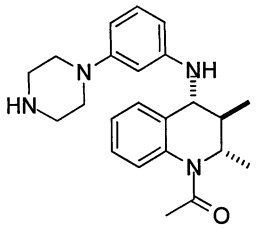
Ví dụ 7: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(quinolin-5-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 40mg, 0,183mmol), DavePhos (7mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26mg, 0,271mmol) và 5-bromoquinolin (46mg, 0,221mmol) vào lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml. Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan khan (1ml). Bình phản ứng được bịt kín và nitơ được sục vào

dung dịch này trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Sau khi được làm mát, hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite, được rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay, để lại phần cặn mà sau đó được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1), sau đó được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay. Tạp chất 10% ở lại và vì vậy phần cặn này (32mg) được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1) sau đó được tinh chế lại bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam (23mg, 0,059mmol, 32,1%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 346$.

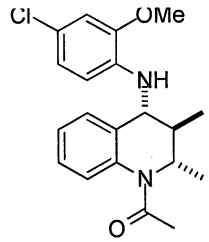
Ví dụ 8: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((3-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic



Bổ sung HCl (0,959ml, 3,84mmol, 4M trong 1,4-dioxan) vào rac-tert-butyl 4-(3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 7, 183,6mg, 0,384mmol) trong metanol (4ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch này sau đó được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (127,2mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+ = 379$.

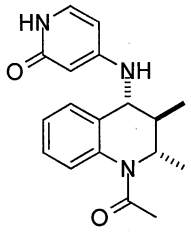
Ví dụ 9: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((4-clo-2-metoxyphenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 39,0mg, 0,179mmol), 1-bromo-4-clo-2-metoxybenzen (47,5mg, 0,214mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,4mg, 0,019mmol, DavePhos (7,4mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26,1mg, 0,272mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C bằng cách sử dụng lò phản ứng nhà kính trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa metanol:DMSO (2ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không. Không phải tất cả mẫu này được bơm vào MDAP, vì vậy các phần cặn được kết hợp, được pha loãng trong metanol (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Bổ sung phần được yêu cầu vào các phần trước và làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (30,9mg, 0,086mmol, hiệu suất 48,2%). Chất rắn này chưa tinh khiết nên sản phẩm được hòa tan trong DCM (1ml) và được tinh chế trên cột silica loại 5g rửa giải bằng etyl axetat 20% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (20mg, 0,056mmol, 31,2%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 359$.

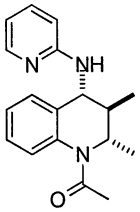
Ví dụ 10: rac-1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2(1H)-on



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 41,2mg, 0,189mmol), 4-bromopyridin-2(1H)-on (37,4mg, 0,215mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,5mg, 0,019mmol), DavePhos (7,5mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (27,2mg, 0,283mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần

cặn được hòa tan trong metanol (1ml). Nguyên liệu hòa tan được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Sản phẩm chưa tinh khiết và vì vậy được hòa tan trong metanol và được tinh chế lại bằng MDAP (Formic). Phần được yêu cầu được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu vàng (8,6mg, 0,028mmol, 14,63%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,64 phút, $[MH]^+$ = 312.

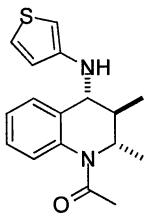
Ví dụ 11: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 47,3mg, 0,217mmol), 2-clopyridin (0,025ml, 0,260mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,92mg, 10,83µmol), natri tert-butoxit (31,2mg, 0,325mmol), DavePhos (8,53mg, 0,022mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn không màu (47,9mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+$ = 296.

Ví dụ 12: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(thiophen-3-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

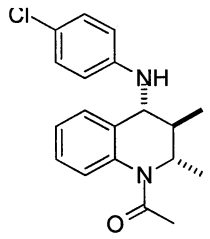


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 50mg, 0,229mmol), 3-bromothiophen (0,021ml, 0,229mmol), copper bột (1,6mg, 0,025mmol), xesi axetat (88,6mg,

0,462mmol) và dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,5ml) vào lò vi sóng. Bình phản ứng được bịt kín và phản ứng này được gia nhiệt trong bể dầu ở 90°C trong 68 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải đến 2ml với metanol và được tinh chế bằng MDAP (Formic) (2 x 1ml injection). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được chất gôm màu nâu (5,3mg). Sản phẩm được cho thấy bao gồm một vài tập chất bằng LCMS và vì vậy được hòa tan trong DCM (1ml) và được cho vào cột silica loại 2g và được rửa giải bằng etyl axetat 50% trong xyclohexan. Phần thích hợp được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu vàng (1,8mg, 5,99µmol, 2,62%).

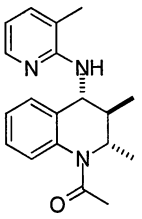
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+ = 301,0$

Ví dụ 13: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((4-clophenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 39,2mg, 0,180mmol), 1-bromo-4-clobenzen (41,2mg, 0,215mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,6mg, 0,019mmol), DavePhos (7,4mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26,3mg, 0,274mmol), tiếp theo là 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C bằng cách sử dụng lò phản ứng nhà kính trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát qua đêm, sau đó được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa metanol:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (28,6mg, 0,087mmol, 48,4%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[M]^+ = 202$ (mất đi $PhNH_2^-$).

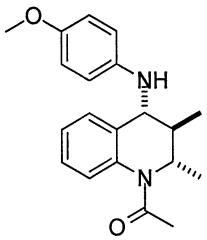
Ví dụ 14: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 47,3mg, 0,217mmol), 2-clo-3-metylpyridin (0,029ml, 0,260mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,92mg, 10,83µmol), natri tert-butoxit (31,2mg, 0,325mmol), DavePhos (8,53mg, 0,022mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (37,7mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 310$.

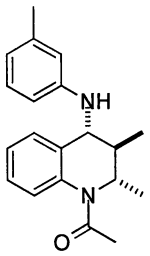
Ví dụ 15: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((4-metoxyphenyl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 35mg, 0,160mmol), Davephos, (7mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17mg, 0,019mmol) và natri tert-butoxit (25mg, 0,260mmol) vào ống nghiệm. Hỗn hợp này được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan khan (2ml) và bổ sung 4-bromoanisol (0,024ml, 0,192mmol) vào huyền phù này. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò phản ứng nhà kính ở 100°C qua đêm (16 giờ) Trong môi trường khí nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite, rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay và phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp DMSO:MeOH (1:1) sau đó được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (17mg, 0,052mmol, 32,7%).

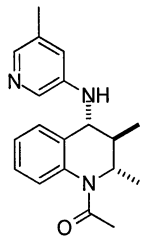
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+ = 325$.

Ví dụ 16: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(m-tolylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 38,8mg, 0,178mmol), 1-bromo-3-metylbenzen (40,1mg, 0,234mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16,6mg, 0,018mmol), DavePhos (7,4mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (27,2mg, 0,283mmol), tiếp theo là 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C bằng cách sử dụng lò phản ứng nhà kính trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát qua đêm và sau đó được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa metanol:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (33,5mg, 0,109mmol, 61,1%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,17 phút, $[MH]^+ = 309$.

Ví dụ 17: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyridin-3-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

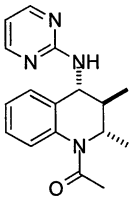


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 53mg, 0,243mmol), 3-bromo-5-metylpyridin (0,034ml, 0,291mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,12mg, 0,012mmol), natri tert-butoxit (35,0mg, 0,364mmol), DavePhos (9,56mg, 0,024mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 2 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng

được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (49,8mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 310,3$

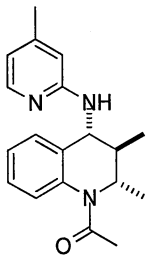
Ví dụ 18: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 40,5mg, 0,186mmol), 2-clopyrimidin (26,0mg, 0,223mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,49mg, 9,28µmol), natri tert-butoxit (26,7mg, 0,278mmol), DavePhos (7,30mg, 0,019mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính qua đêm. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu (3mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 297$.

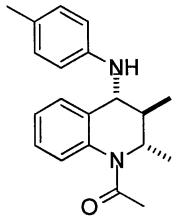
Ví dụ 19: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 41,8mg, 0,191mmol), 2-bromo-4-metylpyridin (0,026ml, 0,230mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,77mg, 9,57µmol), natri tert-butoxit (27,6mg, 0,287mmol), DavePhos (7,54mg, 0,019mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống

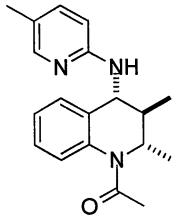
nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần tinh khiết được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (18,4mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+ = 310$.

Ví dụ 20: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(p-tolylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 38,0mg, 0,174mmol), 1-bromo-4-metylbenzen (42,2mg, 0,247mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16,8mg, 0,018mmol), DavePhos (7,3mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26,1mg, 0,272mmol), tiếp theo là 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C bằng cách sử dụng lò phản ứng nhà kính trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát qua đêm và sau đó được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong hỗn hợp chứa metanol:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (29,3mg, 0,095mmol, 54,6%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+ = 309$.

Ví dụ 21: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

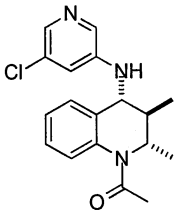


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 40,4mg, 0,185mmol), 2-clo-5-

metylpyridin (0,026ml, 0,222mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,47mg, 9,25µmol), natri tert-butoxit (26,7mg, 0,278mmol), DavePhos (7,28mg, 0,019mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 5 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu hồng (37,5mg).

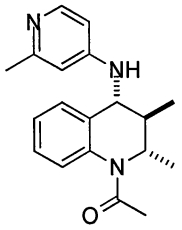
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 310$.

Ví dụ 22: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((5-clopyridin-3-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 39,9mg, 0,183mmol), 3-bromo-5-clopyridin (43,2mg, 0,224mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16,8mg, 0,018mmol), DavePhos (7,6mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (26,6mg, 0,277mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol (1ml). Nguyên liệu hòa tan được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Sản phẩm chưa tinh khiết vì vậy được hòa tan trong metanol và được tinh chế lại bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (21,3mg, 0,065mmol, 35,3%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 330$.

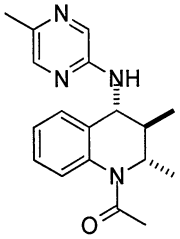
Ví dụ 23: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((2-metylpyridin-4-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 51,0mg, 0,234mmol), $Pd_2(dba)_3$ (21,5mg, 0,023mmol), DavePhos (5,2mg, 0,013mmol), natri tert-butoxit (67,2mg, 0,699mmol), 1,4-dioxan (2ml) và 4-bromo-2-metylpyridin (0,033ml, 0,280mmol) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và phần cặn được hòa tan trong metanol (1ml). Nguyên liệu hòa tan được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn, dưới dạng chất rắn màu trắng (61,0mg, 0,197mmol, 84%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, MH^+ = 310.

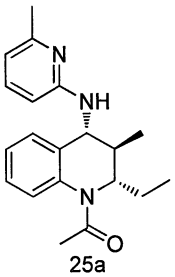
Ví dụ 24: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

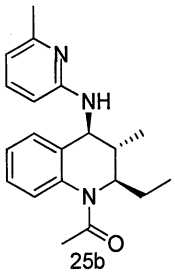


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 55mg, 0,252mmol), 2-bromo-5-metylpyrazin (52,3mg, 0,302mmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,54mg, 0,013mmol), DavePhos (9,92mg, 0,025mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 1 giờ 30 phút. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng (54,1mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,79 phút, $[MH]^+$ = 311.

Các ví dụ 25a & 25b: 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (N26052-57-A2) & 1-((2R,3S,4S)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon


25a


25b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 11, 167mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh (A và B) của nó bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 30mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 42,5 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh A các phần được thu gom giữa 8 và 9,5 phút. Đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh B các phần được thu gom giữa 10,5 và 11,5 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (61mg) và chất đồng phân đối ảnh B (66mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

Các cấu hình tuyệt đối được xác định bằng lưỡng sắc rung động tròn (VCD) tương đối, tận dụng phổ VCD được tham khảo để thử nghiệm (Appl. Spectrosc. 65 (7), 699 (2011)). Nồng độ - các dung dịch đẳng phân (0,2-M) trong DCM; tế bào - truyền kín/ cửa sổ BaF_2/bước 100um; quang phổ - quang phổ không đối xứng IR-2X™ FT-VCD (BioTools, Inc.); các thông số quét - 2200-800 cm^{-1} ở độ phân giải 4 cm^{-1}.

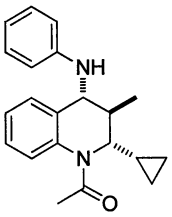
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 25b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 9,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV. Được chỉ định với (2R,3S,4S) cấu hình tuyệt đối bởi VCD với giới hạn độ tin tưởng >99% (dựa trên giới hạn độ tin tưởng được ước lượng để tham khảo).

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 25a

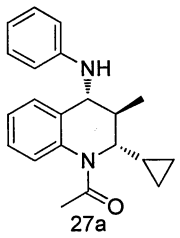
Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 10,3 phút, độ tinh khiết >95% ee bằng UV. Được chỉ định với (2S,3R,4R) cấu hình tuyệt đối bởi VCD với giới hạn độ tin tưởng >99% (dựa trên giới hạn độ tin tưởng được ước lượng để tham khảo).

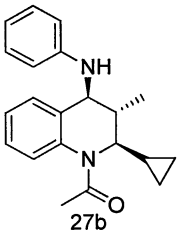
Ví dụ 26: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydrobromua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 125, 408mg, 1,25mmol), bromobenzen (0,26ml, 2,51mmol), DavePhos (49,6mg, 0,126mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) ($Pd_2(dba)_3$) (173mg, 0,189mmol) và natri tert-butoxit (318mg, 3,31mmol) trong 1,4-dioxan (8,5ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 30 phút và được làm nguội mát chầm chậm đến nhiệt độ trong phòng và được khuấy trong 19 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite loại 10g, được rửa bằng etyl axetat (3x20ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được cho vào diclometan (~10ml) vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được phần cặn dưới dạng chất gôm màu nâu mà được hòa tan lại trong metanol (3ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic) (bơm 3x1ml). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (255mg, 0,80mmol, 64%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 321$.

Các ví dụ 27a & 27b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon


27a


27b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 26, ~200mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh (A và B) của nó bằng cách sử dụng cột Chiralpak 250 x 30mm AD-H rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ

dòng chảy 20 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh A các phần được thu gom giữa 11 và 13 phút. Đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh B các phần được thu gom giữa 16 và 20 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (85mg) và chất đồng phân đối ảnh B (63mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

Các cấu hình tuyệt đối được xác định ngay từ đầu bằng lưỡng sắc rung động tròn (VCD), một dạng phổ rung khác biệt mà kết hợp các dữ liệu VCD thử nghiệm và tính toán để xác định hóa học lập thể tuyệt đối (Appl. Spectrosc. 65 (7), 699 (2011)). Nồng độ - các dung dịch đẳng phân (0,2-M) trong DCM; tế bào - truyền kín/ cửa sổ BaF_2 /bước 100um; quang phổ - quang phổ không đối xứng IR-2X™ FT-VCD (BioTools, Inc.); các thông số quét - 2200-800 cm^{-1} ở độ phân giải 4 cm^{-1}. Tính toán: tìm kiếm cấu tạo: ngẫu nhiên với MMFF94x; mô hình hóa học (đặc tính rung) - B3LYP/dgdzvp với mô hình PCM dung môi; tổng hợp quang phổ - thống kê Boltzmann; phân tích định lượng – so sánh VOA™ (BioTools, Inc.).

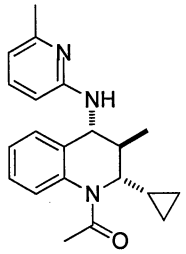
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 27a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 6,0 phút, độ tinh khiết >95% ee bằng UV. Được chỉ định với (2S,3R,4R) cấu hình tuyệt đối bởi VCD với giới hạn độ tin tưởng >99% (dựa trên giới hạn độ tin tưởng được ước lượng để tham khảo).

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 27b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 8,6 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV. Được chỉ định với (2R,3S,4S) cấu hình tuyệt đối bởi VCD với giới hạn độ tin tưởng >99% (dựa trên giới hạn độ tin tưởng được ước lượng để tham khảo).

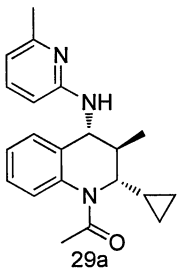
Ví dụ 28: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



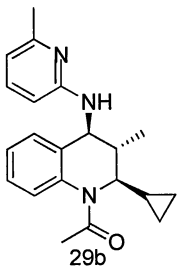
Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydrobromua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 125,

407,5mg, 1,253mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (0,286ml, 2,51mmol), DavePhos (49,6mg, 0,126mmol), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) ($Pd_2(dba)_3$) (177,0mg, 0,193mmol) và natri tert-butoxit (313,5mg, 3,26mmol) trong 1,4-dioxan (8,5ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 10g, được rửa bằng etyl axetat (3x20ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được cho vào diclometan (~10ml) vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được phần cặn dưới dạng chất gôm màu cam mà được hòa tan lại trong metanol (3ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH) (3x1ml bơm). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt màu trắng cứng và giòn (186,0mg, 0,554mmol, 44%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 336$.

Các ví dụ 29a & 29b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon & 1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



29a



29b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 28, ~170mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh (A và B) của nó bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 30mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh A các phần được thu gom giữa 17 và 19 phút. Đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh B các phần được thu gom giữa 21,5 và 25 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (78mg) và chất đồng phân đối ảnh B (86mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

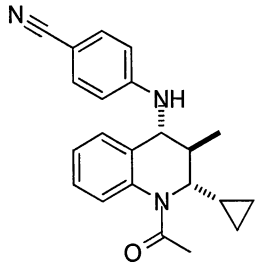
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 29b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 5% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 7,0 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 29a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 5% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 8,6 phút, độ tinh khiết >95% ee bằng UV.

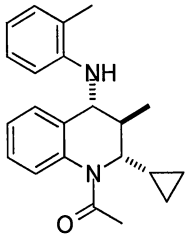
Ví dụ 30: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (72,7mg, 0,079mmol), DavePhos (62,5mg, 0,159mmol) và natri tert-butoxit (114mg, 1,191mmol) trong lò vi sóng từ 2 đến 5ml. Thêm vào đó 4-bromobenzonitril (148,2mg, 0,814mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 97mg, 0,397mmol) trong 1,4-dioxan (4ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong vi sóng. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite loại 2,5g và được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu tối. Dầu này được hấp thụ trong etyl axetat và được tinh chế trên cột silica (25g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 10% đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không trong hai mẻ, để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng thủy tinh màu vàng (38,9mg) và mẻ có độ tinh khiết giảm của sản phẩm mong muốn, cũng dưới dạng thủy tinh màu vàng (30mg).

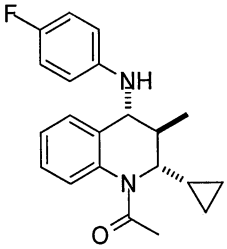
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[M-H]^-$ = 344.

Ví dụ 31: rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-3-metyl-4-(o-tolylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



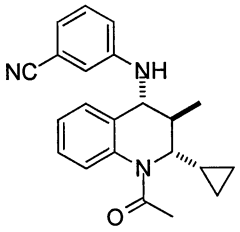
Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (67,7mg, 0,074mmol), DavePhos (58,2mg, 0,148mmol) và natri tert-butoxit (107mg, 1,109mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 1-bromo-2-metylbenzen (0,089ml, 0,739mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 90,3mg, 0,370mmol) trong 1,4-dioxan (4ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đi qua cột celite loại 2,5g với etyl axetat, và được cô trong chân không. Hỗn hợp này được hấp thụ trong etyl axetat và được tinh chế trên cột silica (25g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 5 đến 30% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu cam-nâu (54,3mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,25 phút, $[MH]^+ = 335$.

Ví dụ 32: rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-4-((4-flophenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (42,6mg, 0,046mmol), DavePhos (36,6mg, 0,093mmol) và natri tert-butoxit (67,0mg, 0,697mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 1-bromo-4-flobenzen (0,051ml, 0,465mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 56,8mg, 0,232mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đi qua cột celite loại 2,5g và được rửa bằng etyl axetat. Dung dịch này sau đó được cô trong chân không, được hấp thụ trong etyl axetat và và được tinh chế trên cột silica (25g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 0% đến 30% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (40mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, [M]+ = 228 (mất đi $NHC_6H_4F^-$).

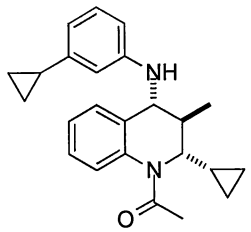
Ví dụ 33: rac-3-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (34,9mg, 0,038mmol), DavePhos (30,0mg, 0,076mmol) và natri tert-butoxit (55,0mg, 0,572mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 3-bromobenzonitril (69,4mg, 0,381mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 46,6mg, 0,191mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đi qua cột celite loại 2,5g với etyl axetat, và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 5 đến 45% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (21,5mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, [M]+ = 228 (mất đi $NHC_6H_4CN^-$).

Ví dụ 34: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-xyclopropylphenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

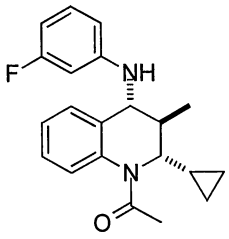


Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydrobromua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 125, 50,3mg, 0,155mmol), 1-bromo-3-xyclopropylbenzen (0,041ml, 0,309mmol), DavePhos (6,9mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23,3mg, 0,025mmol) và natri tert-butoxit (38,1mg, 0,396mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 100 phút. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat (3x5ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và phần cặn được hòa tan lại trong metanol/DMSO (1ml, 9:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần được yêu cầu được làm bay hơi dưới dòng khí

nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu (29,7mg, 0,082mmol, 53,3%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,29 phút, $[MH]^+$ = 361.

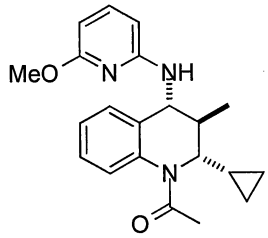
Ví dụ 35: rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-4-((3-flophenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (35,7mg, 0,039mmol), DavePhos (30,7mg, 0,078mmol) và natri tert-butoxit (56,2mg, 0,584mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 1-bromo-3-flobenzen (0,043ml, 0,390mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 47,6mg, 0,195mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không. Phần chất thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 5% đến 40% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được thủy tinh màu vàng. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (7,7mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,20 phút, [M]+ = 228 (mất đi $NHC_6H_4F^-$) = 228.

Ví dụ 36: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

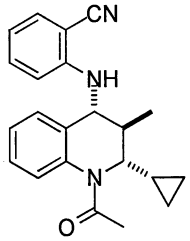


Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (37,1mg, 0,041mmol), DavePhos (31,9mg, 0,081mmol) và natri tert-butoxit (58,4mg, 0,608mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 2-bromo-6-metoxypyridin (0,050ml, 0,405mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế

xem chất trung gian 14, 49,5mg, 0,203mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút, và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đi qua cột celite loại 2,5g và tiếp tục đi qua 1,4-dioxan. Hỗn hợp này được cô trong chân không và phần chất thô được hòa tan trong diclometan. Chất thô này được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 0% đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu vàng (46,9mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 352$.

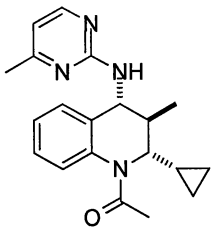
Ví dụ 37: rac-2-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (35,0mg, 0,038mmol), DavePhos (30,1mg, 0,076mmol) và natri tert-butoxit (55,1mg, 0,573mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 2-bromobenzonitril (69,6mg, 0,382mmol), tiếp theo là rac-1-(2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 46,7mg, 0,191mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Bình này được giải phóng và được gia nhiệt đến 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g với etyl axetat, được thu gom và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 5% đến 45% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng (8,6mg). Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (5,0mg).

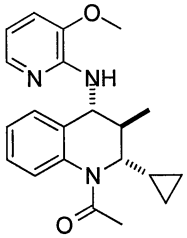
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,16 phút, [M]+ = 228 (mất đi $NHC_6H_4CN^-$).

Ví dụ 38: rac-1-(((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (34,0mg, 0,037mmol), DavePhos (29,3mg, 0,074mmol) và natri tert-butoxit (53,6mg, 0,557mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 2-bromo-4-metylpyrimidin (73,9mg, 0,427mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 45,4mg, 0,186mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Thêm một phần của 2-bromo-4-metylpyrimidin (42,5mg) được thêm vào, bình này được giải phóng và phản ứng này được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 20 phút ở 130°C. Hỗn hợp này được đi qua cột celite loại 2,5g và được rửa bằng etyl axetat. Dung dịch được thu gom được được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu nâu tối. Sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 40% đến 80% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (16mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 337$.

Ví dụ 39: rac-1-(((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

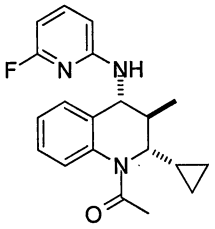


Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (75mg, 0,082mmol), DavePhos (64,6mg, 0,164mmol) và natri tert-butoxit (118mg, 1,230mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 2-bromo-3-metoxypyridin (159,3mg, 0,847mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 100,2mg, 0,410mmol) trong 1,4-dioxan (4ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp này được đi qua cột celite loại 2,5g và tiếp tục đi qua 1,4-dioxan, và sau đó được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu tối. Chất thô này được hòa tan trong diclometan và được tinh chế trên

cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 10% đến 50% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng thủy tinh màu vàng (126,1mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $M[H]^+ = 352$.

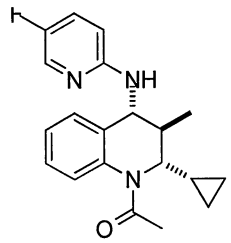
Ví dụ 40: rac-1-(((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 45mg, 0,184mmol), 2-bromo-6-flopyridin (64,8mg, 0,368mmol), DavePhos (29,0mg, 0,074mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33,7mg, 0,037mmol) và natri tert-butoxit (53,1mg, 0,553mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan khô (2ml) trong lò vi sóng 2ml. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được cô để thu được dầu thô màu cam (178mg). Dầu này được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu cam (36mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+ = 340$.

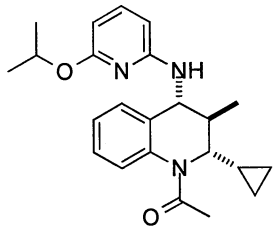
Ví dụ 41: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 48mg, 0,196mmol), 2-bromo-5-flopyridin (69,1mg, 0,393mmol), DavePhos (30,9mg, 0,079mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,0mg, 0,039mmol) và natri tert-butoxit (56,6mg, 0,589mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan khô (2ml) trong lò vi sóng 2ml. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong vi sóng. Tiếp tục bổ sung các phần của 2-

bromo-5-flopyridin (69,1mg, 0,393mmol), DavePhos (30,9mg, 0,079mmol), $Pd_2(dba)_3$ (36,0mg, 0,039mmol) và natri tert-butoxit (56,6mg, 0,589mmol) và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục gia nhiệt trong 40 phút nữa ở 120°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được cô để thu được phần thô dầu màu nâu (314mg). Dầu này được tinh chế trên cột silica Biotage SNAP (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu cam (49mg). Dầu này tiếp tục được tinh chế bằng cách hòa tan phần mẫu thô trong MeOH:DMSO (0,9ml, 1:1) và tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần chứa sản phẩm được phân tách giữa DCM và bão hòa $NaHCO_3$ (dung dịch chứa nước). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (22mg, 0,065mmol, 33,0%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 340$.

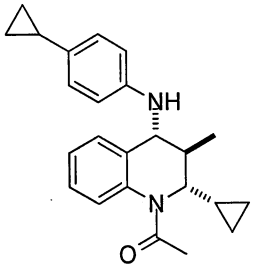
Ví dụ 42: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-isopropoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (39,7mg, 0,043mmol), DavePhos (34,1mg, 0,087mmol) và natri tert-butoxit (62,4mg, 0,650mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 2-bromo-6-isopropoxypyridin (94mg, 0,433mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 52,9mg, 0,217mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp này được khử khí bằng nitơ trong ~45 phút, và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g với 1,4-dioxan, và dung dịch được thu gom được cô trong chân không. Phần chất thô được hòa tan trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 0% đến 50% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng thủy tinh màu vàng nhạt (60,1mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+ = 380$.

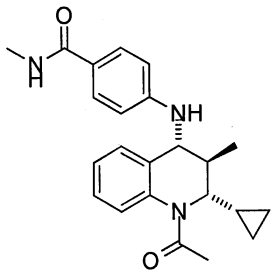
Ví dụ 43: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((4-xyclopropylphenyl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydrobromua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 125, 50,5mg, 0,155mmol), 1-bromo-4-xyclopropylbenzen (0,042ml, 0,311mmol), DavePhos (6,2mg, 0,016mmol), $Pd_2(dba)_3$ (24,2mg, 0,026mmol) và natri tert-butoxit (38,9mg, 0,405mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 100 phút. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat (3x5ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và phần cặn được hòa tan lại trong metanol/DMSO (1ml, 9:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần được yêu cầu được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu (21,8mg, 0,060mmol, 38,9%)

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,31 phút, $[MH]^+ = 361$.

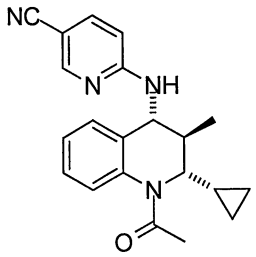
Ví dụ 44: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (27,5mg, 0,030mmol), DavePhos (23,65mg, 0,060mmol) và natri tert-butoxit (43,3mg, 0,451mmol) trong lò vi sóng từ 2 đến 5ml. Thêm vào đó 4-bromo-N-metylbenzamit (64,3mg, 0,300mmol), tiếp theo là huyền phù mịn của rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 36,7mg, 0,150mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu cam sền sệt. Chất thô này được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 25% đến 100% trong

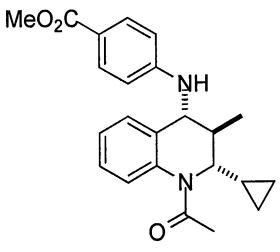
xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được thủy tinh màu vàng. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (5,8mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+ = 378$.

Ví dụ 45: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 41mg, 0,168mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,9ml). 6-Clonicotinonitril (46,5mg, 0,336mmol) và DIPEA (0,088ml, 0,503mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 200°C trong 2 giờ. Phần hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan trong MeOH:DMSO (0,9ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần chứa sản phẩm được phân tách giữa DCM và bão hòa $NaHCO_3$ (dung dịch chứa nước). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (15mg, 0,043mmol, 25,8%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH]^+ = 347$.

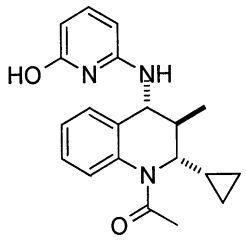
Ví dụ 46: rac-metyl 4-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoat



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (107mg, 0,117mmol), DavePhos (92mg, 0,233mmol) và natri tert-butoxit (168mg, 1,750mmol) trong lò vi sóng từ 2 đến 5ml. Thêm vào đó metyl 4-bromobenzoat (251mg, 1,166mmol), tiếp theo là huyền phù mịn của rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp

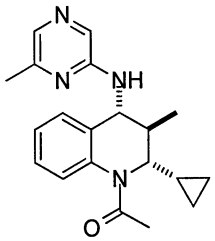
điều chế xem chất trung gian 14, 142,5mg, 0,583mmol) trong 1,4-dioxan (5ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Bình phản ứng được giải phóng và được gia nhiệt trong lò vi sóng trong 20 phút nữa ở 140°C. Hỗn hợp này được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng. Phần chất thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 0% đến 35% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng (51,2mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, [M]+ =228 (mất đi $NHC_6H_4CO_2CH_3^-$).

Ví dụ 47: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch được khuấy chứa natri iodua (104mg, 0,693mmol) và rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 36, 48,7mg, 0,139mmol) trong axetonitril (1,2ml) được xử lý bằng TMSCl, (0,176ml, 0,139mmol, 10% v/v trong axetonitril). Phản ứng này được gia nhiệt đến nhiệt độ hồi lưu trong ~16 giờ. Tiếp tục bổ sung 1,0 đương lượng TMSCl 10% v/v trong dung dịch axetonitril, và hỗn hợp phản ứng được tiếp tục khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ nữa. Hỗn hợp này được làm mát, và sau đó được làm ngừng lại bằng metanol (10ml). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~90 phút. Hỗn hợp này sau đó được cô trong chân không, được hòa tan trong etyl axetat và được phân tách với nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (3x50ml) và sau đó bằng dung dịch nước natri clorua bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulphat và được cô trong chân không. Phần cặn thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng metanol từ 0 đến 5% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được chất rắn tinh thể trắng (18,5mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 338$.

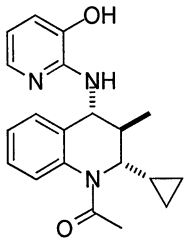
Ví dụ 48: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Để tất cả $Pd_2(dba)_3$ (38,4mg, 0,042mmol), DavePhos (33,0mg, 0,084mmol) và natri tert-butoxit (60,4mg, 0,629mmol) trong lò vi sóng 2ml. Thêm vào đó 2-bromo-6-metylpyrazin (81mg, 0,469mmol), tiếp theo là rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 51,2mg, 0,210mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Phản ứng này được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đi qua cột celite loại 2,5g và được rửa bằng 3 thể tích cột chứa etyl axetat. Dung dịch này được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu cam sẫm. Sản phẩm thô được hấp thụ trong diclometan và được tinh chế trên cột silica (25g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 30% đến 70% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu vàng (40,6mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91min, $[MH]^+ = 337$.

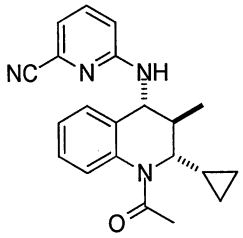
Ví dụ 49: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung boron tribromua (0,655ml, 0,655mmol, 1M trong DCM) vào dung dịch được khuấy chứa rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 39, 47mg, 0,134mmol) trong diclometan (DCM) (1ml), được được làm lạnh đến 0°C trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong hơn 40 phút và tiếp tục được khuấy trong 55 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Phản ứng này được làm dừng bằng metanol (~6ml) ở 0°C và được cô trong chân không để thu được chất lỏng màu nâu. Hỗn hợp được cô được hấp thụ trong

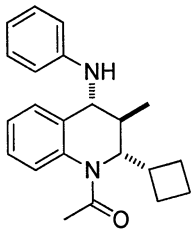
metanol và được tinh chế trên cột silica (10g) bằng sắc ký cột nhanh, rửa giải bằng metanol từ 0 đến 10% trong diclometan. Các phần chứa sản phẩm được thu gom và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (2,9mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65min, $[MH]^+$ = 338.

Ví dụ 50: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 48mg, 0,196mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (0,9ml). 6-clopicolinonitril (54,4mg, 0,393mmol) và DIPEA (0,103ml, 0,589mmol) được thêm vào và phản ứng được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 200°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được hòa tan trong MeOH:DMSO (0,9ml, 1:1) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần chứa sản phẩm được phân tách giữa DCM và bão hòa $NaHCO_3$ (dung dịch chứa nước). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (5,5mg, 0,016mmol, 8,08%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,04min, $[MH]^+$ = 347.

Ví dụ 51: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclobutyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

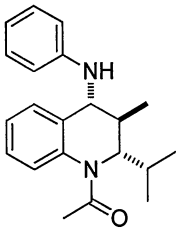


Thìa khuấy từ, natri tert-butoxit (45mg, 0,468mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14mg, 0,015mmol), DavePhos (12mg, 0,030mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclobutyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 18, 80mg, 0,31mmol), bromobenzen (0,035ml, 0,332mmol) và 1,4-dioxan khan (1,0ml) được nạp vào bình vi sóng từ 0,5 đến 2ml. Bình này được bịt kín và nitơ được sục vào hỗn hợp

phản ứng trong 5 phút. Phản ứng này được gia nhiệt trong bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc (8ml). Dịch lọc được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (32mg, 0,096mmol, 31%).

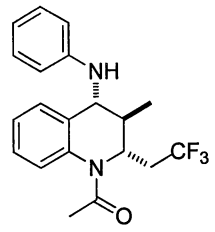
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,24 phút, $[MH]^+ = 335$.

Ví dụ 52: rac-1-((2S,3R,4R)-2-isopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Thìa khuấy từ, natri tert-butoxit (70mg, 0,728mmol), $Pd_2(dba)_3$ (23mg, 0,025mmol), DavePhos (19mg, 0,048mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-isopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 21, 120mg, 0,487mmol), bromobenzen (0,051ml, 0,487mmol) và 1,4-dioxan khan (4ml) được nạp vào bình vi sóng từ 0,5 đến 2ml. Bình này được bịt kín và nitơ được sục vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc (10ml). Dịch lọc được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (80mg, 0,248mmol, 51%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,21 phút, $[MH]^+ = 323$.

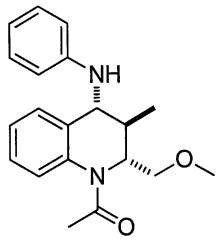
Ví dụ 53: rac-1-((2S,3R,4R)-3-metyl-4-(phenylamino)-2-(2,2,2-trifloetyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Thìa khuấy từ, natri tert-butoxit (45mg, 0,468mmol), $Pd_2(dba)_3$ (14mg, 0,015mmol), DavePhos (12mg, 0,030mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-3-metyl-2-(2,2,2-trifloetyl)-

3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (90mg, 0,314mmol), bromobenzen (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 24, 0,035ml, 0,332mmol) và 1,4-dioxan khan (1,25ml) được nạp vào bình vi sóng từ 0,5 đến 2ml. Bình này được bịt kín và nitơ được sục vào hỗn hợp phản ứng trong 5 phút. Phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng EtOAc (8ml). Dịch lọc được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Sản phẩm mong muốn được chuyển vào chất thải và vì vậy chất thải được làm bay hơi dưới chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu nâu sáng (53mg, 0,146mmol, 47%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,18 phút, $[MH]^+ = 363$.

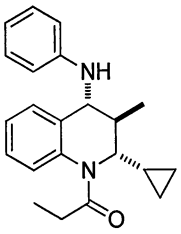
Ví dụ 54: rac-1-((2R,3R,4R)-2-(metoxymetyl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung natri hydrua (60% trong dầu khoáng) (6mg, 0,150mmol) và hỗn hợp này được khuấy trong môi trường nitơ ở 0°C trong 15 phút vào dung dịch chứa rac-1-((2R,3R,4R)-2-(hydroxymetyl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 29, 36mg, 0,116mmol) trong THF khan (1ml). Metyl iodua (7,5µL, 0,120mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước (3ml) và hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (3ml). Lớp chiết hữu cơ được rửa bằng nước (3ml) và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung môi được loại bỏ dưới khí quyển và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng chất gôm không màu (11mg, 0,034mmol, 29%).

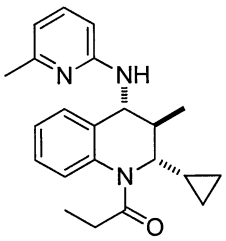
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+ = 325$.

Ví dụ 55: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on hydrobromua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 31, 80mg, 0,236mmol), bromobenzen (0,05ml, 0,471mmol), DavePhos (10mg, 0,025mmol), $Pd_2(dba)_3$ (33mg, 0,036mmol) và natri tert-butoxit (60mg, 0,62mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 90 phút. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat (3x5ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và phần cặn được hòa tan lại trong 9:1 metanol/DMSO (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic) (bơm 1 ml). Vì tất cả mẫu không được bơm, tiếp tục thực hiện phép tinh chế bằng cách sử dụng dung dịch thô còn lại (bơm 1ml; Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt cứng và giòn màu vàng nhạt(65mg, 0,196mmol, 83%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,26 phút, $[MH]^+ = 335$.

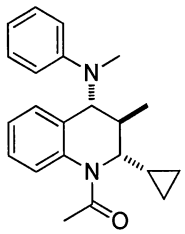
Ví dụ 56: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)propan-1-on (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 31, 58mg, 0,224mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (77mg, 0,45mmol), DavePhos (35mg, 0,09mmol), $Pd_2(dba)_3$ (41mg, 0,045mmol) và natri tert-butoxit (65mg, 0,673mmol) được kết hợp trong 1,4-dioxan khô (2ml) trong lò vi sóng 2ml. Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 15 phút và sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được cô để thu được 180mg dầu thô màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (10g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 50% qua 120ml để thu được sản phẩm (60mg, 0,172mmol, 76%) dưới dạng dầu màu vàng.

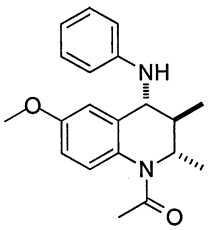
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,77 phút, $[MH]^+ = 350$.

Ví dụ 57: rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(metyl(phenyl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Thêm nhỏ giọt axetyl clorua (0,026ml, 0,36mmol) vào dung dịch chứa rac-(2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-N-phenyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-amin (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 34, 70mg, 0,239mmol) và pyridin (0,077ml, 0,96mmol) trong diclometan (DCM) (1,04ml) được khuấy trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa diclometan (10ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10ml). Lớp nước này được chiết bằng DCM (10ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô qua dụng cụ tách pha và được làm bay hơi đến khi khô. Sản phẩm thô được thêm vào cột silica gel loại 25g và được rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 10 đến 30%. Các phần được thu gom được làm bay hơi để thu được sản phẩm (50mg, 0,147mmol, 61%). Mẻ thứ hai chứa nguyên liệu ít tinh khiết hơn (90%) cũng được thu gom (10mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,36 phút, $[MH]^+ = 335$.

Ví dụ 58: rac-1-((2S,3R,4R)-6-metoxy-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

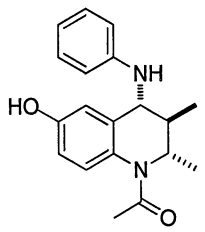


Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-metoxy-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 37, 521mg, 2,10mmol), bromobenzen (0,287ml, 2,73mmol), DavePhos (82mg, 0,209mmol), $Pd_2(dba)_3$ (188,7mg, 0,206mmol) và natri tert-butoxit (334mg, 3,48mmol) trong 1,4-dioxan (20ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1,5 giờ. Sau khi để ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ, tiếp tục bổ sung bromobenzen (0,144ml, 1,367mmol) và hỗn hợp được khuấy được gia nhiệt trong 3 giờ nữa ở 100°C. Sau khi làm mát, tiếp tục bổ sung

tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi (0) ($Pd_2(dba)_3$) (90mg, 0,099mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở 100°C trong 3,5 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 10g, mà sau đó được rửa giải bằng etyl axetat (3x20ml). Phần dịch lọc kết hợp được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được cho vào diclometan (~10ml) vào cột silica loại 50g và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt cứng và giòn màu cam (268mg, 0,825mmol, 39%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+ = 325$.

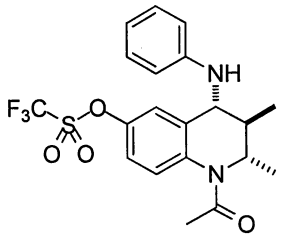
Ví dụ 59: rac-1-((2S,3R,4R)-6-hydroxy-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung boron tribromua (dung dịch 1M trong diclometan) (4,0ml, 4,00mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-1-((2S,3R,4R)-6-metoxy-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 58, 265mg, 0,816mmol) trong diclometan (DCM) (10ml) được được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá) trong môi trường nitơ. Sau 90 phút bể mát này được loại bỏ và hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng. Sau khi khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ axit clohydric 2M (5ml) được thêm từ từ vào hỗn hợp này và tiếp tục khuấy trong 5 phút. Bổ sung pha chứa nước mà được chiết bằng etyl axetat (2x15ml) vào các pha được tách và nước (5ml). Các pha hữu cơ kết hợp (diclometan và etyl axetat) được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được làm bay hơi để thu được phần cặn mà được cho vào diclometan/metanol 10:1 (~10ml) vào cột silica loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 80% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn dưới dạng tinh thể màu vàng (122mg, 0,393mmol, 48%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 311$.

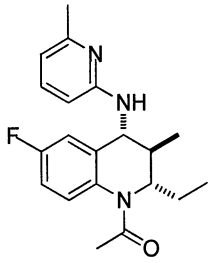
Ví dụ 60: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl triflometansulfonat



Bổ sung natri tert-butoxit (43mg, 0,45mmol vào dung dịch được khuấy chứa rac-1-((2S,3R,4R)-6-hydroxy-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 59, 119mg, 0,382mmol) trong tetrahydrofuran (THF) khô (3ml) được được làm lạnh đến 0°C (bồn nước đá) và được khuấy trong môi trường nitơ. Sau 5 phút 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (152mg, 0,424mmol) được thêm vào và tiếp tục khuấy. Sau 3 giờ tiếp tục bổ sung 1,1,1-triflo-N-phenyl-N-((triflometyl)sulfonyl)metansulfonamit (41mg, 0,115mmol) vào hỗn hợp này và tiếp tục khuấy trong 15 phút nữa. Sau tổng cộng 4 giờ khuấy ở 0°C hỗn hợp này được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (5ml) và etyl axetat (5ml). Các pha được tách và pha chứa nước được chiết bằng etyl axetat (3x5ml). Các pha hữu cơ kết hợp được lọc qua cột vừa với thủy tinh kị nước và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được cho vào diclometan (~2ml) vào cột silica loại 10g và được tinh chế bằng sắc ký cột nhanh rửa giải bằng gradien etyl axetat từ 0 đến 60% trong diclometan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (133mg, 0,301mmol, 79%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,25 phút, $[MH]^+ = 443$.

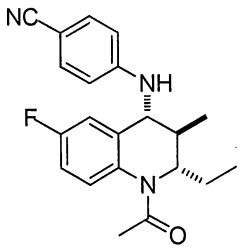
Ví dụ 61: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 50mg, 0,20mmol), DavePhos (12mg, 0,03mmol), $Pd_2(dba)_3$ (27mg, 0,03mmol) và natri tert-butoxit (65mg,

0,676mmol) vào bình phản ứng, trong 1,4-dioxan (5ml). 2-Bromo-6-metylpyridin (0,034ml, 0,30mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp này được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (2x10ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước (2x25ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được đi qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được chất rắn màu cam. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (10g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 75%. Các phần này chỉ chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (22mg, 0,064mmol, 32%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 342$.

Ví dụ 62: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril

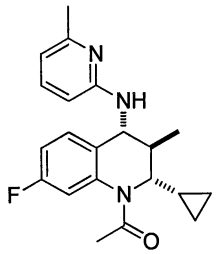


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 171mg, 0,68mmol), DavePhos (54mg, 0,137mmol), natri tert-butoxit (250mg, 2,60mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (100mg, 0,109mmol) vào trong 1,4-dioxan (5ml) vào bình phản ứng. 4-Bromobenzonitril (187mg, 1,03mmol) được thêm vào và bình này được gia nhiệt đến 100°C trong 3 giờ trong khi khuấy. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (2x15ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước (2x30ml) và được phân tách. Lớp hữu cơ được đi qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 450mg chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (25g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 35%. Không có sản phẩm nào được phân tách nên cột này được chạy lại với DCM/metanol từ 0 đến 10% và các phần này chứa sản phẩm tinh khiết được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 64mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. Các phần này chứa sản phẩm chưa tinh khiết được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 161mg chất gôm chưa tinh khiết màu nâu. Sản phẩm chưa tinh khiết được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel (10g) rửa giải bằng xyclohexan/etyl axetat (0-50%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong

chân không để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được kết hợp với nguyên liệu trước đó để thu được sản phẩm (74mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 352$.

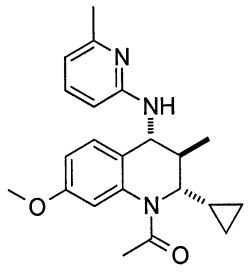
Ví dụ 63: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm 2-bromo-6-metylpyridin (0,13ml, 1,115mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 43, 146mg, 0,56mmol), DavePhos (22mg, 0,056mmol), $Pd_2(dba)_3$ (74mg, 0,081mmol), natri tert-butoxit (90mg, 0,93mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat và dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được phần cặn dưới dạng chất gôm màu đỏ tối. Phần cặn được hòa tan lại trong metanol (3ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Lần bơm thứ ba được gom lại của mẫu còn lại của hai lần chạy MDAP, Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (45mg). Mẫu này được hòa tan lại trong metanol (1ml) và trong MDAP (HpH) được tinh chế lần nữa. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm cuối cùng (38mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,17 phút, $[MH]^+ = 354$.

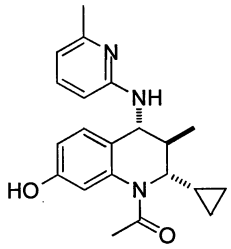
Ví dụ 64: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon muối axit Formic



Hỗn hợp gồm 2-bromo-6-metylpyridin (0,17ml, 1,46mmol), DavePhos (29mg, 0,073mmol), $Pd_2(dba)_3$ (101mg, 0,11mmol), và natri tert-butoxit (111mg, 1,16mmol)

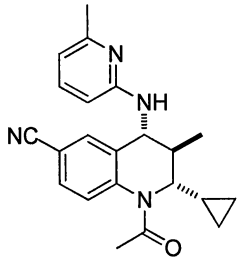
được thêm vào rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 46, 200mg, 0,73mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) và được gia nhiệt đến 100°C trong 2 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột Celite, được rửa bằng etyl axetat và dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được phần cặn dưới dạng chất gôm màu đỏ tối. Phần cặn được hòa tan lại trong metanol (3ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần thích hợp được thu gom và được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (146mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 366$.

Ví dụ 65: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



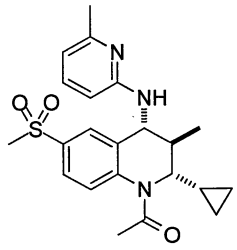
Bổ sung boron tribromua (0,115ml, 1,215mmol) vào dung dịch được khuấy chứa rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 64, 100mg, 0,243mmol) trong diclometan (DCM) (3ml) được được làm lạnh đến 0°C trong môi trường nitơ và phản ứng này được khuấy trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được loại bỏ từ bồn nước đá và được tăng nhiệt độ dần dần đến 20°C mà khi đó tiếp tục khuấy trong 60 phút. Cẩn thận bổ sung axit clohydric (2M, 1ml) và tiếp tục khuấy trong 5 phút. Các pha được tách và nước (1ml) được thêm vào pha chứa nước mà được chiết bằng etyl axetat (2x3ml). Các pha hữu cơ được kết hợp và đi qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn màu vàng được hòa tan lại trong metanol (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH) và Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được thu gom. Dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Do phần trăm cao của hợp chất, phép tinh chế được lặp lại hai lần bằng MDAP (Formic) lặp lại quy trình trên đây để thu được sản phẩm dưới dạng thủy tinh không màu (3mg, 8,54µmol, 4%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 352$.

Ví dụ 66: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



2-bromo-6-metylpyridin (0,043ml, 0,371mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 49, 50mg, 0,186mmol), DavePhos (7mg, 0,02mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26mg, 0,028mmol), natri tert-butoxit (54mg, 0,557mmol) và 1,4-dioxan (8ml) được đặt trong bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng DavePhos (7mg, 0,019mmol), natri tert-butoxit (54mg, 0,557mmol) và Pd_2dba_3 (26mg, 0,028mmol), phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột (10g silica) rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Các phần liên quan đến sản phẩm được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (16mg) dưới dạng chất rắn màu cam.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 361$.

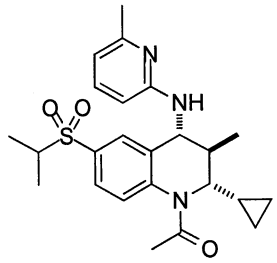
Ví dụ 67: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(metylsulfonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(metylsulfonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 51, 40mg, 0,124mmol), DavePhos (5,9mg, 0,015mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (0,017ml, 0,149mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,8mg, 7,44µmol) và natri tert-butoxit (26mg, 0,273mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat sau đó được cô trong chân không để khôi phục nguyên liệu bắt đầu. Tất cả các chất phản ứng được thêm vào lại và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được

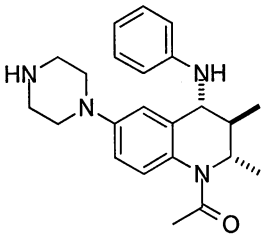
làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi để thu được 150mg phần thô dưới dạng chất gôm màu cam. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không. Sản phẩm được hòa tan trong metanol sau đó được đưa vào cột NH_2 loại 5g mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol (5ml). Cột này được xối sạch bằng metanol (5ml) và phần này được cô dưới dòng khí nitơ. Sản phẩm được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (8mg, 0,019mmol, 16%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 414$.

Ví dụ 68: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm natri tert-butoxit (50mg, 0,520mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12mg, 0,013mmol), DavePhos (11mg, 0,028mmol) và rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(isopropylsulfonyl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 53, 83mg, 0,237mmol) trong 1,4-dioxan khan (2ml) được xử lý bằng 2-bromo-6-metylpyridin (0,032ml, 0,284mmol) và được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua sợi bông. Dịch lọc được đưa vào cột SCX-2 loại 2g MeOH được chuẩn bị trước mà sau đó được rửa bằng MeOH (10ml), tiếp theo là amoniac 2M/MeOH (10ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi dưới khí quyển và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng bột màu trắng nhờ (18mg, 0,041mmol, 17%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 442$.

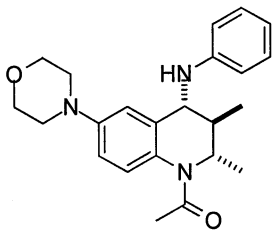
Ví dụ 69: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung HCl trong dioxan (0,127ml, 0,508mmol) vào rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 55, 24,3mg, 0,051mmol) trong metanol (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng sau đó được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (13mg, 67%) dưới dạng black chất rắn.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,67 phút, $[MH]^+ = 379$.

Ví dụ 70: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

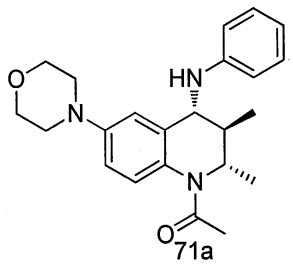


Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 56, 150mg, 0,494mmol), DavePhos (19,46mg, 0,049mmol), $Pd_2(dba)_3$ (22,64mg, 0,025mmol) và natri tert-butoxit (71,3mg, 0,742mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (0,063ml, 0,593mmol) trong 1,4-dioxan (8ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Phản ứng này được xử lý bằng tris $Pd_2(dba)_3$ (22,64mg, 0,025mmol), DavePhos (19,46mg, 0,049mmol), natri tert-butoxit (71,3mg, 0,742mmol) và bromobenzen (0,063ml, 0,593mmol) và phản ứng này được bức xạ ở 110°C trong 30 phút. Quy trình này được lặp lại một lần nữa, tuy nhiên vào lúc cuối của 30 phút, lọ này được tìm thấy đã vỡ trong lò phản ứng vi sóng. Lượng nhiều nhất của hỗn hợp phản ứng được thu lại bằng cách sử dụng metanol, dung dịch thu được này được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được chuyển vào lò vi sóng từ 2 đến 5ml. $Pd_2(dba)_3$ (22,64mg, 0,025mmol), DavePhos (19,46mg, 0,049mmol), natri tert-butoxit (71,3mg, 0,742mmol) và bromobenzen (0,063ml, 0,593mmol) được thêm vào và phản ứng này được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Quy trình này được lặp lại

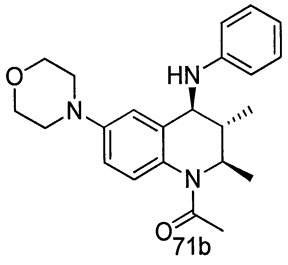
hai lần nữa vì nguyên liệu bắt đầu vẫn có mặt. Vào lúc cuối của phản ứng cuối cùng lọ này được tìm thấy đã lại vỡ trong lò phản ứng. Như lúc trước, hỗn hợp phản ứng được thu lại với metanol và dung dịch thu được này được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat từ 0 đến 60% trong xyclohexan để thu được sản phẩm thô mà sau đó được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (29mg, 15%) dưới dạng chất rắn màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 380$.

Ví dụ 71a & 71b: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (71a) & 1-((2R,3S,4S)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (71b)



71a



71b

1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 70, 29mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x30mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 45 ml/phút. Các đỉnh 1 và 2 được thu gom riêng lẻ và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (12mg) và chất đồng phân đối ảnh B (12mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

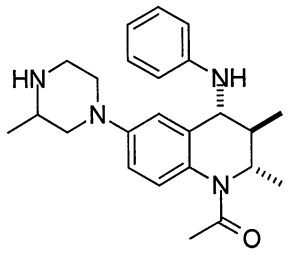
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 71b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 9,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 71a

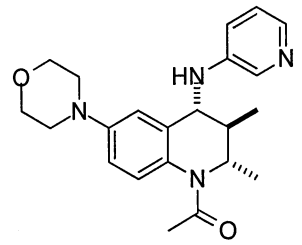
Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút) – Rt = 13,0 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Ví dụ 72: 1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(3-metylpiperazin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối format



Bổ sung HCl (trong 1,4-dioxan 4M) (150µL, 0,600mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 58, 7,4mg, 0,015mmol) trong metanol (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế MDAP (Formic) thành sản phẩm (4,1mg, 8,81µmol, 58,6%). Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 393$.

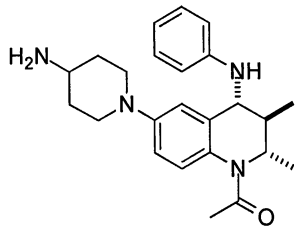
Ví dụ 73: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-morpholino-4-(pyridin-3-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 56, 41,4mg, 0,136mmol), DavePhos (5,37mg, 0,014mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,25mg, 6,82µmol) và natri tert-butoxit (19,67mg, 0,205mmol) vào dung dịch chứa 3-bromopyridin (0,016ml, 0,164mmol) trong 1,4-Dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Phản ứng này được xử lý bằng 3-bromopyridin (0,016ml, 0,164mmol), $Pd_2(dba)_3$ (6,25mg, 6,82µmol), DavePhos (5,37mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (19,67mg, 0,205mmol) và được bức xạ trong lò vi sóng ở 110°C trong 30 phút. Quy trình này được lặp lại một lần nữa. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng metanol từ 0 đến 10% trong DCM để thu được sản phẩm thô

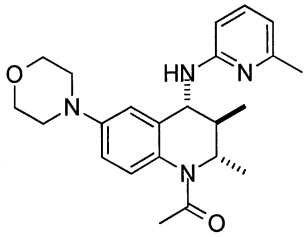
mà sau đó được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (10mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+ = 381$

Ví dụ 74: rac-1-((2S,3R,4R)-6-(4-aminopiperidin-1-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydroclorua



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,063ml, 0,254mmol) vào rac-tert-butyl (1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 61, 12,5mg, 0,025mmol) trong metanol (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung dịch này sau đó được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng metanol từ 0 đến 20% trong DCM để thu được sản phẩm (7mg, 62%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+ = 393$.

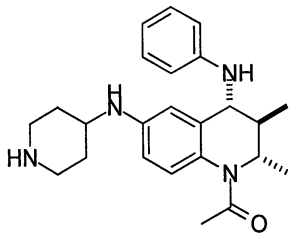
Ví dụ 75: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 56, 53,2mg, 0,175mmol), 2-clo-6-metylpyridin (0,021ml, 0,269mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,95mg, 10,87µmol), natri tert-butoxit (31,4mg, 0,327mmol), DavePhos (8,54mg, 0,022mmol) và 1,4-Dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (29mg, 42%) dưới dạng chất rắn màu vàng .

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 395$.

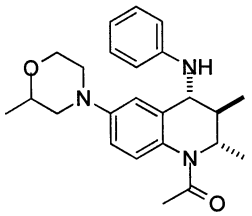
Ví dụ 76: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-6-(piperidin-4-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,055ml, 0,219mmol) vào rac-tert-butyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)amino)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 64, 10,8mg, 0,022mmol) trong metanol (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch này sau đó được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng (amoniac 2M trong metanol) từ 0 đến 20% trong DCM để thu được sản phẩm: (1,7mg, 20%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+$ = 300 (mất đi $NHPh^-$).

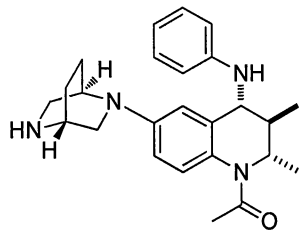
Ví dụ 77: 1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(2-metylmorpholino)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung bromobenzen (5µL, 0,047mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,1mg, 1,201µmol), DavePhos (0,9mg, 2,287µmol) và natri tert-butoxit (3,2mg, 0,033mmol) vào dung dịch chứa 1-((rac-2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(2-metylmorpholino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 65, 5,9mg, 0,019mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó cô. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), natri tert-butoxit (3,4mg, 0,035mmol), DavePhos (2mg, 5,08µmol), $Pd_2(dba)_3$ (2mg, 2,184µmol) và bromobenzen (10µL, 0,094mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong 21 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat dịch

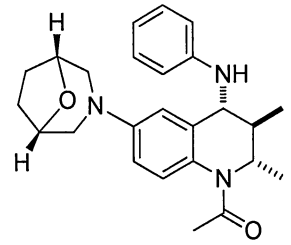
lọc được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (6,4mg, 0,016mmol, 87%). Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,10 phút, $[MH]^+ = 394$.

Ví dụ 78: 1-((rac-2S,3R,4R)-6-((1R,4R)-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, 2 Hydroclorua



Bổ sung HCl (trong 1,4-dioxan 4M) (0,093ml, 0,373mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 5-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2,5-diazabixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 67, 4,7mg, 9,31µmol) trong metanol (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 70,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (4,5mg, 8,48µmol, 91%). Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 405$.

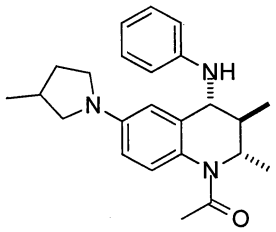
Ví dụ 79: rac-1-((2S,3R,4R)-6-(8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung bromobenzen (5µL, 0,047mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,293µmol), DavePhos (2,1mg, 5,34µmol) và natri tert-butoxit (3,6mg, 0,037mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-((1R,5S)-8-oxa-3-azabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 68, 5,6mg, 0,017mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), bromobenzen (10µL, 0,094mmol), $Pd_2(dba)_3$ (2,1mg, 2,293µmol), DavePhos (2,1mg, 5,34µmol) và natri tert-butoxit (3,4mg,

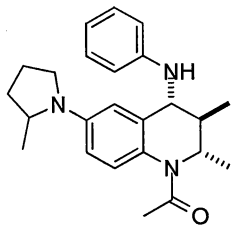
0,035mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 21 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (0,5ml), bromobenzen (10µL, 0,094mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,9mg, 2,075µmol), DavePhos (2,2mg, 5,59µmol) và natri tert-butoxit (3,7mg, 0,039mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (2,3mg, 5,67µmol, 33,4%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 406$.

Ví dụ 80: 1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(3-metylpyrolidin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



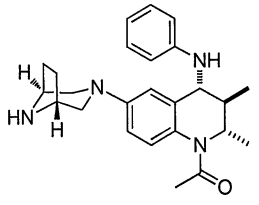
Bổ sung 1-((rac-2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(3-metylpyrolidin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 69, 25,7mg, 0,085mmol), bromobenzen (11µL, 0,103mmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,6mg, 5,02µmol), DavePhos (3,8mg, 9,66µmol), natri tert-butoxit (11,1mg, 0,116mmol) và 1,4-dioxan (1ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột Celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (1ml), DavePhos (3,8mg, 9,66µmol), $Pd_2(dba)_3$ (4,1mg, 4,48µmol), natri tert-butoxit (11,8mg, 0,123mmol) và bromobenzen (11µL, 0,103mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được 1sản phẩm (18,9mg, 0,050mmol, 58,7%) dưới dạng chất gôm màu vàng/ cam. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,32 phút, $[MH]^+ = 378$.

Ví dụ 81: 1-((rac-2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(2-metylpyrolidin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 1-((rac-2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(2-metylpyrolidin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 70, 7,5mg, 0,058mmol), bromobenzen (7,5µL, 0,070mmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,1mg, 3,39µmol), DavePhos (2,7mg, 6,86µmol), natri tert-butoxit (8,1mg, 0,084mmol) và 1,4-dioxan (1ml) vào ống nghiệm nhà kính. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Bổ sung 1,4-dioxan (1ml), DavePhos (2,7mg, 6,86µmol), $Pd_2(dba)_3$ (3,1mg, 3,39µmol), natri tert-butoxit (8,4mg, 0,087mmol) và bromobenzen (7,5µL, 0,070mmol) vào phần cặn. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong môi trường nitơ trong 4 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng sau đó được cho vào cột celite loại 2,5g, được rửa giải bằng etyl axetat sau đó được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (11,0mg, 0,029mmol, 50,2%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,23 phút, $[MH]^+ = 378$.

Ví dụ 82: rac-1-((2S,3R,4R)-6-(-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-3-yl)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, 2 Hydroclorua

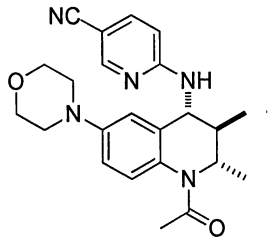


Bổ sung HCl (trong 1,4-dioxan 4M) (0,065ml, 0,262mmol) vào dung dịch chứa rac-(1R,5S)-tert-butyl 3-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3,8-diazabixyclo[3,2,1]octan-8-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 72, 3,3mg, 6,54µmol) trong metanol (0,2ml). Hỗn hợp phản ứng

được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 70,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (2,6mg, 4,90µmol, 74,9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 405$.

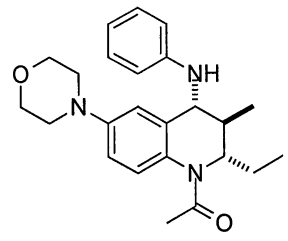
Ví dụ 83: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Bổ sung 6-clonicotinonitril (14,80mg, 0,107mmol) và DIPEA (0,028ml, 0,160mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 56, 16,2mg, 0,053mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (0,5ml). Dung dịch được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 200°C trong 2 giờ bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được cô trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng sắc ký MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu be (1,7mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 406$.

Ví dụ 84: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

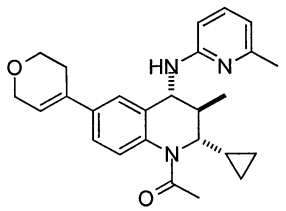


Bổ sung $pd_2(dba)_3$ (6,5mg, 7,10µmol), DavePhos (5,6mg, 0,014mmol), natri tert-butoxit (20,2mg, 0,210mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 46,2mg, 0,146mmol) và 1,4-dioxan (2ml) vào bình cầu đáy tròn 10ml. Bromobenzen (18µL, 0,169mmol) sau đó được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 100°C trong môi trường nitơ trong 45 phút. Tiếp tục bổ sung bromobenzen (18µL, 0,169mmol) và tiếp tục khuấy trong 16 giờ nữa ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm mát, sau đó tiếp

tục bổ sung $Pd_2(dba)_3$ (6,9mg, 7,54µmol) và DavePhos (5,9mg, 0,015mmol) và tiếp tục khuấy trong 3 giờ nữa. Tiếp tục bổ sung bromobenzen (19µL, 0,179mmol) và tiếp tục khuấy trong 19 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite và được rửa bằng etyl axetat. Phần cặn này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (13,2mg, 0,034mmol, 23,05%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

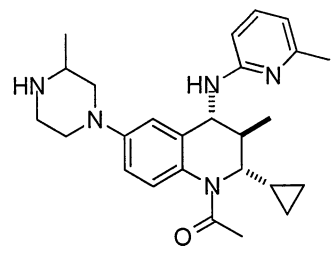
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+ = 394$.

Ví dụ 85: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic



2-clo-6-metylpyridin (61,0mg, 0,478mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 78mg, 0,239mmol), DavePhos (9,40mg, 0,024mmol), $Pd_2(dba)_3$ (32,8mg, 0,036mmol), natri tert-butoxit (68,9mg, 0,717mmol) và 1,4-dioxan (10ml) được đặt trong bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp nước này được chiết bằng EtOAc và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm màu vàng. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (76mg, 68%) dưới dạng chất rắn màu vàng LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 418$

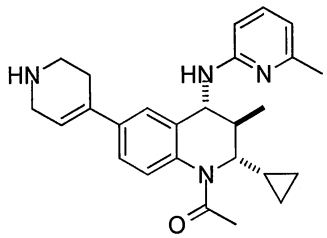
Ví dụ 86: 1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(3-metylpiperazin-1-yl)-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat

(về phương pháp điều chế xem chất trung gian 80, 34mg, 0,064mmol) và TFA (0,2ml, 2,60mmol) trong diclometan (DCM) (5ml) vào bình phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được tinh chế bằng SPE trên aminopropyl (NH_2) 2g rửa giải bằng metanol để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng amoniac từ 0 đến 4% 2M trong metanol/diclometan để thu được sản phẩm (10mg, 36%). Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[MH]^+ = 434$.

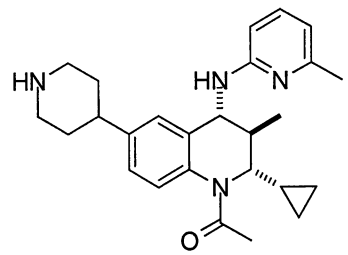
Ví dụ 87: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 82, 104mg, 0,201mmol) được hấp thụ trong diclometan (DCM) (10ml) và được xử lý bằng TFA (0,078ml, 1,006mmol). Dung dịch thu được này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Phản ứng này được cô và được rửa giải qua SCX SPE (2g) rửa giải MeOH và NH_3/MeOH 2M, phần amoniac được cô và được làm khô để thu được chất gôm màu nâu mà một phần sau đó được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (3mg, 4%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,52 phút, $[MH]^+ = 417$.

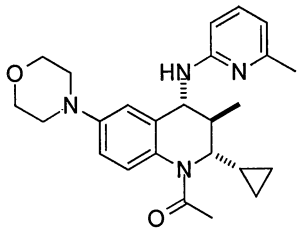
Ví dụ 88: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-

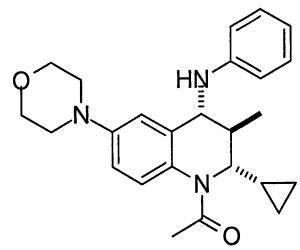
tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 87, 50mg, 0,120mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) được xử lý bằng Pd/C 10% (128mg, 0,120mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới khí quyển hydro trong 4 giờ. Chất xúc tác được loại bỏ bằng cách lọc qua celite được rửa bằng EtOH. Dịch lọc được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (9mg, 18%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+ = 419$.

Ví dụ 89: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



DavePhos (16mg, 0,041mmol), $Pd_2(dba)_3$ (51mg, 0,056mmol), natri tert-butoxit (93mg, 0,968mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (0,104ml, 0,692mmol) và rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 114mg, 0,346mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng và phản ứng này được khuấy ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat:diclometan từ 20 đến 80%để thu được sản phẩm (28mg, 0,067mmol, 19,24%) dưới dạng chất rắn màu be. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 421$.

Ví dụ 90: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

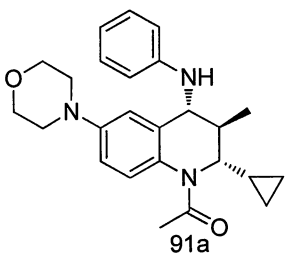


Trong ống nghiệm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 90mg, 0,273mmol), bromobenzen (0,035ml, 0,328mmol), natri tert-butoxit (52,5mg, 0,546mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,51mg, 0,014mmol) và DavePhos (10,75mg, 0,027mmol)

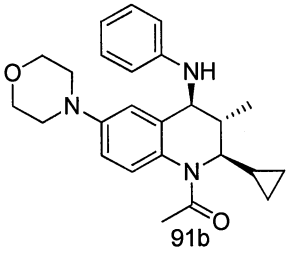
được hòa tan trong 1,4-dioxan (3ml). Ống này được đặt trong lò phản ứng nhà kính và được gia nhiệt ở 100°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua plug celite và được rửa bằng extra 1,4-dioxan. Dịch lọc được làm bay hơi để bỏ lại phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng silca gel rửa giải bằng etyl axetat:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (60mg, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+ = 406$.

Ví dụ 91a & 91b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (91a) & 1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (91b)



91a



91b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 90, 60mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 20mm rửa giải bằng etanol 10% trong 90% heptan (cộng với 0,2% isopropylamin) ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Các phần đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 15 và 17 phút. Các phần đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 18,5 và 21 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (24mg) và chất đồng phân đối ảnh B (23mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

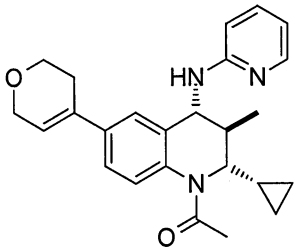
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 91b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với 0,2% isopropylamin) ở 1 ml/phút – Rt = 15,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 91a

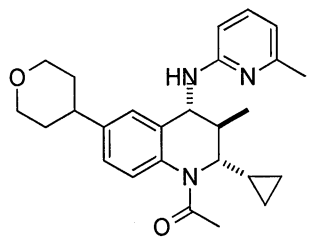
Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với 0,2% isopropylamin) ở 1 ml/phút – Rt = 18,2 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Ví dụ 92: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



2-bromopyridin (78mg, 0,496mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 81mg, 0,248mmol), DavePhos (9,77mg, 0,025mmol), $Pd_2(dba)_3$ (34,1mg, 0,037mmol), natri tert-butoxit (71,5mg, 0,744mmol) và 1,4-dioxan (10ml) được đặt trong bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 3 ngày. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% để thu được sản phẩm (32mg, 32%) dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+ = 404$.

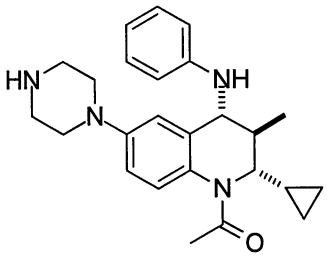
Ví dụ 93: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 85, 56mg, 0,134mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Mẫu này được quay vòng trong H-cube trong 90 phút. Phản ứng này được cô, được làm khô và được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (12mg, 21%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

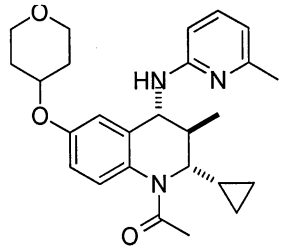
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 420$.

Ví dụ 94: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydroclorua



rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 85, 43mg, 0,085mmol) được hòa tan trong metanol (1ml) và được xử lý bằng axit clohydric 4M (0,021ml, 0,085mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ và sau đó dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm nhưng nhưng sản phẩm này bị nhiễm với sản phẩm phụ N-formyl. Sản phẩm này được hòa tan trong MeOH (0,5ml) và được xử lý bằng bazơ K_2CO_3 (100mg). Dung dịch được khuấy qua đêm và sau đó được hòa tan trong DCM (0,5ml) và được xử lý bằng HCl 1M trong Et_2O (0,1ml). Chất rắn thu được được nghiền nhỏ và dung môi được cẩn thận hút đi. Chất rắn thu được được làm khô để thu được sản phẩm (25mg, 66%) dưới dạng chất rắn có màu nâu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 405$.

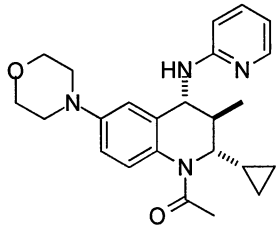
Ví dụ 95: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



2-bromo-6-metylpyridin (0,052ml, 0,453mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon ((về phương pháp điều chế xem chất trung gian 88, 78mg, 0,226mmol), DavePhos (8,91mg, 0,023mmol), $Pd_2(dba)_3$ (31,1mg, 0,034mmol), natri tert-butoxit (65,3mg, 0,679mmol) và 1,4-dioxan (10ml) được đặt trong bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp nước này được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:Xyclohexan từ 5 đến

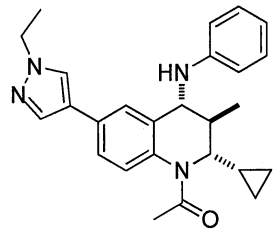
60% để thu được sản phẩm (51mg, 52%) dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 436$.

Ví dụ 96: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



DavePhos (15mg, 0,038mmol), $Pd_2(dba)_3$ (53mg, 0,058mmol), natri tert-butoxit (100mg, 1,041mmol), 2-bromopyridin (0,091ml, 0,692mmol) và rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 114mg, 0,346mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng và phản ứng này được khuấy ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không thành phần thô đưới dạng chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký silica gel rửa giải bằng etyl axetat từ 20 đến 80% trong diclometan để thu được prodcut (12mg, 8%) dưới dạng chất rắn màu be. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 407$.

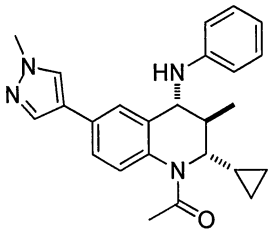
Ví dụ 97: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm bromobenzen (0,020ml, 0,190mmol), DavePhos (4,4mg, 0,011mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,4mg, 0,014mmol) và natri tert-butoxit (18,4mg, 0,191mmol) được thêm vào rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 90, 39,1mg, 0,116mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và được gia nhiệt đến 100°C trong 15,5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng cách sử dụng cột Celite, được rửa bằng etyl axetat và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (17mg, 48%) dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,13 phút, $[MH]^+ = 415$.

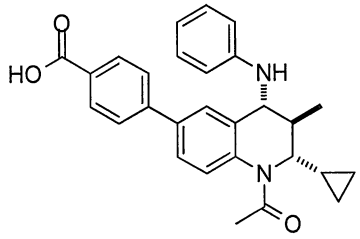
Ví dụ 98: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 92, 39,8mg, 0,123mmol), bromobenzen (0,021ml, 0,199mmol), $Pd_2(dba)_3$ (12,8mg, 0,014mmol), DavePhos (4,5mg, 0,011mmol), và natri tert-butoxit (20mg, 0,208mmol) trong 1,4-dioxan (2ml) và được gia nhiệt đến 100°C trong 15,5 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng cách sử dụng cột Celite, được rửa bằng etyl axetat và sau đó dung môi được làm bay hơi và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (8mg, 15%) dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+ = 308$.

Ví dụ 99: axit rac-4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzoic

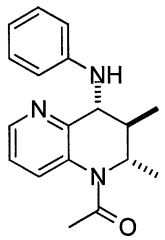


Hỗn hợp gồm axit rac-4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)benzoic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 94, 28,4mg, 0,078mmol), bromobenzen (0,016ml, 0,156mmol), DavePhos (3,6mg, 9,15µmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,7mg, 0,013mmol) và natri tert-butoxit (13,2mg, 0,137mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1,75 giờ, tiếp tục bổ sung natri tert-butoxit (9,6mg, 0,100mmol) và gia nhiệt được tiếp tục trong 1,5 giờ nữa. Sau để mát và để ở nhiệt độ trong phòng trong 15,75 giờ, tiếp tục bổ sung bromobenzen (0,032ml, 0,304mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở 100°C trong 4,5 giờ nữa. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và metanol. Dịch lọc kết hợp được làm bay hơi dưới dòng

khí nitơ. Phần cặn này được hòa tan lại trong 1,4-dioxan (1ml) và được bổ sung các chất phản ứng như sau đây; bromobenzen (0,025ml, 0,234mmol), DavePhos (4,0mg, 10,16µmol), $Pd_2(dba)_3$ (11,2mg, 0,012mmol), natri tert-butoxit (20,2mg, 0,210mmol) và 1,4-dioxan (1ml). Hỗn hợp này được gia nhiệt lại ở 100°C trong môi trường nitơ trong 2,75 giờ trước khi tiếp tục bổ sung DavePhos (16,7mg, 0,042mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (55,9mg, 0,061mmol) và tiếp tục gia nhiệt ở 100°C trong 45 phút nữa. Sau khi được làm mát, hỗn hợp này được phân tách giữa dung dịch nước natri bicacbonat bão hòa (4ml) và diclometan (5ml). Các pha được tách và pha chứa nước được chiết thêm bằng diclometan (2x5ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm (4,4mg, 9,99µmol, 12,82%) dưới dạng chất rắn dạng kem.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[M-H]^-$ = 439.

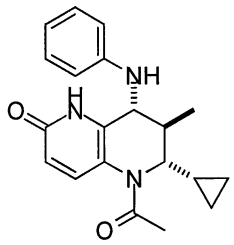
Ví dụ 100: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 97, 79mg, 0,360mmol), BrettPhos (19,34mg, 0,036mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16,50mg, 0,018mmol) và natri tert-butoxit (51,9mg, 0,540mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (0,058ml, 0,540mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Dung dịch được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Dung dịch này được chuyển vào lò vi sóng từ 2 đến 5ml khác bằng cách sử dụng bơm tiêm. Bromobenzen (0,058ml, 0,540mmol), $Pd_2(dba)_3$ (16,50mg, 0,018mmol), BrettPhos (19,34mg, 0,036mmol) và natri tert-butoxit (51,9mg, 0,540mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được cho vào cột SNAP loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 10% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký MDAP

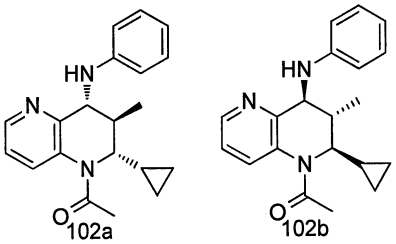
(Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan trong DCM và được cho vào cột SNAP loại 10g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu be (7mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+ = 296$.

Ví dụ 101: rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2(1H)-on



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 101, 458mg, 1,303mmol) và natri iodua (1172mg, 7,82mmol) được rửa giải bằng axetonitril (8ml) và bổ sung TMSCl (0,999ml, 7,82mmol). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 55°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi dưới chân không. Phần cặn được phân tách giữa nước (10ml) và EtOAc (10ml). Lớp hữu cơ được phân tách và được chiết bằng EtOAc (2x10ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được làm khô qua thủy tinh kị nước và dung môi được loại bỏ dưới chân không. Phần cặn được cho vào $CHCl_3$ (8ml) và được tinh chế trên cột silica loại 100g bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 10% trong DCM trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm (312mg, 0,925mmol, 71%) dưới dạng chất gôm màu nâu tối mà được dùng dưới dạng chất trung gian trong quá trình tổng hợp các ví dụ khác. 30mg chất trung gian được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (13mg, 0,039mmol). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 338$.

Ví dụ 102a & 102b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (102a) & 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (102b)



Hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 102, 300mg, 0,639mmol), trietylamin (0,534ml, 3,83mmol), Pd(dppf)Cl_2 (354mg, 0,432mmol) và axit Formic (0,123ml, 3,20mmol) trong DMF (10ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 60°C trong 1 giờ. Dung dịch này được đưa trực tiếp vào cột nhanh SCX SPE loại 20g mà đã được làm cân bằng với MeOH (30ml). Cột này được xối sạch bằng MeOH (30ml) sau đó với MeOH/NH_3 (2M, 30ml). Tất cả các phần được kết hợp và được cô trong chân không và phương pháp SCX này được lặp lại. Các phần MeOH/NH_3 được kết hợp và được làm bay hơi. Các mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (3x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm raxemic (92mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+$ = 322.

rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon, 92mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 30mm rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 30 ml/phút. Các phần đỉnh 1/chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 5,5 và 6,5 phút. Các phần đỉnh 2/chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 10 và 14 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (40mg) và chất đồng phân đối ảnh B (40mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

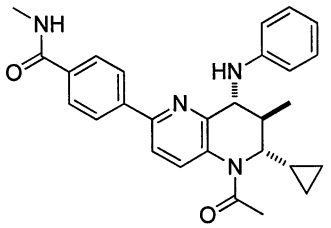
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 102a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 4,8 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 102b

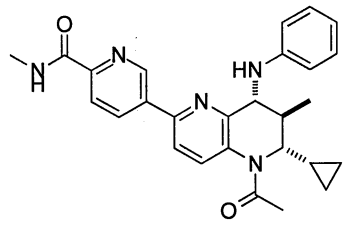
Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 25% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 7,2 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Ví dụ 103: rac-4-((6S,7R,8R)-5-Axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)-N-metylbenzamit



Hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 102, 75mg, 0,160mmol), N-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)benzamit (50,1mg, 0,192mmol), $PdCl_2$(dppf) (17,53mg, 0,024mmol) và kali cacbonat (66,2mg, 0,479mmol) trong 1,4-dioxan (1,4ml) và nước (0,350ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được pha loãng bằng DCM, sau đó rửa bằng nước (3x10ml) và được làm khô với bình thủy tinh kị nước. Dung dịch này được đưa vào cột nhanh SCX SPE loại 5g mà đã được làm cân bằng với MeOH (20ml). Cột này được xối sạch bằng MeOH (20ml) sau đó với $MeOH/NH_3$ (2M, 20ml). Phần $MeOH/NH_3$ được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được phần thô đưới dạng chất gôm màu nâu (72mg). Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (15mg, 0,033mmol, 21%) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,07 phút, $[MH]^+ = 455$.

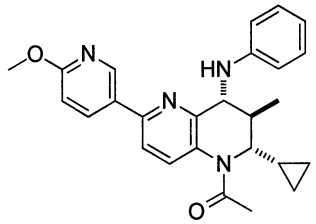
Ví dụ 104: rac-5-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)-N-metylpicolinamit



Hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất

trung gian 102, 75mg, 0,160mmol), kali cacbonat (66,2mg, 0,479mmol), $PdCl_2$(dppf) (17,53mg, 0,024mmol) và N-metyl-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)picolinamit (50,2mg, 0,192mmol) trong 1,4-dioxan (1,400ml) và nước (0,35ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không sau đó được hòa tan trong DCM. Dung dịch này được rửa bằng nước (3x10ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được chất gôm màu đỏ tối. Các mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH (2ml) và được đưa vào cột nhanh SCX SPE loại 2g mà đã được làm cân bằng với MeOH (10ml). Cột này được xối sạch bằng MeOH (10ml) sau đó với $MeOH/NH_3$ (2 M, 10ml). Phần $MeOH/NH_3$ được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được sản phẩm (14mg, 0,031mmol, 19%) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+ = 456$.

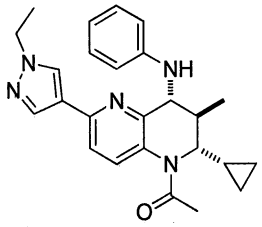
Ví dụ 105: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(6-metoxypyridin-3-yl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 102, 75mg, 0,160mmol), 2-metoxy-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)pyridin (45,1mg, 0,192mmol), $PdCl_2$(dppf) (17,53mg, 0,024mmol) và kali cacbonat (66,2mg, 0,479mmol) trong 1,4-dioxan (1,4ml) và nước (0,35ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát sau đó được cô trong chân không. Mẫu này được rửa giải bằng DCM (7ml), rửa bằng nước (3x10ml) và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung dịch này được đưa vào cột nhanh SCX SPE loại 5g mà đã được làm cân bằng với MeOH. Cột này được xối sạch bằng MeOH sau đó với $MeOH/NH_3$ (2 M). Phần $MeOH/NH_3$ được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được chất gôm màu nâu. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu

được sản phẩm (25,1mg, 0,059mmol, 37%) dưới dạng chất gôm trong. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,27 phút, $[MH]^+ = 429$.

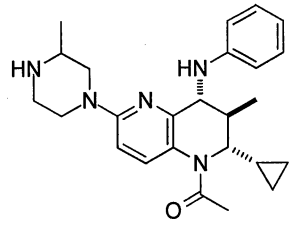
Ví dụ 106: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 102, 55mg, 0,117mmol), 1-etyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (31mg, 0,140mmol), $PdCl_2$(dppf) (13mg, 0,018mmol) và kali cacbonat (49mg, 0,355mmol) trong nước (0,250ml) và 1,4-dioxan (1ml) được gia nhiệt trong 1 giờ ở 100°C. Hỗn hợp này được cô trong chân không và được phân tách giữa DCM (10ml) và nước (10ml). Pha chứa nước được chiết bằng DCM (2x10ml) và các pha hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước (2x10ml), được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1, 1ml) và được tinh chế bằng 2 x MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (5,6mg, 12%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,14 phút, $[MH]^+ = 416$

Ví dụ 107: 1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(3-metylpiperazin-1-yl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon

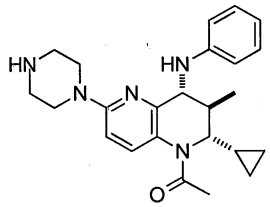


Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,212ml, 0,847mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((rac-6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 103, 11mg, 0,021mmol) trong 1,4-dioxan (0,1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình đóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới dòng khí nitơ sau đó được hòa tan trong MeOH (1ml). Dung dịch này được đưa trực

tiếp vào cột nhanh SCX SPE loại 2g mà đã được làm cân bằng với MeOH. Cột này được xối sạch bằng MeOH (6ml) sau đó bằng MeOH/NH_3 (2M, 6ml). Phần MeOH/NH_3 được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (7,1mg, 0,017mmol, 80%) dưới dạng chất gôm màu vàng. Đây là hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+$ = 420.

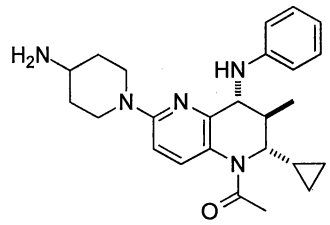
Ví dụ 108: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 104, 12mg, 0,024mmol) và HCl 4M trong 1,4-dioxan (250µL, 1,000mmol) trong 1,4-dioxan (0,1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Mẫu này được cô dưới dòng khí nitơ sau đó được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (5,4mg, 0,013mmol, 56%) dưới dạng chất gôm trong.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+$ = 406.

Ví dụ 109: rac-1-((2S,3R,4R)-6-(4-aminopiperidin-1-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon

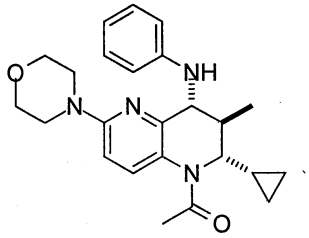


Hỗn hợp gồm rac-tert-butyl (1-((6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-(phenylamino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl)piperidin-4-yl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 105, 8mg, 0,015mmol) và HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,2ml, 0,800mmol) trong 1,4-dioxan (0,1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong bình đóng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới dòng khí nitơ sau đó được hòa tan trong MeOH (1ml). Dung dịch này được đưa trực tiếp vào cột nhanh SCX SPE

loại 2g mà đã được làm cân bằng với MeOH. Cột này được xối sạch bằng MeOH (6ml) sau đó bằng MeOH/NH_3 (2 M, 6ml). Phần MeOH/NH_3 được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (2,1mg, 5,01µmol, 33%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+$ = 420.

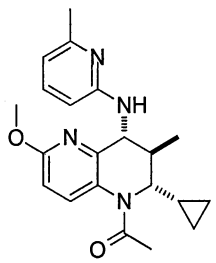
Ví dụ 110: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 109, 63,4mg, 0,192mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,79mg, 9,59µmol), natri tert-butoxit (27,7mg, 0,288mmol), DavePhos (7,55mg, 0,019mmol) và bromobenzen (0,021ml, 0,195mmol) trong 1,4-dioxan (2,5ml) được gia nhiệt đến 100°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, được rửa bằng etyl axetat sau đó được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong DMSO:MeOH (1:1, 2x1ml) và được tinh chế bằng 2x MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không. Mẫu này được tinh chế trên cột Zorbax SB phenyl (150mm x 21,2mm, 7,0µm) ở tốc độ dòng chảy 20ml/phút. Gradien rửa giải được thực hiện ở nhiệt độ môi trường, với các pha động như (A) nước chứa 0,1% (v/v) TFA và (B) axetonitril. Dò UV là tín hiệu tổng từ bước sóng 210nm đến 400nm. Các phần thích hợp được làm khô dưới dòng khí nitơ và được kết hợp để thu được sản phẩm (19,3mg, 25%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,15 phút, $[MH]^+$ = 407.

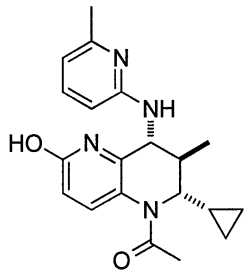
Ví dụ 111: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 100, 500mg, 1,816mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (0,248ml, 2,179mmol), DavePhos (71,5mg, 0,182mmol), $Pd_2(dba)_3$ (83mg, 0,091mmol) và natri tert-butoxit (262mg, 2,72mmol) trong 1,4-dioxan (6ml) được gia nhiệt ở 100°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Tiếp đó dung môi được làm bay hơi trong chân không. Phần chất thô được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 100g và được tinh chế qua gradien xyclohexan/(1% NEt_3/etyl axetat) từ 0 đến 75% trên 10 thể tích cột. Các phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm (445mg, 1,214mmol, 66,9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 367$.

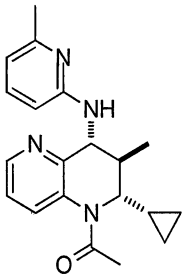
Ví dụ 112: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-hydroxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 111, 455mg, 1,242mmol), natri iodua (1117mg, 7,45mmol) và TMSCl (0,952ml, 7,45mmol) trong axetonitril (10ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 45°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô trong chân không. Mẫu này sau đó được hòa tan trong MeOH và được đưa trực tiếp vào cột nhanh SCX SPE loại 20g mà đã được làm cân bằng với MeOH (20ml). Cột này được xối sạch bằng MeOH (20ml) sau đó với MeOH/NH_3 (2M, 20ml). Phần MeOH/NH_3 được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm (400mg, 1,135mmol, 91%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+ = 353$.

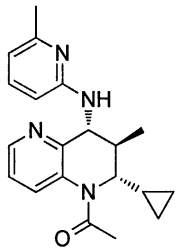
Ví dụ 113: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



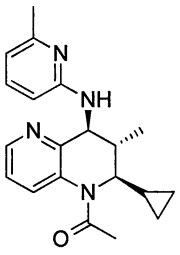
Hỗn hợp gồm rac-(6S,7R,8R)-5-axetyl-6-xyclopropyl-7-metyl-8-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-5,6,7,8-tetrahydro-1,5-naphtyridin-2-yl triflometansulfonat (188,5mg, 0,389mmol), Pd(dppf)Cl_2 (216mg, 0,264mmol), axit Formic (0,075ml, 1,945mmol) và trietylamin (0,325ml, 2,334mmol) trong DMF (7ml) được khuấy ở 60°C trong môi trường nitơ trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp vào cột nhanh SCX SPE loại 20g mà đã được làm cân bằng với MeOH (20ml). Cột này được xối sạch bằng MeOH sau đó với MeOH/NH_3 (2M, 20ml). Các phần MeOH/NH_3 (20ml) được kết hợp và được cô dưới chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (86,3mg, 0,257mmol, 65,9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[MH]^+$ = 337.

Các ví dụ 114a và 114b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (114a) & 1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (114b)



114a



114b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,5-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 113, 86mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 30mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với isopropylamin 0,2%) ở tốc độ dòng chảy 35 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 7,5 và 8,5 phút. Các phần đỉnh 2/ chất đồng

phân đối ảnh B được thu gom giữa 11,5 và 14 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (35mg) và chất đồng phân đối ảnh B (43mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

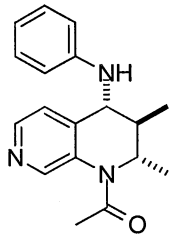
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 114a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với 0,2% isopropanol) ở 1 ml/phút – Rt 7,0 = phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 114b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với 0,2% isopropanol) ở 1 ml/phút – Rt = 9,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

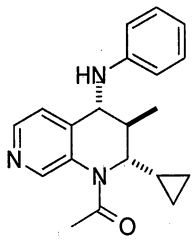
Ví dụ 115: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon format



Trong môi trường khí nitơ, bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 114, 108,5mg, 0,297mmol), BrettPhos (15,94mg, 0,030mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,59mg, 0,015mmol) và natri tert-butoxit (42,8mg, 0,445mmol) vào dung dịch chứa bromobenzen (0,047ml, 0,445mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Dung dịch được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò phản ứng vi sóng. Dung dịch này được chuyển vào một lò vi sóng từ 2 đến 5ml khác bằng cách sử dụng bơm tiêm, bromobenzen (0,047ml, 0,445mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,59mg, 0,015mmol), BrettPhos (15,94mg, 0,030mmol) và natri tert-butoxit (42,8mg, 0,445mmol) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được khuấy và được bức xạ với các vi sóng để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được cho vào cột SNAP loại 25g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan trên 10 thể tích cột, tiếp theo là etyl axetat 100% trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để

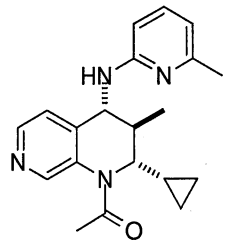
thu được phần cặn màu vàng. Phần cặn này được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu (4,2mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 296$

Ví dụ 116: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 118, 46,3mg, 0,189mmol), bromobenzen (0,030ml, 0,226mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,64mg, 9,44µmol), natri tert-butoxit (27,2mg, 0,283mmol), DavePhos (7,43mg, 0,019mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn được hòa tan trong DCM, được cho vào cột SNAP loại 10g và được tinh chế bằng sắc ký cột bằng cách sử dụng gradien etyl axetat từ 0 đến 100% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn không màu (1,7mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 322$.

Ví dụ 117: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon

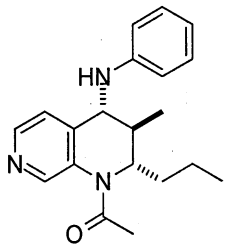


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 118, 56,4mg,

0,230mmol), 2-clo-6-metylpyridin (0,022ml, 0,276mmol), $Pd_2(dba)_3$ (10,53mg, 0,011mmol), natri tert-butoxit (33,1mg, 0,345mmol), DavePhos (9,05mg, 0,023mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi dưới khí quyển để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (5,9mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,50 phút, $[MH]^+ = 337$

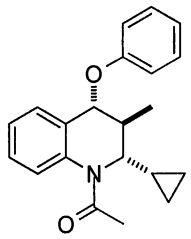
Ví dụ 118: rac-1-((2S,3R,4R)-3-metyl-4-(phenylamino)-2-propyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung bromobenzen (26µL, 0,247mmol) vào lọ từ 0,5 đến 2ml chứa huyền phù của rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-3-metyl-2-propyl-3,4-dihydro-1,7-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 122, 50mg, 0,202mmol), DavePhos (9mg, 0,023mmol), Pd_2dba_3 (10mg, 10,92µmol) và natri tert-butoxit (20mg, 0,208mmol) trong 1,4-dioxan khan (1,5ml). Lọ này được bịt kín và nitơ được sục vào dung dịch này trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt trong vi sóng bằng cách sử dụng các cài đặt để duy trì nhiệt độ ở 110°C trong 45 phút. Sau khi được làm mát, hỗn hợp phản ứng được lọc qua lớp Celite, rửa bằng EtOAc. Dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để lại phần cặn màu vàng mà được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm dưới dạng dầu không màu mà hóa đặc (4,8mg, 0,015mmol, 7%).

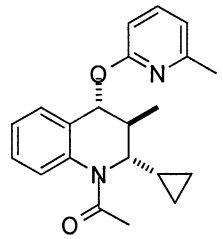
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+ = 324$.

Ví dụ 119: rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-phenoxy-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung phenol (13,70mg, 0,146mmol) và triphenylphosphin (37,4mg, 0,143mmol) ở nhiệt độ trong phòng vào vật chứa rac-1-((2S,3S,4S)-2-xyclopropyl-4-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 124a, 35mg, 0,143mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1ml). DIAD (0,03ml, 0,143mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục bổ sung phenol (13,7mg, 0,146mmol) và phản ứng này được khuấy trong 1,5 giờ nữa và sau đó được để qua đêm. Tiếp tục bổ sung phenol (13,7mg, 0,146mmol), tiếp theo là triphenylphosphin (23mg) và DIAD (14 uL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa nước (20ml) và EtOAc (20ml). Các lớp được tách và pha chứa nước được rửa bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu vàng. Dầu này được hòa tan trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silica (10g). Dầu này được rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 60%. Các phần thích hợp được cô trong chân không để mang lại sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Dầu này được hấp thụ trong DMSO/MeOH (1:1) và tiếp tục được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (7mg, 0,023mmol, 16%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,29 phút, MH+ = 322.

Ví dụ 120: rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

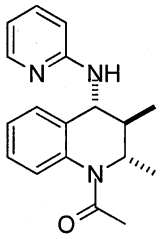


rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-4-hydroxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 124b, 50mg, 0,204mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml) ở nhiệt độ trong phòng. Một phần natri hydrua (20mg, 0,51mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ

trong phòng trong 10 phút. Thêm nhỏ giọt 2-Flo-6-metylpyridin (68mg, 0,611mmol) và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 70°C trong ~2 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng cách bổ sung H_2O (10ml). Các lớp hữu cơ được chiết thành Et_2O (20ml) và lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O (2x20ml). Các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được rửa bằng H_2O (2x20ml), được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu. Dầu này được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica loại 10g. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 50%. Các phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (18mg, 0,054mmol, 27%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,34 phút, $[MH]^+$ = 336.

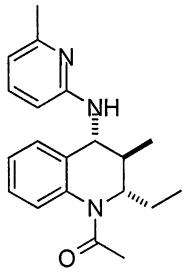
Ví dụ 121: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 6, 47,3mg, 0,217mmol), 2-bromopyridin (0,025ml, 0,260mmol), $Pd_2(dba)_3$ (9,92mg, 10,83µmol), natri tert-butoxit (31,2mg, 0,325mmol), DavePhos (8,53mg, 0,022mmol) và 1,4-dioxan (2,5ml) vào ống nghiệm. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt và được khuấy ở 100°C trong lò phản ứng nhà kính trong 3 giờ. Sau khi làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc). Tiếp đó, dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn không màu (47,9mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+$ = 296.

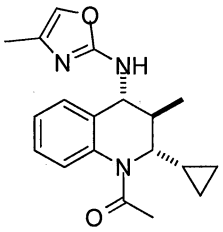
Ví dụ 122: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



2-bromo-6-metylpyridin (0,355ml, 3,10mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 10, 360mg, 1,550mmol), Dave Phos (60,9mg, 0,155mmol), $Pd_2(dba)_3$ (85mg, 0,093mmol), natri tert-butoxit (208mg, 2,169mmol) và 1,4-dioxan (10ml) được đặt trong bình cầu đáy tròn và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 18 giờ nữa, và sau đó được xử lý bằng nhiều $Pd_2(dba)_3$ (85mg, 0,093mmol) và DavePhos (60,9mg, 0,155mmol) hơn và được khuấy ở 100°C trong 24 giờ. Phản ứng này được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất rắn màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g, rửa giải: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Làm sạch các phần được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (167mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 324$.

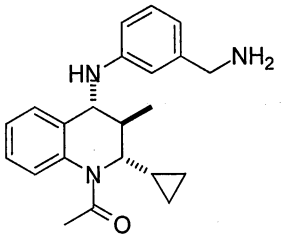
Ví dụ 123: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metyloxazol-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem Intermediate, 50mg, 0,205mmol) vào dung dịch chứa xyano bromua (21,68mg, 0,205mmol) và natri cacbonat (43,4mg, 0,409mmol) trong THF (2ml) ở -20°C. Hỗn hợp được khuấy ở -20°C trong 2 giờ sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng, tiếp tục bổ sung xyano bromua (21,68mg, 0,205mmol) và khuấy trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Bổ sung nước (2ml), 1-hydroxypropan-2-on (0,028ml, 0,41mmol) và NaOH 1M (0,2ml) vào dịch lọc và phản ứng này được gia nhiệt đến 120°C trong 3 giờ trong lò phản ứng vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng

nước và được chiết bằng dietyl ete (2 x 30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô. Các mẫu này được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (7mg) dưới dạng dầu trong. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 326$.

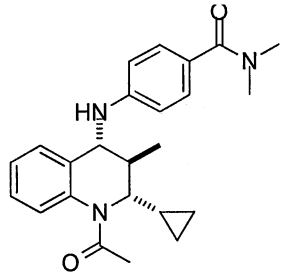
Ví dụ 124: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((3-(aminometyl)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydroclorua



rac-tert-Butyl 3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzylcarbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 127, 165mg, 0,367mmol) được hòa tan trong metanol (1ml) và được xử lý bằng axit clohydric 4M (3ml, 12,00mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được cho vào cột SCX loại 5g và được rửa bằng DCM và sau đó MeOH. Sản phẩm được rửa giải bằng NH_3 2M trong MeOH và dịch lọc cơ bản này được cô để bỏ lại phần thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Làm bay hơi các phần được thu gom thu được sản phẩm. Sản phẩm này được hòa tan trong DCM (0,5ml) và được xử lý bằng HCl 1M trong Et_2O (0,1ml). Chất rắn thu được được nghiền nhỏ và dung môi được cẩn thận hút đi. Chất rắn thu được được làm khô trong bình chân không để thu được sản phẩm HCl muối dưới dạng chất rắn màu nâu vàng (28mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 350$.

Ví dụ 125: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N,N-dimetylbenzamit

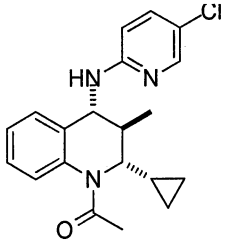


Bổ sung tất cả $Pd_2(dba)_3$ (37,6mg, 0,041mmol), DavePhos (32,3mg, 0,082mmol), natri tert-butoxit (59,2mg, 0,616mmol) và 4-bromo-N,N-dimetylbenzamit (94mg, 0,411mmol)

vào lò vi sóng từ 0,5 đến 2,0ml. Thêm vào đó rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 50,2mg, 0,205mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Bình này được bịt kín và, sau khi khuấy phản ứng hỗn hợp, được gia nhiệt trong lò vi sóng ở 120°C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat, và được cô trong chân không để thu được dầu vàng tối. Phần cặn thô được hấp thụ trong diclometan và được cho vào cột silica nhanh loại 25g, và được rửa giải trong etyl axetat từ 60 đến 100% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được tinh thể bột màu vàng nhạt (59,1mg, 66,1%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+$ = 392.

Ví dụ 126: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

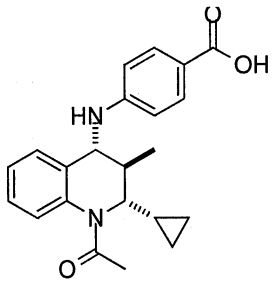


rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 205mg, 0,839mmol) được thêm vào lò phản ứng trong 1,4-dioxan khan (5ml). 2-bromo-5-clopyridin (242mg, 1,259mmol), DavePhos (66,0mg, 0,168mmol), natri tert-butoxit (242mg, 2,52mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (115mg, 0,126mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 1 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (3x10ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước (2x40ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 665mg phần thô dưới dạng chất rắn màu cam/ nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng metanolic amoniac/DCM từ 0 đến 2,5%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 256mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam. Chất rắn này vẫn chưa đủ tinh khiết nên được tinh chế bằng sắc ký trên silica (10g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 25%). Các phần này chủ yếu chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 160mg sản phẩm (160mg, 0,450mmol, 53,6%) dưới dạng chất rắn màu cam. Các phần chứa sản phẩm với tạp chất cơ bản được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 139mg

sản phẩm chưa tinh khiết (139mg, 0,391mmol, 46,6%) dưới dạng chất rắn màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 356$.

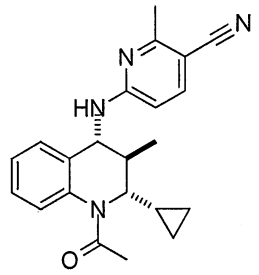
Ví dụ 127: axit rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoic



Mẫu rac-metyl 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzoat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 128, 66mg, 0,174mmol) được hòa tan trong axetonitril (1ml), và thêm vào đó natri hydroxit (2M) (0,5ml, 1,0mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 90 phút. Hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 60°C trong 2 giờ 30phút. Hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 60°C trong 68 giờ nữa. Hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 60°C và natri hydroxit 0,25ml (2M) được thêm vào, và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 60°C. Phản ứng này không tiến triển thêm. Tiếp tục bổ sung 0,75ml natri hydroxit (2M) và 0,25ml axetonitril, và hỗn hợp này được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được trung hòa bằng axit clohydric 2M, và được chiết thành etyl axetat. Lớp nước này được rửa 2 lần nữa với etyl axetat, các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô trong chân không để thu được dầu vàng tối. Phần cặn được hấp thụ trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (10,6mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,94 phút, $[M-H]^- = 363$.

Ví dụ 128: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-2-metylnicotinonitril

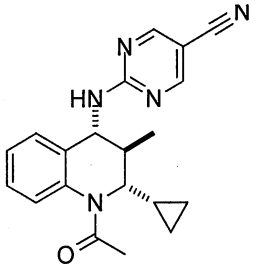


Bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-

yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14 50mg, 0,205mmol), 6-bromo-2-metylnicotinonitril (48,4mg, 0,246mmol), DavePhos (32,2mg, 0,082mmol), $Pd_2(dba)_3$ (37,5mg, 0,041mmol) và natri tert-butoxit (59,0mg, 0,614mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Thêm vào đó 1,4-dioxan (4ml), và dung dịch này được khử khí bằng nitơ trong ~15 phút. Hỗn hợp này sau đó được gia nhiệt trong 2 giờ ở 90°C trong môi trường nitơ. Tiếp tục bổ sung 33,0mg 6-bromo-2-metylnicotinonitril, và hỗn hợp này được tiếp tục khuấy ở 90°C trong 2 giờ nữa trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua cột celite loại 2,5g, được rửa bằng etyl axetat và được cô trong chân không để thu được dầu màu cam tối. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica nhanh loại 25g và được rửa giải bằng sắc ký silica gel với etyl axetat từ 5% đến 40% trong xyclohexan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng (26,1mg, 0,072mmol, 35,4%).

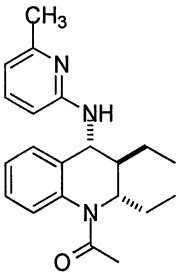
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 361$.

Ví dụ 129: rac-2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrimidin-5-cacbonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 14, 48mg, 0,196mmol) được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (1,5ml) và được chuyển vào bình vi sóng từ 0,5 đến 2,0ml. Thêm vào đó 2-clopyrimidin-5-cacbonitril (54,8mg, 0,393mmol) và DIPEA (0,103ml, 0,589mmol). Bình này được bịt kín và phản ứng này được gia nhiệt trên lò vi sóng đến 200°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (19,8mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 348$.

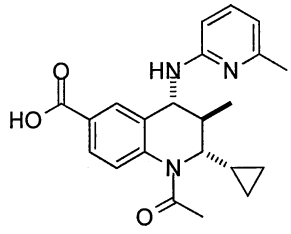
Ví dụ 130: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dietyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 2-bromo-6-metylpyridin (0,039ml, 0,341mmol) và natri tert-butoxit (49,2mg, 0,511mmol) vào lò vi sóng chứa dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dietyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 133, 42mg, 0,170mmol) và bình này được trút và làm đầy lại với N_2 (x2). Thêm vào đó DavePhos (26,8mg, 0,068mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (31,2mg, 0,034mmol) và hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt ở 120°C trong 40 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được đi qua cột celite loại 2,5g và được rửa bằng EtOAc (30ml). Dịch lọc được cô trong chân không và phần chất thô được hòa tan trong diclometan. Chất thô này được cho vào cột nhanh silica loại 10g, và được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng etyl axetat từ 0% đến 40% trong xyclohexan. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng dầu màu vàng (57mg, 0,169mmol, 99%). 7,4mg mẫu được lưu trong trường hợp phép tinh chế thêm không thành công. Phần còn lại được hấp thụ trong 0,9ml DMSO/MeOH (1:1) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (31mg, 0,092mmol, 53,9%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+ = 338$.

Ví dụ 131: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic

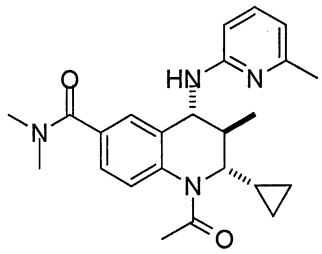


Bổ sung natri tert-butoxit (838mg, 8,72mmol), $Pd_2(dba)_3$ (300mg, 0,327mmol), DavePhos (172mg, 0,436mmol), và rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 195, 690mg, 2,181mmol) trong 1,4-dioxan (25ml) vào bình phản ứng. Bổ sung 2-Bromo-6-metylpyridin (0,372ml, 3,27mmol) và phản ứng này được

khuấy trong 2,5 giờ trong môi trường nitơ ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được để cho nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (2x30ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được 1,109g sản phẩm thô. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (50g, rửa giải bằng amoniac 2M trong metanol/DCM từ 0 đến 20%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 303mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng/ nâu. 30mg chấn rắn này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 4mg sản phẩm.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 380$.

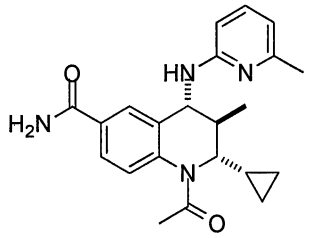
Ví dụ 132: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,N,3-trimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonyl clorua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 196, 117mg, 0,294mmol) trong axetonitril khan (3ml) được thêm vào bình phản ứng. Bình này được đặt dưới khí quyển trơ (N_2) và dung dịch này được khuấy. Dimetylamin hydroclorua (620mg, 7,60mmol) được hòa tan trong axetonitril (12ml) và DIPEA (2,260ml, 12,94mmol) được thêm vào, dung dịch này được thêm từ từ vào dung dịch được khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung dịch này được cô trong chân không và hấp thụ lại trong DCM (15ml), dung dịch này được rửa bằng nước (2x15ml) và được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không để thu được 117mg của sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam/ nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (10g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 8% trên 15 thể tích cột). Các phần này chủ yếu chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 23mg sản phẩm. Các phần chứa sản phẩm với một vài tạp chất được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 58mg sản phẩm ít tinh khiết hơn. Mẻ thứ hai này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 27mg

sản phẩm. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+$ = 406.

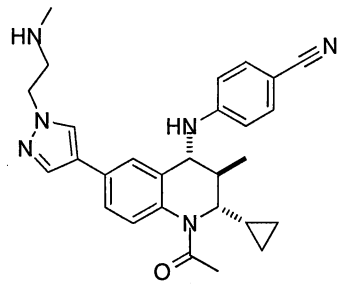
Ví dụ 133: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Amoniac 0,5M trong 1,4-dioxan (10ml, 5,00mmol) và DIPEA (0,898ml, 5,14mmol) được thêm vào bình phản ứng chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonyl clorua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 196 93mg, 0,234mmol), và phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2. Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 5%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 13mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này chưa đủ tinh khiết nên cột này được chạy lại rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 7%. Các phần này chứa nguyên liệu bắt đầu (axit) được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 49mg nguyên liệu bắt đầu được khôi phục. Sản phẩm chứa các phần được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần tinh khiết được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 4mg sản phẩm (4mg, 10,57µmol, 4,52%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+$ = 379.

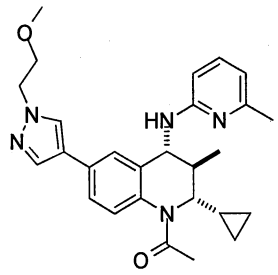
Ví dụ 134: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1-(2-(metylamino)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



rac-tert-Butyl (2-(4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1H-pyrazol-1-yl)etyl)(metyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 138, 11,6mg, 0,020mmol) được hòa tan trong diclometan (DCM) (1ml) trong bình cầu, và được bịt kín. Cẩn thận thêm vào đó axit

trifloaxetic (250µL, 3,24mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong metanol và được cho vào cột SCX loại 2g mà đã được làm ướt từ trước với metanol. Cột này được rửa giải bằng 3 thể tích cột chứa metanol, tiếp theo là thêm 3 thể tích cột chứa 2M NH_3 trong metanol. Phần metanolic amoniac được cô trong chân không để thu được thủy tinh không màu (10,9mg, 0,020mmol, 100%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+$ = 469.

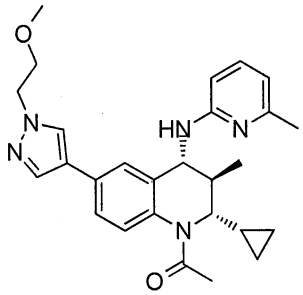
Ví dụ 135: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



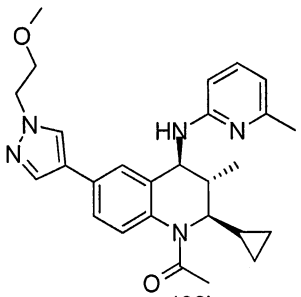
rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 140, 70mg, 0,190mmol) được phân tán vào bình cầu đáy tròn và được xử lý bằng DavePhos (7,48mg, 0,019mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,1mg, 0,028mmol), natri tert-butoxit (54,8mg, 0,570mmol), 1,4-dioxan (12ml) và 2-bromo-6-metylpyridin (0,044ml, 0,380mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa nước và DCM, lớp nước này được chiết bằng nhiều DCM hơn và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 10g rửa giải: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Không có gì được rửa giải nên cột này được chạy lại MeOH:DCM từ 0 đến 5% một đỉnh chính được rửa giải và các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm nhưng sản phẩm này vẫn chưa tinh khiết nên tiếp tục được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 10g rửa giải: MeOH:DCM từ 0 đến 5%. Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (48mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+$ = 460.

Ví dụ 136a & 136b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (136a) &

1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (136b)



136a



136b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 135, ~40mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chirakpak IA 250 x 20mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 21 và 26 phút, và các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 32 và 39 phút. Các phần dung dịch được kết hợp và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (12mg) và chất đồng phân đối ảnh B (14mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

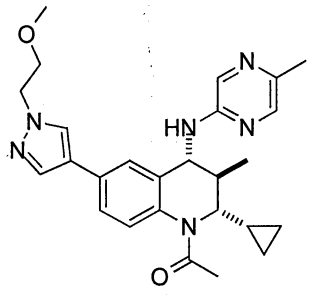
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 136a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng 15% etanol trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 17,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 136b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng 15% etanol trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 23,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

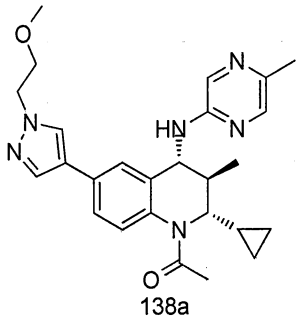
Ví dụ 137: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



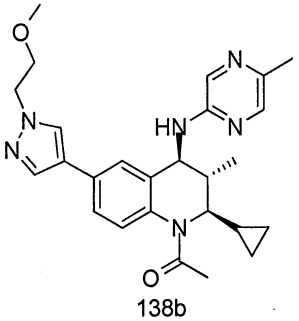
rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 140, 70mg, 0,190mmol) được phân tán vào bình cầu đáy tròn và được xử lý bằng DavePhos (7,48mg, 0,019mmol), $Pd_2(dba)_3$ (26,1mg, 0,028mmol), natri tert-butoxit (54,8mg, 0,570mmol), 1,4-dioxan (12ml) và 2-bromo-5-metylpyrazin (65,7mg, 0,380mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Thêm 2-bromo-5-metylpyrazin (65,7mg, 0,380mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa nước và DCM, lớp nước này được chiết bằng nhiều DCM hơn và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 10g rửa giải: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50%. Không có gì được rửa giải nên cột này được chạy lại MeOH:DCM từ 0 đến 5% một đỉnh chính được rửa giải và các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm nhưng sản phẩm này vẫn chưa tinh khiết. Vì vậy nó tiếp tục được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 10g, elute: NH_3/MeOH:DCM từ 0 đến 5% 2M, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (36mg) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 461$.

Ví dụ 138a & 138b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (138a) & 1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (138b)



138a



138b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 137, 38mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x30mm rửa giải bằng etanol 50% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 30 ml/phút. Các phần

đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 9 và 12 phút, và các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 24 và 34 phút. Các phần dung dịch được kết hợp và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (13mg) và chất đồng phân đối ảnh B (9mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 138a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 50% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 7,0 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

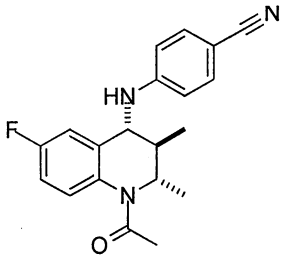
Sản phẩm này chứa ~10% tạp chất nên được tinh chế thêm bằng HPLC trên Atlantis T3 OBD, 150x19mm, cột 5um bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ của MeCN từ 10 đến 99% trong v/v axit Formic/nước 0,1% ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Sản phẩm được rửa giải trong 13,4 phút. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (3,9mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 461$.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 138b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 50% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 16,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

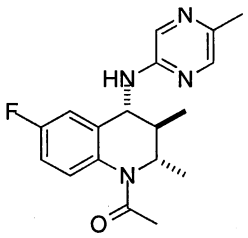
Ví dụ 139: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 82mg, 0,347mmol), DavePhos (13,66mg, 0,035mmol), 4-bromobenzonitril (76mg, 0,416mmol), $Pd_2(dba)_3$ (15,89mg, 0,017mmol) và natri tert-butoxit (66,7mg, 0,694mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không sau đó được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và

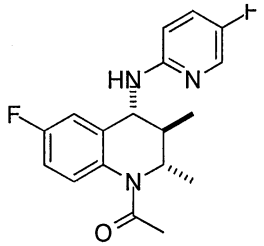
được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, 0,148mmol, 43%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,01 phút, $[MH]^+ = 338$.

Ví dụ 140: rac-1-((2S,3R,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 97mg, 0,411mmol), DavePhos (16,16mg, 0,041mmol), 2-bromo-5-metylpyrazin (71,0mg, 0,411mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,80mg, 0,021mmol) và natri tert-butoxit (79mg, 0,821mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không, được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,061mmol, 15%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 329$.

Ví dụ 141: rac-1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

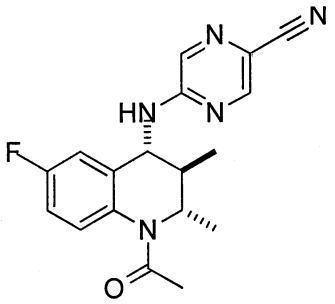


Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 93mg, 0,394mmol), DavePhos (15,49mg, 0,039mmol), 2-bromo-5-flopyridin (69,3mg, 0,394mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,02mg, 0,020mmol) và natri tert-butoxit (76mg, 0,787mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và các mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong

muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (32mg, 0,097mmol, 25%).

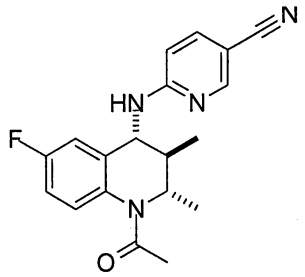
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 332$.

Ví dụ 142: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 86mg, 0,364mmol), 5-clopyrazin-2-cacbonitril (102mg, 0,728mmol) và DIPEA (0,127ml, 0,728mmol) trong NMP (1,5ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Dung dịch này được đưa trực tiếp và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (30mg, 0,088mmol, 24%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,88 phút, $[MH]^+ = 340$.

Ví dụ 143: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril

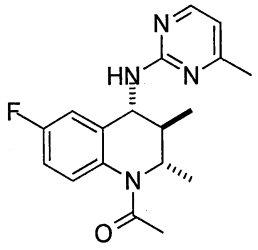


Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 90mg, 0,381mmol), 6-flonicotinonitril (93mg, 0,762mmol) và DIPEA (0,133ml, 0,762mmol) trong NMP (1ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Dung dịch này được trực tiếp tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (41mg, 0,121mmol, 32%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 339$.

Ví dụ 144: rac-1-((2S,3R,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-

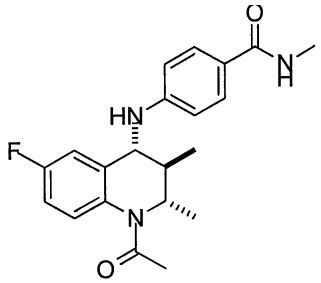
dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 85mg, 0,360mmol), 2-clo-4-metylpyrimidin (92mg, 0,719mmol) và DIPEA (0,126ml, 0,719mmol) trong NMP (1,5ml) được gia nhiệt trong vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, 0,152mmol, 42%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,79 phút, $[MH]^+$ = 329.

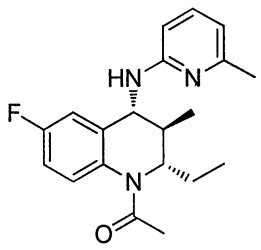
Ví dụ 145: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



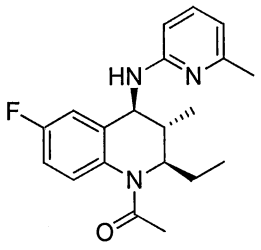
Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-flo-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 143, 80mg, 0,339mmol), DavePhos (13,32mg, 0,034mmol), 4-bromo-N-metylbenzamit (87mg, 0,406mmol), natri tert-butoxit (65,1mg, 0,677mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (15,50mg, 0,017mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (20mg, 0,054mmol, 16%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+$ = 370.

Ví dụ 146a & 146b: 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (146a) & 1-((2R,3S,4S)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (146b)



146a



146b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-Etyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 61, ~130mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x30mm rửa giải bằng etanol 5% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 30 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 7 và 9 phút, và các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 10,5 và 12,5 phút. Các phần dung dịch được kết hợp và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (63mg) và chất đồng phân đối ảnh B (60mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

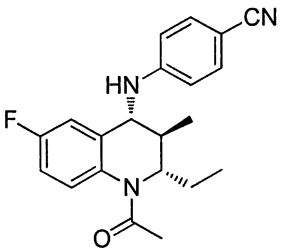
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 146a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 5% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 7,0 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

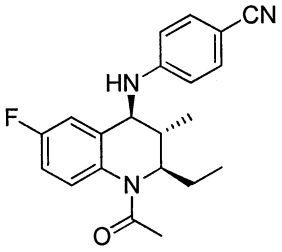
Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 146b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 5% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 10,3 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Ví dụ 147a & 147b: 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril (147a) & 4-(((2R,3S,4S)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril (147b)



147a



147b

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril (về phương pháp điều chế xem ví dụ 62, ~70mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak OD-H 250 x 30mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 30 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 12 và 14 phút, và các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 15,5 và 17,5 phút. Các phần dung dịch được kết hợp và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (29mg) và chất đồng phân đối ảnh B (29mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

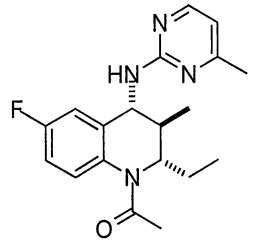
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 147b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 10 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 147a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 12 phút, >96% ee bằng UV.

Ví dụ 148: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

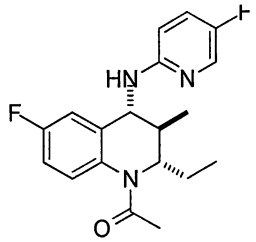


2-bromo-4-metylpyrimidin (159mg, 0,919mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 115mg, 0,459mmol), natri tert-butoxit (132mg, 1,378mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$

(63,1mg, 0,069mmol) và DavePhos (36,2mg, 0,092mmol) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (2x20ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước (2x35ml + 10ml nước muối được thêm vào mỗi lần rửa) và đi qua thủy tinh kị nước trước khi được cô trong chân không để thu được 615mg phần thô đưới dạng chất gôm màu cam. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 41mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu cam. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 18mg sản phẩm (18mg, 0,053mmol, 11,44%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 343$.

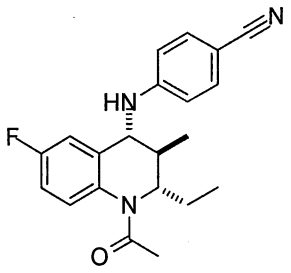
Ví dụ 149: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol), 2-bromo-5-flopyridin (105mg, 0,599mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9mg, 0,060mmol), natri tert-butoxit (115mg, 1,199mmol) và DavePhos (15,72mg, 0,040mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite và được cô thành dầu, dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (58mg, 0,168mmol, 42,0%) dưới dạng chất rắn màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,97 phút, $[MH]^+ = 346$.

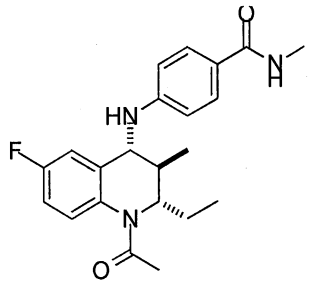
Ví dụ 150: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol) 4-bromobenzonitril (109mg, 0,599mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9mg, 0,060mmol), natri tert-butoxit (115mg, 1,199mmol) và DavePhos (15,72mg, 0,040mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite và được cô thành dầu, dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (HpH) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (50mg, 0,142mmol, 35,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,06 phút, $[MH]^+ = 352$.

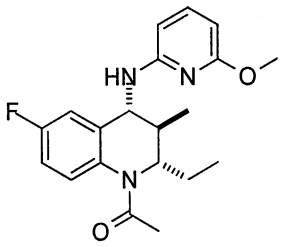
Ví dụ 151: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol) 4-bromo-N-metylbenzamit (128mg, 0,599mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9mg, 0,060mmol), natri tert-butoxit (115mg, 1,199mmol) và DavePhos (15,72mg, 0,040mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ, phản ứng này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (54,9mg, 0,060mmol) và được khuấy ở 100°C trong 5 giờ nữa. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (28mg, 0,073mmol, 18,28%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

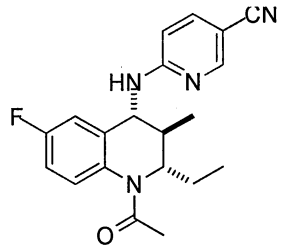
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,88 phút, $[MH]^+$ = 384.

Ví dụ 152: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol) 2-bromo-6-metoxypyridin (113mg, 0,599mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9mg, 0,060mmol), natri tert-butoxit (115mg, 1,199mmol) và DavePhos (15,72mg, 0,040mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô thành sản phẩm (49mg, 0,137mmol, 34,3%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,11 phút, $[MH]^+$ = 358.

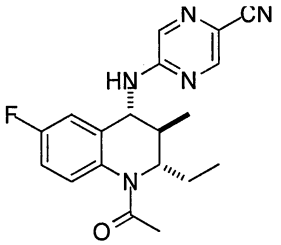
Ví dụ 153: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol), 6-flonicotinonitril (98mg, 0,799mmol), DIPEA (0,140ml, 0,799mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được đặt trong lò vi sóng và được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 2,5 giờ. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (29mg, 0,082mmol, 20,60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96

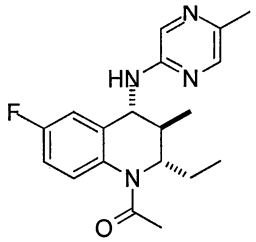
phút, $[MH]^+ = 353$.

Ví dụ 154: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



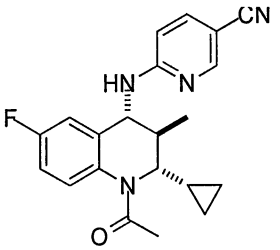
rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol), 5-clopyrazin-2-cacbonitril (111mg, 0,799mmol), DIPEA (0,140ml, 0,799mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được đặt trong lò vi sóng và được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 2,5 giờ. Các phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (77mg, 0,218mmol, 54,5%) dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 354$.

Ví dụ 155: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-flo-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 40, 100mg, 0,400mmol), 2-clo-5-metylpyrazin (77mg, 0,599mmol), $Pd_2(dba)_3$ (54,9mg, 0,060mmol), natri tert-butoxit (115mg, 1,199mmol) và DavePhos (15,72mg, 0,040mmol) được tạo huyền phù 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (50mg, 0,146mmol, 36,6%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+ = 343$.

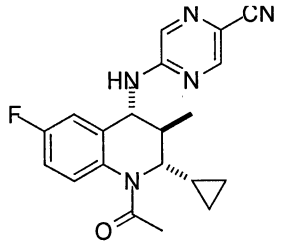
Ví dụ 156: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 6-flonicotinonitril (93mg, 0,762mmol), DIPEA (0,133ml, 0,762mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (73mg, 0,200mmol, 52,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

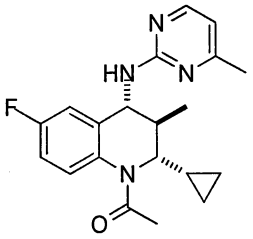
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 365$.

Ví dụ 157: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



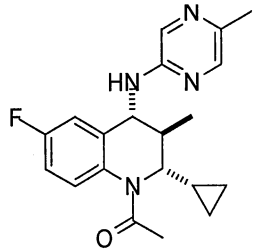
rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 5-clopyrazin-2-cacbonitril (106mg, 0,762mmol) DIPEA (0,133ml, 0,762mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút, phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (72mg, 0,197mmol, 51,7%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+ = 366$.

Ví dụ 158: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



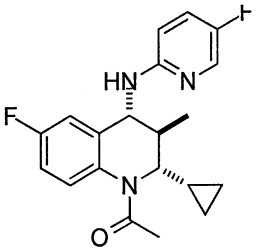
rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 2-clo-4-metylpyrimidin (98mg, 0,762mmol) DIPEA (0,133ml, 0,762mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 2,5 giờ, phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô thành sản phẩm (13mg, 0,037mmol, 9,62%) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 355$.

Ví dụ 159: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 2-bromo-5-metylpyrazin (99mg, 0,572mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,4mg, 0,057mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và DavePhos (15,00mg, 0,038mmol), được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite và được cô thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (26mg, 0,073mmol, 19,24%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+ = 355$.

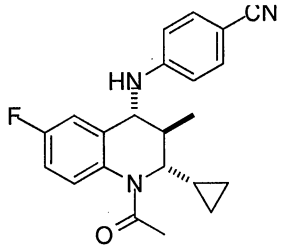
Ví dụ 160: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 2-bromo-5-flopyridin (101mg, 0,572mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,4mg, 0,057mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và DavePhos (15,00mg, 0,038mmol), được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 20 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite và được cô thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, MeOH được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (6mg, 0,017mmol, 4,40%).

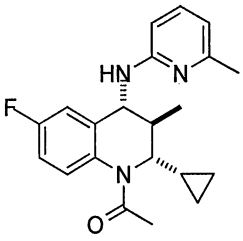
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 358$.

Ví dụ 161: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 4-bromobenzonitril (104mg, 0,572mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,4mg, 0,057mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và DavePhos (15,00mg, 0,038mmol), được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Phản ứng này được lọc qua celite và được cô thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (30mg, 0,083mmol, 21,65%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,09 phút, $[MH]^+ = 364$.

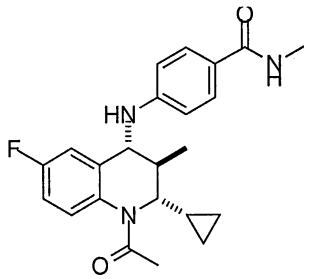
Ví dụ 162: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (98mg, 0,572mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,4mg, 0,057mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và DavePhos (15,00mg, 0,038mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml). Các phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (36mg, 0,102mmol, 26,7%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 354$.

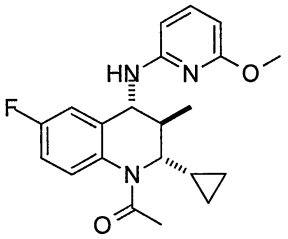
Ví dụ 163: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol) 4-bromo-N-metylbenzamit (122mg, 0,572mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,4mg, 0,057mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và DavePhos (15,00mg, 0,038mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (9mg, 0,023mmol, 5,97%).

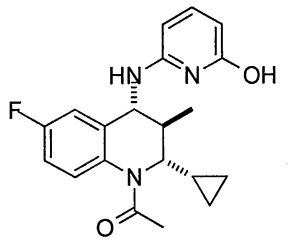
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 396$.

Ví dụ 164: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 146, 100mg, 0,381mmol) 2-bromo-6-metoxypyridin (108mg, 0,572mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,4mg, 0,057mmol), natri tert-butoxit (110mg, 1,144mmol) và DavePhos (15,00mg, 0,038mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (69mg, 0,187mmol, 49,0%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,14 phút, $[MH]^+ = 370$.

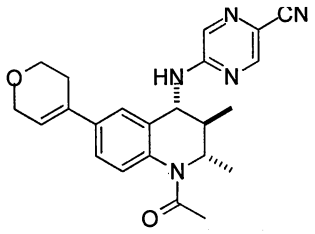
Ví dụ 165: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 164, 63mg, 0,171mmol) và natri iodua (128mg, 0,853mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (10ml), bổ sung từng phần TMSCl (0,044ml, 0,341mmol) và phản ứng này được khuấy ở 60°C dưới các điều kiện hồi lưu trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được cô thành chất rắn, chất rắn này được phân tách giữa NaOH 1M và DCM, lớp hữu cơ được rửa bằng $Na_2S_2O_3$ 10% (chứa nước) được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất rắn màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu vàng, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (1g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô

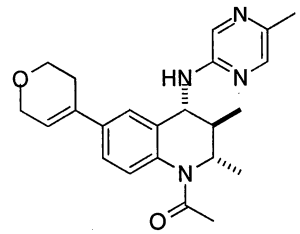
để thu được sản phẩm (8mg, 0,023mmol, 13,20%) dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+ = 356$.

Ví dụ 166: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. Sau đó bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 150, 23,3mg, 0,078mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (0,7ml). Thêm vào đó 5-clopyrazin-2-cacbonitril (21,65mg, 0,155mmol), và DIPEA (0,041ml, 0,233mmol) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua sợi bông cắm trực tiếp vào lò LCMS và sau đó được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu vàng mà vẫn chưa tinh khiết. Vì vậy sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được cho vào cột silica (10g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng EtOAc/xyclohexan từ 0 đến 100%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (6,3mg, 0,016mmol, 20,13%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 404$.

Ví dụ 167: rac-1-((2S,3R,4)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

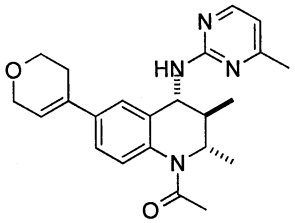


Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. Sau đó bổ sung 1-((2S,3R,4R)-4-Amino-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 150, 23mg, 0,077mmol) trong 1,4-dioxan (0,75ml). Thêm vào đó 2-bromo-5-metylpyrazin (0,017ml, 0,153mmol), natri

tert-butoxit (14,72mg, 0,153mmol) và DavePhos (6,03mg, 0,015mmol) và huyền phù thu được sau đó được sục N_2 trong ~5 phút. $Pd_2(dba)_3$ (14,02mg, 0,015mmol) được thêm vào và N_2 được sục vào hỗn hợp phản ứng trong ~5 phút nữa. Phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 100°C trong 30 phút trong vi sóng. Phản ứng này sau đó được gia nhiệt lại đến 100°C trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua celite (2,5g). celite này được rửa bằng EtOAc (2x10ml) và dung dịch thu được được cô trong chân không. Dung dịch này được hấp thụ trong MeOH/DMSO (1:1, 0,9ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được chất gôm không màu (3,3mg, 8,41µmol, 10,98%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 393$.

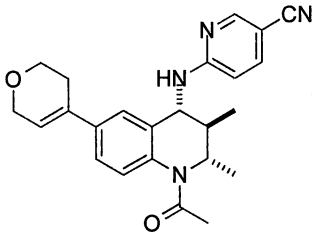
Ví dụ 168: rac-1-((2S,3R,4R)-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với N_2. Sau đó bổ sung rac-1-((2S,3R,4R)-4-Amino-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 150, 100mg, 0,333mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (1,6ml). Thêm vào đó 2-clo-4-metylpyrimidin (86mg, 0,666mmol), và DIPEA (0,174ml, 0,999mmol) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 200°C trong 30 phút trong vi sóng. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 200°C trong vi sóng trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua sợi bông cắm trực tiếp vào hai Lò LCMS và sau đó được tinh chế bằng 2xMDAP (Formic). Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (7,8mg, 0,020mmol, 5,97%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 393$.

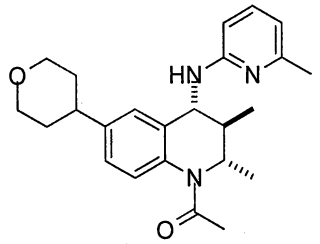
Ví dụ 169: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 150, 101mg, 0,336mmol) trong NMP (1ml) được xử lý bằng DIPEA (0,061ml, 0,350mmol) và 6-flonicotinonitril (43mg, 0,352mmol) sau đó được gia nhiệt ở 150°C trong 1 giờ bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng. Sản phẩm thô được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH) và Các phân đoạn mong muốn được kết hợp sau đó được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn dạng bọt trắng (70mg).

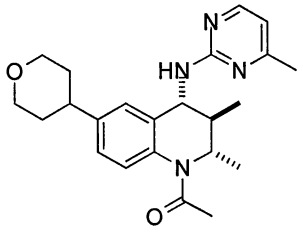
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 403$.

Ví dụ 170: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 2-bromo-6-metylpyridin (0,028ml, 0,248mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 37,5mg, 0,124mmol), natri tert-butoxit (35,8mg, 0,372mmol), trong 1,4-Dioxan (5ml) vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (17,03mg, 0,019mmol) và DavePhos (9,76mg, 0,025mmol) và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được phần thô dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (18mg, 0,046mmol, 36,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 394$.

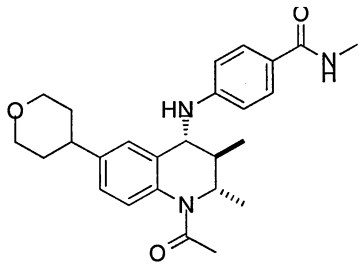
Ví dụ 171: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 2-bromo-4-metylpyrimidin (42,9mg, 0,248mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 37,5mg, 0,124mmol), natri tert-butoxit (35,8mg, 0,372mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (17,03mg, 0,019mmol) và DavePhos (9,76mg, 0,025mmol) và được khuấy ở 75°C trong 72 giờ dưới N_2. Phản ứng này được xử lý bằng natri tert-butoxit (37mg, 0,385mmol) DavePhos (10mg, 0,025mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18mg, 0,020mmol), và 2-bromo-4-metylpyrimidin (21,4mg, 0,124mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được phần thô dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (6mg, 0,015mmol, 12,26%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+ = 395$.

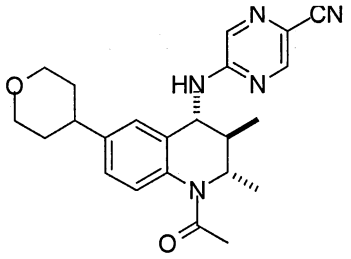
Ví dụ 172: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Natri tert-butoxit (35,8mg, 0,372mmol), trong 1,4-Dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng 4-bromo-N-metylbenzamit (53,1mg, 0,248mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 37,5mg, 0,124mmol). Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (17,03mg, 0,019mmol) và DavePhos (9,76mg, 0,025mmol) và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến

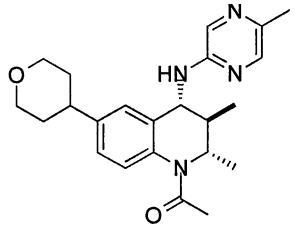
nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không thành phần thô dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (17mg, 0,039mmol, 31,5%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 436$.

Ví dụ 173: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



5-clopyrazin-2-cacbonitril (34,6mg, 0,248mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 37,5mg, 0,124mmol), và DIPEA (0,065ml, 0,372mmol) được thêm vào lò vi sóng và phản ứng này được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (22mg, 0,054mmol, 43,8%) dưới dạng orange/chất rắn màu đỏ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+ = 406$.

Ví dụ 174: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

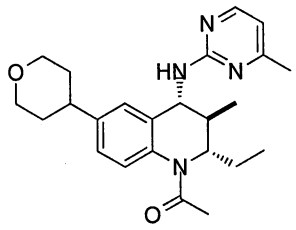


natri tert-butoxit (35,8mg, 0,372mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng 2-clo-5-metylpyrazin (31,9mg, 0,248mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 37,5mg, 0,124mmol). Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (17,03mg, 0,019mmol) và DavePhos (9,76mg, 0,025mmol) và được khuấy ở 100°C trong 72 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt

độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được phần thô dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic). Chất gôm này được hòa tan trong metanol (15ml) và được rửa giải qua cột NH_2 đã được làm cân bằng từ trước (5g) và cột này được rửa bằng metanol (2x15ml). Dung dịch thu được này được làm bay hơi để thu được 28mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 395$.

Ví dụ 175: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

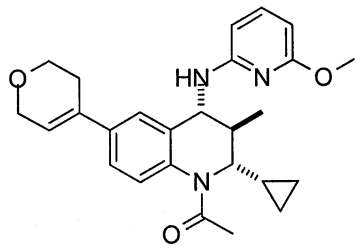


Natri tert-butoxit (100mg, 1,043mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng 2-bromo-4-metylpyrimidin (120mg, 0,695mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 154, 110mg, 0,348mmol). Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (47,7mg, 0,052mmol) và DavePhos (27,4mg, 0,070mmol) và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ dưới N_2. Phản ứng này được xử lý bằng natri tert-butoxit (50mg, 0,520mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25mg, 0,027mmol), 2-bromo-4-metylpyrimidin (45,7mg, 0,264mmol) và DavePhos (19,56mg, 0,050mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 67 giờ nữa ở 100°C dưới N_2. Phản ứng này được xử lý bằng nhiều natri tert-butoxit (45mg, 0,468mmol) DavePhos (19mg, 0,048mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (30mg, 0,033mmol) hơn và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 4 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (3x15ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước muối (45ml) lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được phần thô dưới dạng chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng MDAP (Formic) nhưng sản phẩm này vẫn chưa đủ tinh khiết nên được tinh chế lại bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (9mg, 0,022mmol, 6,34%) dưới dạng

chất gôm không màu.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 409$.

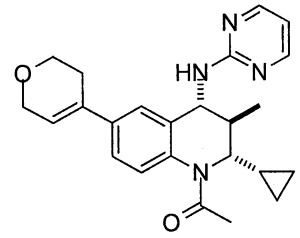
Ví dụ 176: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



2-bromo-6-metoxypyridin (0,200ml, 1,593mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 260mg, 0,796mmol), $Pd_2(dba)_3$ (109mg, 0,119mmol), natri tert-butoxit (230mg, 2,389mmol) và DavePhos (31,3mg, 0,080mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được cô và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng cột silica loại 25g, rửa giải: EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% một đỉnh chính được rửa giải, các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (242mg, 0,558mmol, 70,1%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 434$.

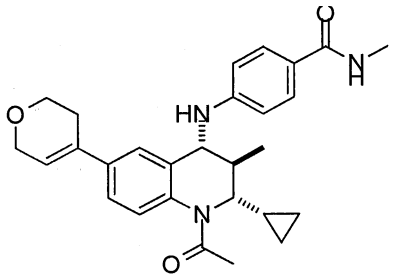
Ví dụ 177: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 117mg, 0,358mmol), 2-clopyrimidin (82mg, 0,717mmol) và DIPEA (0,188ml, 1,075mmol) được hấp thụ trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (5ml) để trong lò vi sóng và được bức xạ trong lò vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bức xạ trong 1 giờ nữa ở 200°C và sau đó 2 giờ ở 200°C. Phản ứng này được phân tách giữa nước và

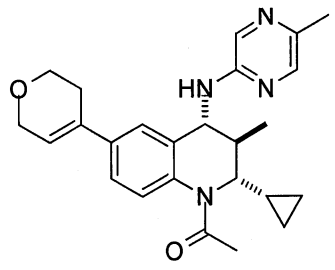
EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước LiCl 10%, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (21mg, 0,047mmol, 13,0%) dưới dạng chất rắn màu cam. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 405$.

Ví dụ 178: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



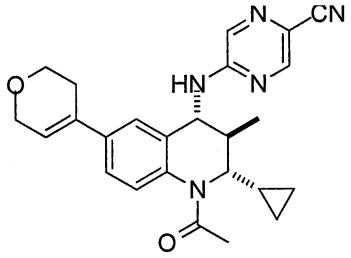
rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 200mg, 0,613mmol) , $Pd_2(dba)_3$ (84mg, 0,092mmol), natri tert-butoxit (177mg, 1,838mmol), DavePhos (24,11mg, 0,061mmol) và 4-bromo-N-metylbenzamit (262mg, 1,225mmol) được tạo huyền phù trong 1,4 dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100%, và sau đó MeOH:DCM từ 0 đến 10%, để thu được phần thô chất rắn mà sau đó được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (1g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (45mg, 0,098mmol, 15,98%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[M-H]^- = 458$.

Ví dụ 179: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



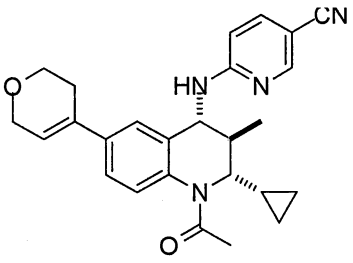
2-clo-5-metylpyrazin (0,053ml, 0,613mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 100mg, 0,306mmol), $Pd_2(dba)_3$ (42,1mg, 0,046mmol), natri tert-butoxit (88mg, 0,919mmol) và DavePhos (12,06mg, 0,031mmol) được tạo huyền phù trong 1,4-dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 50% và sau đó bằng MeOH:DCM từ 0 đến 10%, để thu được phần thô chất gôm. Chất gôm này tiếp tục được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu trắng, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (2g) với MeOH dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (46mg, 0,110mmol, 35,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 419$.

Ví dụ 180: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



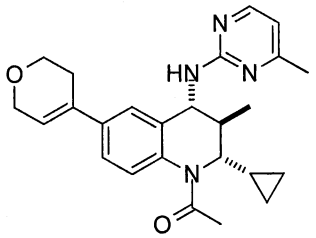
5-clopyrazin-2-cacbonitril (0,034ml, 0,368mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 60mg, 0,184mmol), DIPEA (0,096ml, 0,551mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) bằng cách sử dụng MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (34mg, 0,079mmol, 43,1%) dưới dạng chất rắn màu nâu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,98 phút, $[MH]^+ = 430$.

Ví dụ 181: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



6-flonicotinonitril (0,030ml, 0,368mmol), rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 60mg, 0,184mmol), 6-flonicotinonitril (0,030ml, 0,368mmol), DIPEA (0,096ml, 0,551mmol) và N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu nâu. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) bằng cách sử dụng MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (43mg, 0,100mmol, 54,6%) dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,01 phút, $[MH]^+ = 429$.

Ví dụ 182: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

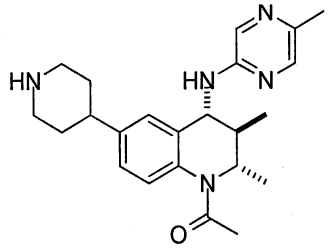


rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 78, 200mg, 0,613mmol) , $Pd_2(dba)_3$ (84mg, 0,092mmol), natri tert-butoxit (177mg, 1,838mmol), DavePhos (24,11mg, 0,061mmol) và 2-bromo-4-metylpyrimidin (212mg, 1,225mmol) được tạo huyền phù trong 1,4 dioxan (10ml) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (84mg, 0,092mmol) và được khuấy ở 100°C trong 24 giờ nữa. Phản ứng này được chuyển vào lò vi sóng và được bức xạ trong lò vi sóng ở 140°C trong 2 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được phân tách giữa nước và EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel rửa giải bằng MeOH:DCM từ 0 đến 10% để thu được phần thô dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) và

các phần thích hợp được cô để thu được dầu mà được rửa giải qua NH_2 SPE (1g) với MeOH, được rửa bằng nhiều MeOH hơn. Dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (10mg, 0,024mmol, 3,90%) dưới dạng dầu màu vàng.

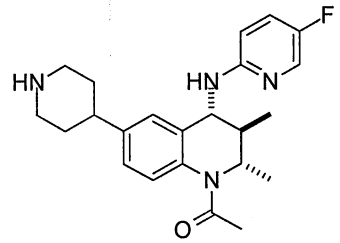
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 419$.

Ví dụ 183: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydroclorua



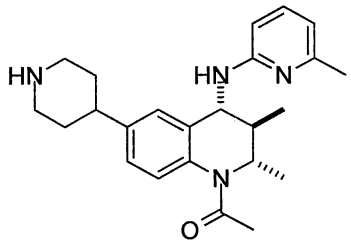
Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 157, 23mg, 0,047mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol) và được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (18mg, 0,042mmol, 90%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 394$.

Ví dụ 184: rac-1-((2S,3R,4R)-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, 2 hydroclorua



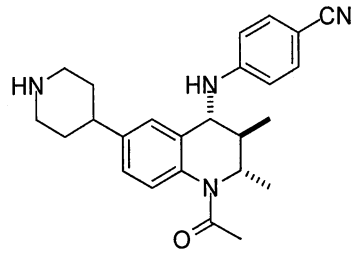
Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 158, 67mg, 0,135mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được xử lý bằng HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol) và được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (60mg, 0,128mmol, 95%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 397$.

Ví dụ 185: rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(piperidin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, 2 hydroclorua



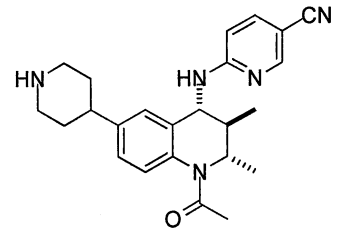
Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 159, 55mg, 0,112mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (1ml, 4,00mmol) và được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (50mg, 0,107mmol, 96%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[MH]^+ = 393$.

Ví dụ 186: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 160, 15mg, 0,030mmol) và HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi này cô trong chân không và mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (6,2mg, 0,015mmol, 51,6%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 403$.

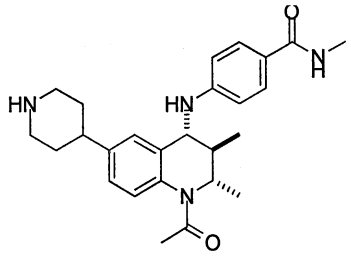
Ví dụ 187: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 161, 21mg, 0,042mmol) và HCl 4M trong dioxan (1,042ml, 4,17mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ trong bình đóng kín. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (6,1mg, 0,015mmol, 36,3%).

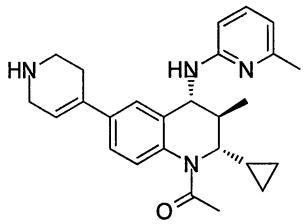
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,64 phút, $[MH]^+ = 404$.

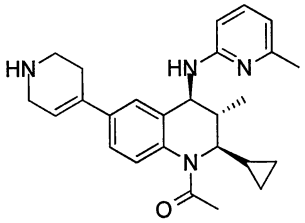
Ví dụ 188: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 162, 15mg, 0,028mmol) và HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (5,3mg, 0,012mmol, 43,5%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 435$.

Ví dụ 189a & 189b: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (189a) & 1-((2R,3S,4S)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (189b)


189a


189b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-Xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 87, 70mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x30mm rửa giải bằng 92,5:7,5 (cộng với isopropylamin 0,2%) ở tốc độ dòng chảy 42,5 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 13 và 15 phút, và các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 22,5 và 26 phút. Các phần dung dịch được kết hợp và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (30mg) và chất đồng phân đối ảnh B (30mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

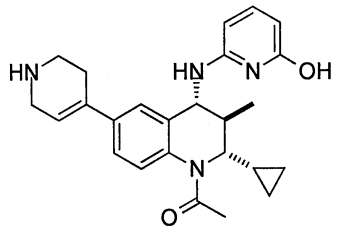
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 189a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với isopropylamin 0,2%) ở 1 ml/phút – Rt = 8,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 189b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với isopropylamin 0,2%) ở 1 ml/phút – Rt = 11,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

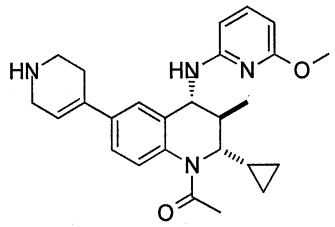
Ví dụ 190: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 163, 20mg, 0,038mmol), TMSCl (0,029ml, 0,225mmol) và natri iodua (33,8mg, 0,225mmol) được khuấy trong axetonitril (0,05ml)

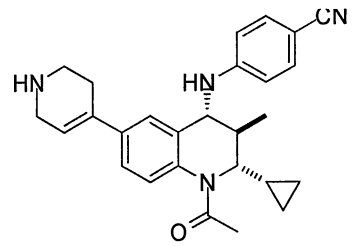
và được gia nhiệt ở 55°C trong 2 ngày. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua đệm sợi bông và dịch lọc được cô. Phần cặn được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Quá trình làm bay hơi Các phân đoạn mong muốn thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,58 phút, $[MH]^+ = 419$.

Ví dụ 191: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 163, 10mg, 0,019mmol) được hòa tan trong axit clohydric 4M (0,5ml, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm HCl muối dưới dạng chất rắn màu vàng. Phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Các phần được thu gom được làm bay hơi để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (5mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 433$.

Ví dụ 192: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril

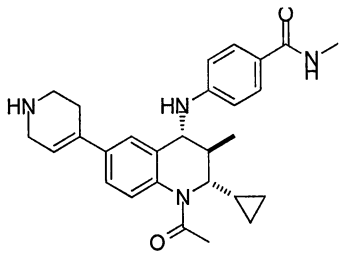


rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 164, 10mg, 0,019mmol) được hòa tan trong axit clohydric 4M (0,5ml, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được muối HCl của sản phẩm. Phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (HpH). Các phần được thu gom được làm bay hơi để thu được sản phẩm dưới dạng chất

rắn màu trắng (5mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 427$.

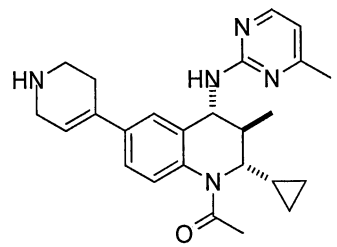
Ví dụ 193: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 165, 10mg, 0,018mmol) được hòa tan trong axit clohydric 4M (0,5ml, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được muối HCl của sản phẩm. Phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (HpH). Các phần được thu gom được làm bay hơi để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (7mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 459$.

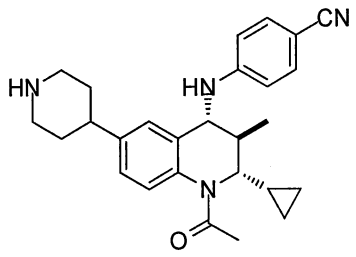
Ví dụ 194: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 166, 10mg, 0,019mmol) được hòa tan trong axit clohydric 4M (0,5ml, 2,0mmol) trong 1,4-dioxan. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô. Phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (HpH). Các phần được thu gom được làm bay hơi để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg).

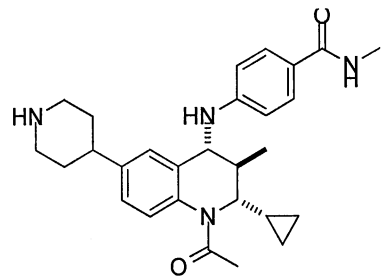
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 418$.

Ví dụ 195: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril, muối axit Formic



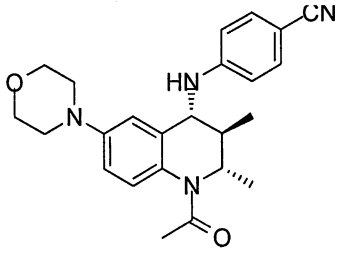
Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,00ml) vào dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 167, 80mg, 0,152mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, rồi được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong DMSO/MeOH 1:1 hỗn hợp và được tinh chế qua MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (11mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,77 phút, $[MH]^+ = 429$.

Ví dụ 196: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit, muối axit Formic



Bổ sung HCl 4M trong 1,4-dioxan (2,00ml) vào dung dịch chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperidin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 168, 29mg, 0,052mmol) trong 1,4-dioxan (2ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ, rồi được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong hỗn hợp DMSO/MeOH 1:1 và được tinh chế qua MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (12mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 461$.

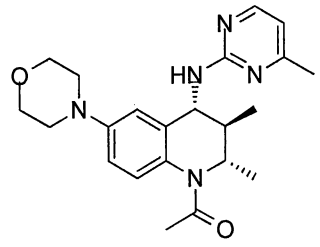
Ví dụ 197: 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Lò vi sóng được nạp 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 211, 125mg, độ tinh khiết 72%, 0,297mmol, độ tinh khiết ~25% ee) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 4-bromobenzonitril (108mg, 0,593mmol), sau đó là natri tert-butoxit (57mg, 0,593mmol), DavePhos (24mg, 0,061mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (54mg, 0,059mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (13mg, độ tinh khiết ~25% ee).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 405$.

Ví dụ 198: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

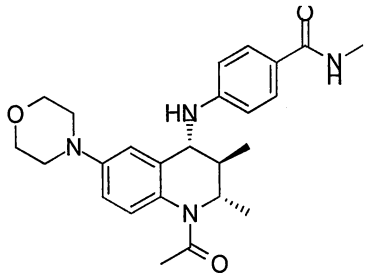


Lò vi sóng được nạp 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 211, 125mg, độ tinh khiết 72%, 0,297mmol, độ tinh khiết ~25% ee) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 2-bromo-4-metylpyrimidin (103mg, 0,593mmol), sau đó là natri tert-butoxit (57mg, 0,593mmol), DavePhos (24mg, 0,061mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (54mg, 0,059mmol).

Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (17mg, độ tinh khiết ~25% ee).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+ = 396$.

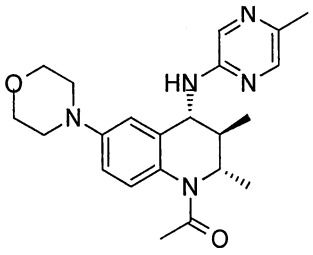
Ví dụ 199: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Lò vi sóng được nạp 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 211, 125mg, độ tinh khiết 72%, 0,297mmol, độ tinh khiết ~25% ee) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 4-bromo-N-metylbenzamit (127mg, 0,593mmol), sau đó là natri tert-butoxit (57mg, 0,593mmol), DavePhos (24mg, 0,061mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (54mg, 0,059mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg, độ tinh khiết ~25% ee).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 437$.

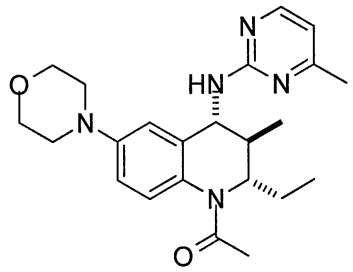
Ví dụ 200: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Lò vi sóng được nạp 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 211, 125mg, độ tinh khiết 72%, 0,297mmol, độ tinh khiết ~25% ee) trong 1,4-dioxan (2ml), tiếp theo là 2-clo-5-metylpyrazin (76mg, 0,593mmol), sau đó là natri tert-butoxit (57mg, 0,593mmol), DavePhos (24mg, 0,061mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (54mg, 0,059mmol). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 100°C trong 45 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng, sau đó được pha loãng bằng EtOAc và được lọc qua Celite. Celite này được rửa bằng EtOAc (10ml) và dịch lọc cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (9mg, độ tinh khiết ~25% ee).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 396$.

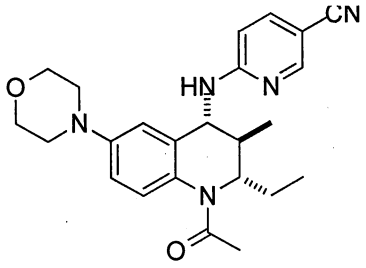
Ví dụ 201: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,066ml, 0,378mmol) và 2-bromo-4-metylpyrimidin (43,6mg, 0,252mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 40mg, 0,126mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (1,6ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu cao, đến 200°C trong 30 phút. N-Metyl-2-pyrolidon (0,3ml) được thêm vào và dung dịch này được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu

được chất gôm màu nâu. Mẫu này được hòa tan trong DMSO (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (9mg) dưới dạng chất gôm màu trắng nhờ. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 410$.

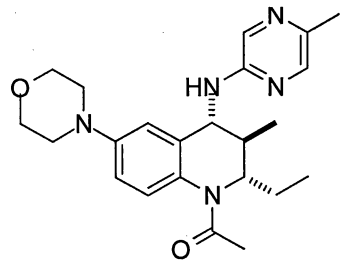
Ví dụ 202: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Bổ sung N,N-diisopropyletylamin (0,066ml, 0,378mmol) và 6-flonicotinonitril (30,8mg, 0,252mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 40mg, 0,126mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (1,6ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu cao, đến 200°C trong 30 phút. N-Metyl-2-pyrolidon (0,3ml) được thêm vào và dung dịch này được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được chất gôm màu nâu tối. Mẫu này được cho vào metanol và được tinh chế bằng aminopropyl SPE (1g) được rửa giải bằng cách sử dụng metanol. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (23mg) dưới dạng chất gôm màu vàng.

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 420$.

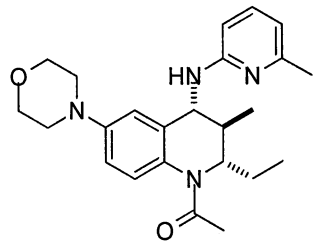
Ví dụ 203: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung Tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (28,8mg, 0,032mmol), Davephos (12,40mg, 0,032mmol), natri tert-butoxit (30,3mg, 0,315mmol) và 2-clo-5-metylpyrazin (40,5mg, 0,315mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-

morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 50mg, 0,158mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu bình thường, đến 120°C trong 30 phút. Mẫu này được rửa giải bằng etyl axetat (5ml) và được cho vào cột celite (2,5g). Cột này được rửa bằng etyl axetat (2x10ml), và các phần kết hợp được làm khô dưới dòng khí nitơ. Mẫu này được hòa tan trong DMSO (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (14mg) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 410$.

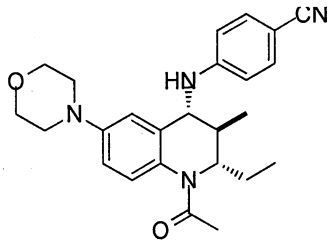
Ví dụ 204: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 2-bromo-6-metylpyridin (0,036ml, 0,315mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,8mg, 0,032mmol), DavePhos (12,40mg, 0,032mmol) và natri tert-butoxit (30,3mg, 0,315mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 50mg, 0,158mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 5 phút, và sau đó được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu bình thường, đến 120°C trong 30 phút. Mẫu này được rửa giải bằng etyl axetat (5ml) và được cho vào cột celite (2,5g). Cột này được rửa bằng etyl axetat (2x10ml), và các phần kết hợp được làm khô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được hòa tan trong DMSO (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Lần thứ nhất của hai lần chạy MDAP chuyển sản phẩm vào lọ đựng chất thải. Chất thải vì vậy được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất gôm màu vàng. Mẫu này được hòa tan trong DMSO (1ml) và được tinh chế lại bằng MDAP (HpH). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được chất gôm màu vàng (14mg). Lần thứ hai của hai lần chạy MDAP được thu gom chính xác, dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được chất gôm màu vàng (13mg). Cả hai mẫu được kết hợp và được hòa tan trong DMSO (0,5ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Sản phẩm được chuyển vào lọ

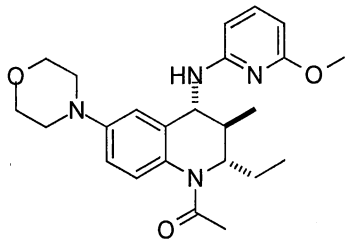
đựng chất thải. Chất thải vì vậy được làm bay hơi dưới áp suất giảm để thu được chất gôm màu vàng. Phần cặn này được hòa tan trong DMSO (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (14mg) dưới dạng chất gôm không màu. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 409$.

Ví dụ 205: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Bổ sung 4-bromobenzonitril (57,3mg, 0,315mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,8mg, 0,032mmol), DavePhos (12,40mg, 0,032mmol) và natri tert-butoxit (30,3mg, 0,315mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 50mg, 0,158mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 5 phút, và sau đó được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu bình thường, đến 120°C trong 30 phút. Mẫu này được rửa giải bằng etyl axetat (5ml) và được cho vào cột celite (2,5g). Cột này được rửa bằng etyl axetat (2x10ml), và các phần kết hợp được làm khô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được hòa tan trong DMSO (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Chỉ một trong hai lần chạy được thu gom chính xác. Dung môi từ lần chạy này được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (11mg) dưới dạng chất gôm màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 419$.

Ví dụ 206: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

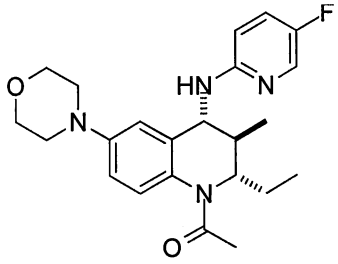


Bổ sung 2-bromo-6-metoxypyridin (0,077ml, 0,630mmol), $Pd_2(dba)_3$ (57,7mg, 0,063mmol), DavePhos (24,80mg, 0,063mmol) và natri tert-butoxit (60,6mg,

0,630mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 100mg, 0,315mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 5 phút, và sau đó được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu bình thường, đến 120°C trong 30 phút. Mẫu này được rửa giải bằng etyl axetat (10ml) và được cho vào cột celite (2,5g). Cột này được rửa bằng etyl axetat (2x20ml), và các phần kết hợp được làm khô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được hòa tan trong DMSO (3x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (83mg) dưới dạng chất gôm màu trắng nhờ.

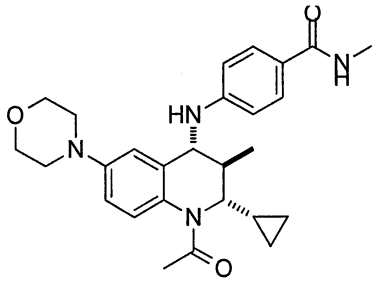
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,08 phút, $[MH]^+ = 425$.

Ví dụ 207: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



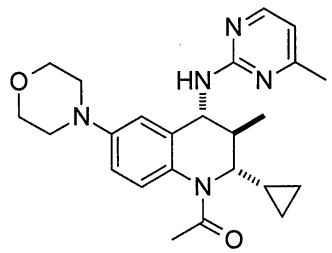
Bổ sung 2-bromo-5-flopyridin (55,4mg, 0,315mmol), $Pd_2(dba)_3$ (28,8mg, 0,032mmol), DavePhos (12,40mg, 0,032mmol) và natri tert-butoxit (30,3mg, 0,315mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4i)-4-amino-2-etyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 73, 50mg, 0,158mmol) trong 1,4-dioxan (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng được khử khí trong 5 phút, và sau đó được gia nhiệt dưới các điều kiện vi sóng, bằng cách sử dụng cài đặt hấp thụ ban đầu bình thường, đến 120°C trong 30 phút. Mẫu này được rửa giải bằng etyl axetat (5ml) và được cho vào cột celite (2,5g). Cột này được rửa bằng etyl axetat (2x10ml), và các phần kết hợp được làm khô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn được hòa tan trong DMSO (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được chất gôm màu trắng nhờ (12mg). Mẫu này được hòa tan trong DMSO (0,5ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được thổi xuống dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn (11mg) dưới dạng chất gôm màu trắng nhờ. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 413$.

Ví dụ 208: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 60mg, 0,182mmol), DavePhos (7,17mg, 0,018mmol), $Pd_2(dba)_3$ (8,34mg, 9,11µmol), natri tert-butoxit (35,0mg, 0,364mmol) và 4-bromo-N-metylbenzamit (46,8mg, 0,219mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 120mg phần thô dưới dạng chất gôm màu cam. Phần thô được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (20mg, 0,043mmol, 23,74%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 463$.

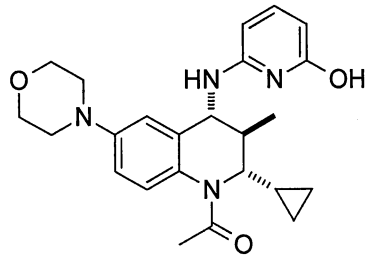
Ví dụ 209: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, muối axit Formic



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 60mg, 0,182mmol), DavePhos (7,17mg, 0,018mmol), 2-bromo-4-metylpyrimidin (37,8mg, 0,219mmol), natri tert-butoxit (35,0mg, 0,364mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (8,34mg, 9,11µmol) trong 1,4-dioxan (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 72 giờ. Tất cả các chất phản ứng được thêm vào lại hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được

làm bay hơi trong chân không sau đó dung dịch chứa DavePhos (7,17mg, 0,018mmol), 2-bromo-4-metylpyrimidin (37,8mg, 0,219mmol), natri tert-butoxit (35,0mg, 0,364mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (8,34mg, 9,11µmol) trong 1,4-dioxan (2ml) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không sau đó mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (3x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (3xFormic). Chỉ lần chạy thứ 3 được thu gom nguyên liệu. Phần thích hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (10mg, 0,021mmol, 11,74%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,81 phút, $[MH]^+ = 422$.

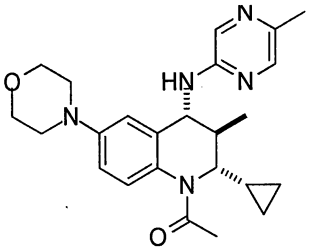
Ví dụ 210: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 171, 120mg, 0,275mmol), natri iodua (247mg, 1,649mmol) và TMSCl (0,211ml, 1,649mmol) trong axetonitril (2ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 55°C trong 16 giờ. TMSCl (0,211ml, 1,649mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở 55°C trong 4 giờ. Nhiệt độ được tăng lên đến 75°C và được khuấy trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không sau đó được hòa tan trong DCM (10ml). Dung dịch hữu cơ được rửa bằng NaOH 0,5M (2x10ml), được lọc qua thủy tinh kị nước sau đó được cô trong chân không để thu được 40mg sản phẩm thô. Phần thô được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Phần thích hợp được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (8mg, 0,019mmol, 7%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 423$.

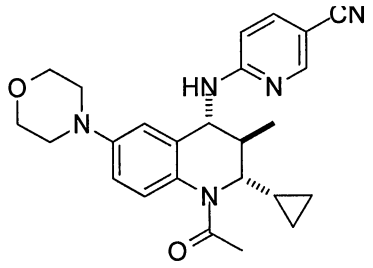
Ví dụ 211: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 100mg, 0,304mmol), DavePhos (11,95mg, 0,030mmol), 2-clo-5-metylpyrazin (46,8mg, 0,364mmol), $Pd_2(dba)_3$ (13,90mg, 0,015mmol) và natri tert-butoxit (58,3mg, 0,607mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không sau đó mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (36mg, 0,085mmol, 28%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 422$.

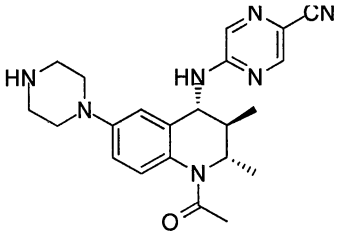
Ví dụ 212: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-6-morpholino-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 83, 128mg, 0,389mmol), DavePhos (15,29mg, 0,039mmol), 6-bromonicotinonitril (85mg, 0,466mmol), $Pd_2(dba)_3$ (17,79mg, 0,019mmol) và natri tert-butoxit (74,7mg, 0,777mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không sau đó mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (61mg, 0,141mmol, 36%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+$ = 432.

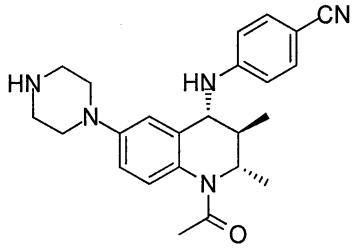
Ví dụ 213: 5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 213, 69mg, 0,151mmol) trong NMP (1,5ml) được xử lý bằng 5-clopyrazin-2-cacbonitril (22mg, 0,158mmol) và DIPEA (0,079ml, 0,453mmol) sau đó phản ứng này được gia nhiệt ở 200°C trong 30 phút bằng cách sử dụng lò vi sóng phản ứng. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng (17mg).

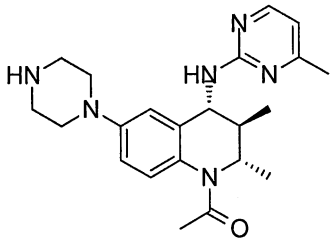
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+$ = 407.

Ví dụ 214: 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 214, 22mg, 0,044mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó TFA được thêm vào (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ sau đó được cô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn thu được này được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (17mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,67 phút, $[MH]^+$ = 404.

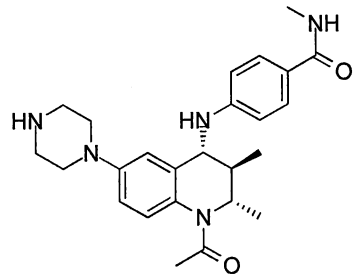
Ví dụ 215: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 215, 14mg, 0,028mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó TFA được thêm vào (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ sau đó được cô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn thu được này được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (12mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,53 phút, $[MH]^+ = 395$.

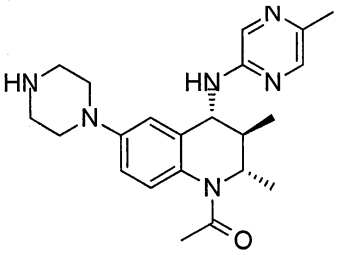
Ví dụ 216: 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 216, 13mg, 0,024mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó TFA được thêm vào (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ sau đó được cô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn thu được này được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (8mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+ = 436$.

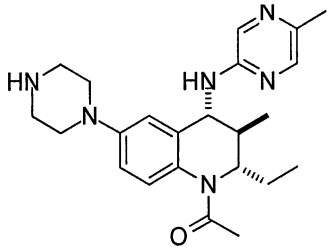
Ví dụ 217: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 217, 10mg, 0,020mmol) được hòa tan trong DCM (2ml), sau đó TFA được thêm vào (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ sau đó được cô dưới dòng khí nitơ. Phần cặn thu được này được hòa tan trong metanol sau đó được đi qua cột amino-propyl SPE mà được rửa bằng metanol. Các dịch rửa metanol được kết hợp sau đó được cô dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu nâu nhạt (9mg).

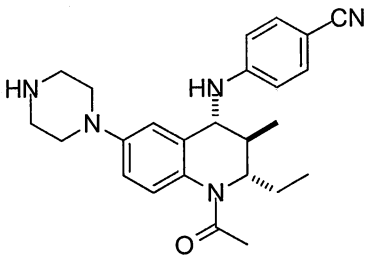
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+ = 395$.

Ví dụ 218: rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(piperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



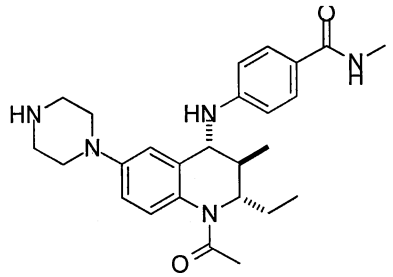
Bổ sung TFA (250µL, 3,24mmol) vào vật chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 173, 21,6mg, 0,042mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX (5g). Dầu này được rửa giải bằng metanol (3 thể tích cột) và sản phẩm này được rửa giải như bazơ tự do của nó với amoniac 2M trong metanol. Dịch lọc từ các phần amoniac được cô trong chân không để mang lại chất gôm không màu (16,6mg, 0,041mmol, 96%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 409$.

Ví dụ 219: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Bổ sung TFA (250µL, 3,24mmol) vào vật chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 174, 24mg, 0,046mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX (5g). Dầu này được rửa giải bằng metanol (3 thể tích cột) và sản phẩm được rửa giải như bazơ tự do của nó với amoniac 2M trong metanol. Dịch lọc từ các phần amoniac được cô trong chân không để mang lại chất gôm không màu (18,9mg, 0,045mmol, 98%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+$ = 418.

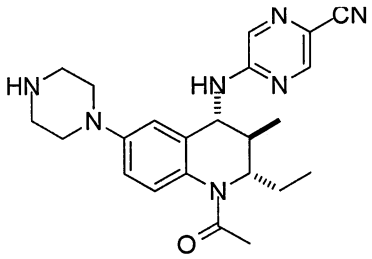
Ví dụ 220: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Bổ sung TFA (250µL, 3,24mmol) vào vật chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 175, 13mg, 0,024mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX (5g). Dầu này được rửa giải bằng metanol (3 thể tích cột) và sản phẩm được rửa giải như bazơ tự do của nó với amoniac 2M trong metanol. Dịch lọc từ các phần amoniac được cô trong chân không để mang lại chất gôm không màu (10,1mg, 0,022mmol, 95%).

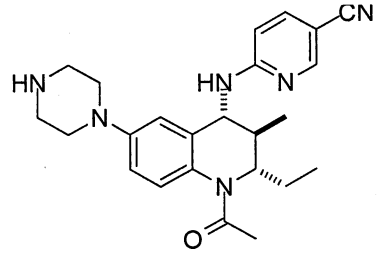
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+$ = 450.

Ví dụ 221: rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



Bổ sung TFA (250µL, 3,24mmol) vào vật chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 176, 26,6mg, 0,051mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX (5g). Dầu này được rửa giải bằng metanol (3 thể tích cột) và sản phẩm được rửa giải như bazơ tự do với amoniac 2M trong metanol. Dịch lọc từ các phần amoniac được cô trong chân không để mang lại chất gôm màu vàng, mà vẫn chưa tinh khiết. Sản phẩm thô vì vậy được tinh chế thêm. Sản phẩm này được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica (10g). Sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh rửa giải bằng NH_3 từ 0 đến 10% 2M trong MeOH/DCM. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (15,6mg, 0,037mmol, 72,6%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,63 phút, $[MH]^+ = 420$.

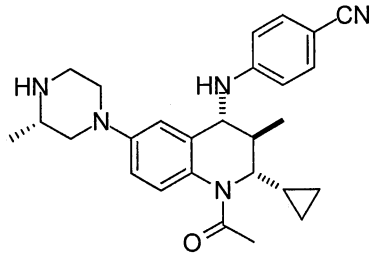
Ví dụ 222: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



Bổ sung TFA (250µL, 3,24mmol) vào vật chứa rac-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 177, 16,6mg, 0,032mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong

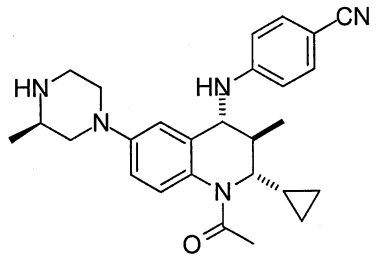
metanol và được cho vào cột SCX (5g). Dầu này được rửa giải bằng metanol (3 thể tích cột) và sản phẩm được rửa giải như bazơ tự do của nó với amoniac 2M trong metanol. Dịch lọc từ các phần amoniac được cô trong chân không để mang lại chất gôm không màu (13,3mg, 0,032mmol, 99%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 419$.

Ví dụ 223: 4-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



Bổ sung axit trifloaxetic (0,140ml, 1,821mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 180, 22mg, 0,018mmol) trong diclometan (DCM) (1ml). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dung dịch này được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH/DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (4,2mg). Đây là hỗn hợp gồm deatereoisomer. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+ = 444$.

Ví dụ 224: 4-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((R)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril

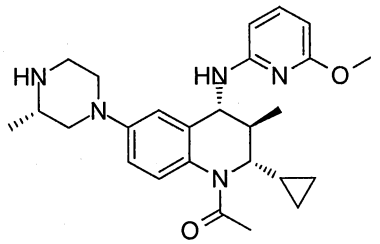


Bổ sung axit trifloaxetic (0,129ml, 1,674mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (R)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 183, 9,1mg, 0,017mmol) trong diclometan (DCM) (0,5ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~30 phút. Hỗn hợp

phản ứng được cô trong chân không. Mẫu này được hòa tan trong MeOH/DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (5,2mg). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

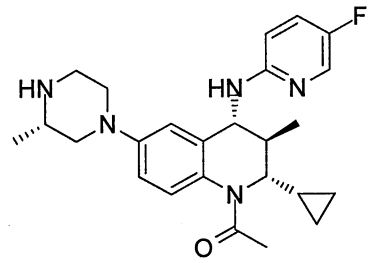
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+ = 444$.

Ví dụ 225: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



(S)-tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 222, 68mg, 0,124mmol) được hòa tan, trong được làm khô bình cầu, trong axetonitril (0,5ml). Thêm vào đó TMSCl (0,095ml, 0,742mmol) và natri iodua (111mg, 0,742mmol). Phản ứng này được gia nhiệt đến 55°C trong môi trường nitơ trong ~2 giờ. Hỗn hợp này được rửa giải bằng nhiều axetonitril hơn, được lọc qua đệm sợi bông, và được cô trong chân không. Các mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1:1, 1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (21,5mg, 38,7%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,99 phút, $[MH]^+ = 450$.

Ví dụ 226: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

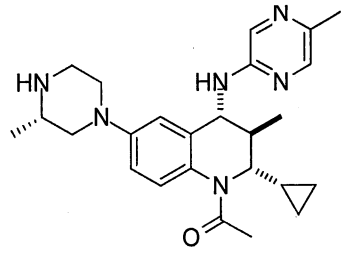


Bổ sung axit trifloaxetic (0,483ml, 6,27mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 221, 33,7mg, 0,063mmol) trong diclometan (DCM) (1,5ml).

Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp này được rửa giải bằng diclometan (DCM) và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX SPE loại 2g mà đã được mồi bằng metanol. Cột này được rửa giải bằng 4 thể tích cột chứa metanol, và sản phẩm sau đó được rửa giải bằng 6 thể tích cột chứa NH_3 2M trong metanol. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (9,1mg). Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO (1:1, 1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (3,7mg, 13,5%).

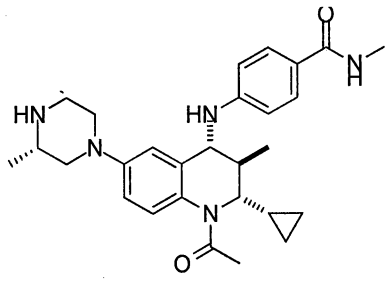
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 438$.

Ví dụ 227: 1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung axit trifloaxetic (0,25ml, 3,24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 184, 5,7mg, 10,66µmol) trong diclometan (DCM) (1ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút nữa ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục bổ sung axit trifloaxetic 100µL, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn được hòa tan trong metanol. Dung dịch này được cho vào SCX SPE cột loại 1g, mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được rửa giải bằng 3 thể tích cột chứa metanol, và sau đó mẫu này được rửa giải bằng 3 thể tích cột chứa NH_3 2M trong metanol. Phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm (2,4mg, 5,52µmol, 51,8%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 436$.

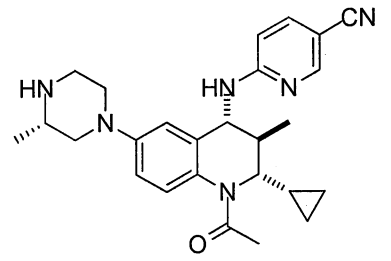
Ví dụ 228: 4-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit



Bổ sung axit trifloaxetic (0,25ml, 3,24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylcarbamoyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 185, 5,6mg, 9,73µmol) trong diclometan (DCM) (1ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và phần cặn sau đó được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX SPE loại 1g, mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được rửa giải bằng metanol, và sau đó là NH_3 2M trong metanol. Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (4,4mg, 9,25µmol, 95%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 476$.

Ví dụ 229: 6-(((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril

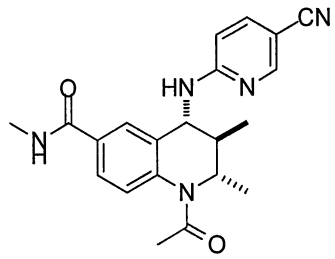


Bổ sung axit trifloaxetic (0,25ml, 3,24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 186, 7,0mg, 0,013mmol) trong diclometan (DCM) (1.ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX SPE loại 1g mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này được rửa giải bằng metanol thành một phần, và sau đó sản phẩm được rửa giải bằng NH_3 2M trong metanol thành một phần riêng. Phần thích hợp được cô trong chân không để thu

được sản phẩm (2,3mg, 5,17µmol, 40,3%). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+ = 445$.

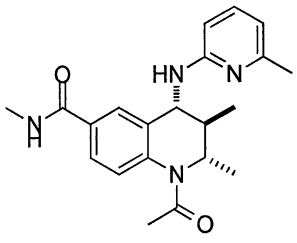
Ví dụ 230: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa 6-clonicotinonitril (25,4mg, 0,183mmol), DavePhos (6,00mg, 0,015mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol), natri tert-butoxit (29,3mg, 0,305mmol) và rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 189, 42mg, 0,153mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 64 giờ. Thêm một phần của $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng 5ml MeOH, được lọc qua đệm sợi bông và được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (3,6mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+ = 378$.

Ví dụ 231: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2,3-trimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

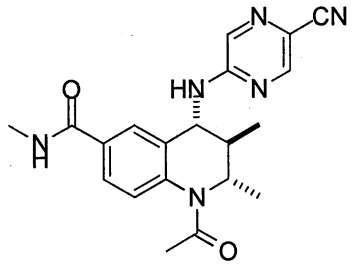


Dung dịch chứa 2-bromo-6-metylpyridin (31,5mg, 0,183mmol), DavePhos (6,00mg, 0,015mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol), natri tert-butoxit (29,3mg, 0,305mmol) và rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 189, 42mg, 0,153mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 64 giờ. Thêm một phần của

$Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy ở 90°C trong 3 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng MeOH 5ml, được lọc qua đệm sợi bông và được làm bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (4,4mg).

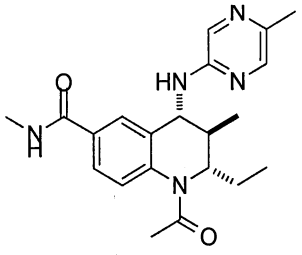
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+ = 367$.

Ví dụ 232: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung 5-clopyrazin-2-cacbonitril (37,5mg, 0,269mmol), và DIPEA (0,070ml, 0,403mmol) vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-N,2,3-trimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế, xem chất trung gian 189, 37mg, 0,134mmol) trong NMP (1ml) và dung dịch thu được được được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút bằng bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được trực tiếp tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (11mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[M-H]^- = 377$.

Ví dụ 233: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

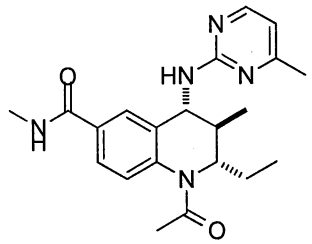


Dung dịch chứa 2-bromo-5-metylpyrazin (27,3mg, 0,158mmol), DavePhos (5,2mg, 0,013mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol), natri tert-butoxit (25,2mg, 0,263mmol) và rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 192, 38mg, 0,131mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy Trong môi trường khí nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng MeOH 5ml và được lọc qua plug sợi bông. Dung môi được

loại bỏ bằng cách làm khô để thu được phần cặn mà được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (5,4mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 382$.

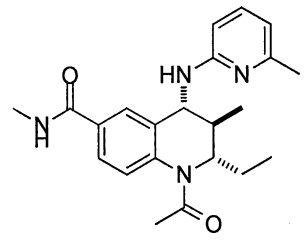
Ví dụ 234: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa 2-bromo-4-metylpyrimidin (27,3mg, 0,158mmol), DavePhos (5,2mg, 0,013mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol), natri tert-butoxit (25,2mg, 0,263mmol) và rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 192, 38mg, 0,131mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy Trong môi trường khí nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng MeOH 5ml và được lọc qua plug sợi bông. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm khô để thu được phần cặn mà được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (3,0mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,64 phút, $[MH]^+ = 382$.

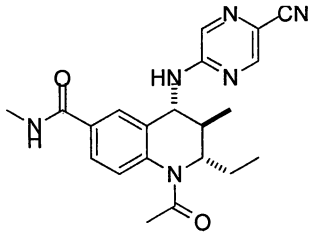
Ví dụ 235: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa 2-bromo-6-metylpyridin (27,1mg, 0,158mmol), DavePhos (5,2mg, 0,013mmol), $Pd_2(dba)_3$ (7mg, 7,64µmol), natri tert-butoxit (25,2mg, 0,263mmol) và rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế, xem chất trung gian 192, 38mg, 0,131mmol) trong 1,4-dioxan (3ml) được khuấy Trong môi trường khí nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng MeOH 5ml và được lọc qua plug sợi bông. Dung môi được loại bỏ bằng cách làm khô để thu được phần cặn mà được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (7,8mg).

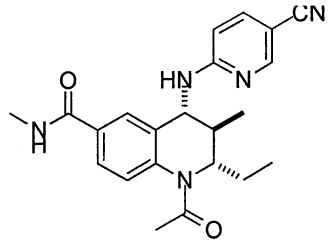
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,55 phút, $[MH]^+ = 381$.

Ví dụ 236: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



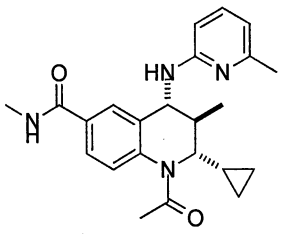
Bổ sung 5-clopyrazin-2-cacbonitril (35,7mg, 0,256mmol), và DIPEA (0,067ml, 0,384mmol) vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 192, 37mg, 0,128mmol) trong NMP (1ml) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 150°C trong 30 phút bằng bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được trực tiếp tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (24,1mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 393$.

Ví dụ 237: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung 6-clonicotinonitril (35,4mg, 0,256mmol), và DIPEA (0,067ml, 0,384mmol) vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-etyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế, xem chất trung gian 192, 37mg, 0,128mmol) trong NMP (1ml) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt đến 150°C trong 3 giờ 30 phút bằng bức xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được trực tiếp tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (4,8mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 392$.

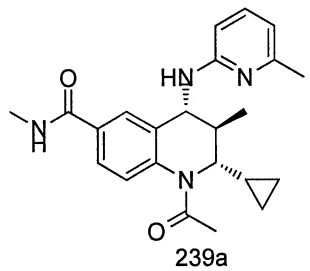
Ví dụ 238: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



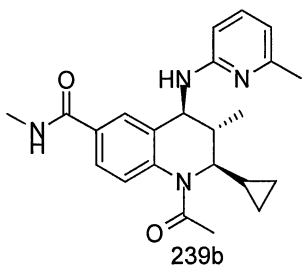
Metylamin 2M trong THF (5ml, 10,00mmol) và DIPEA (1,225ml, 7,01mmol) được thêm vào bình phản ứng chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonyl clorua (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 196, 93mg, 0,234mmol), và phản ứng này được khuấy trong 15 phút ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2. Dung dịch này được cô trong chân không và hấp thụ lại trong DCM (15ml), dung dịch này được rửa bằng nước (2x15ml) và được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không để thu được 100mg của dưới dạng chất rắn màu cam/ nâu. Dung dịch này được tinh chế bằng sắc ký trên silica (10g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 8% trên 15 thể tích cột). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 78mg sản phẩm. Sản phẩm này chưa đủ tinh khiết nên được tinh chế bằng sắc ký trên silica (10g, rửa giải bằng EtOAc/DCM từ 0 đến 100%). Các phần này chứa sản phẩm tinh khiết được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 40mg sản phẩm. Các phần chứa sản phẩm với một vài tạp chất được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 34mg sản phẩm chưa tinh khiết. Sản phẩm này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 8mg sản phẩm (8mg, 0,020mmol, 8,72%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+ = 393$.

Ví dụ 239a & 239b: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (239a) & (2R,3S,4S)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (239b)



239a



239b

rac-(2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-

1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem ví dụ 238, ~32mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chirakpak IA 250 x 20mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 8 và 9,5 phút, và các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 11,5 và 13,5 phút. Các phần dung dịch được kết hợp và sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (13mg) và chất đồng phân đối ảnh B (14mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

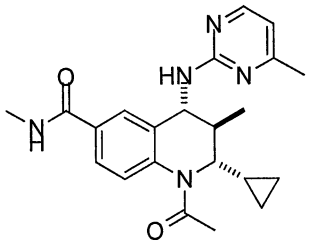
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 2391a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 15 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 239b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IA 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 21,5 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

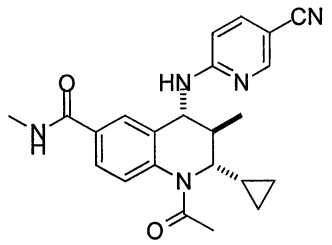
Ví dụ 240: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



2-bromo-4-metylpyrimidin (88mg, 0,509mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol), natri tert-butoxit (77mg, 0,796mmol), trong 1,4-Dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (36,5mg, 0,040mmol) và DavePhos (20,89mg, 0,053mmol) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước, lớp hữu cơ được đi qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được phần thô chất rắn. Chất rắn này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô thành sản phẩm (14mg, 0,036mmol, 13,40%)

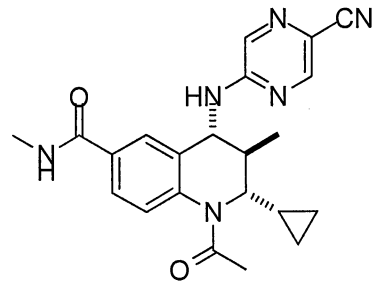
dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+$ = 394.

Ví dụ 241: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



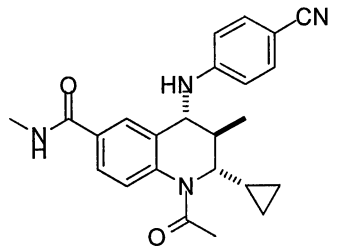
6-flonicotinonitril (64,8mg, 0,531mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol) và DIPEA (0,139ml, 0,796mmol) được thêm vào bình phản ứng và phản ứng này được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 30 phút. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic) để thu được phần thô chất rắn. Chất rắn này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn mà được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô thành sản phẩm (47mg, 0,116mmol, 43,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+$ = 404.

Ví dụ 242: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrazin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



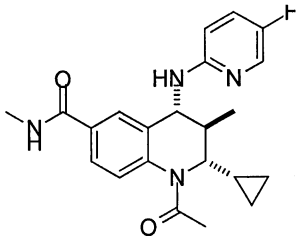
5-clopyrazin-2-cacbonitril (74,1mg, 0,531mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol), và DIPEA (0,139ml, 0,796mmol) được thêm vào lò vi sóng và phản ứng này được bức xạ ở 200°C trong vi sóng trong 30 phút. Phản ứng này được tinh chế trực tiếp bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu be. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô thành sản phẩm (63mg, 0,156mmol, 58,7%) dưới dạng chất rắn màu be. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+$ = 405.

Ví dụ 243: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



4-bromobenzonitril (88mg, 0,483mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol), natri tert-butoxit (77mg, 0,796mmol), trong 1,4-Dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (36,5mg, 0,040mmol) và DavePhos (20,89mg, 0,053mmol) và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ dưới N_2. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước muối, lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô để thu được chất gôm màu cam. Chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (5mg, 0,012mmol, 4,68%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+$ = 403.

Ví dụ 244: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

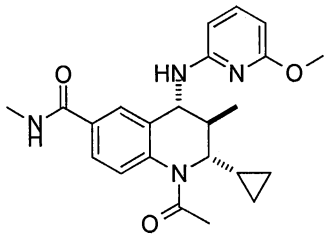


2-bromo-5-flopyridin (90mg, 0,511mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol), natri tert-butoxit (77mg, 0,796mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (36,5mg, 0,040mmol) và DavePhos (20,89mg, 0,053mmol) và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ dưới N_2. Phản ứng này được xử lý bằng 2-bromo-5-flopyridin (80mg, 0,455mmol), DavePhos (14mg, 0,036mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18mg, 0,020mmol) và natri tert-

butoxit (50mg, 0,520mmol) và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 16 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước muối dung dịch lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô để thu được phần thô đưới dạng chất gôm màu nâu (333mg). Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (34mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 397$.

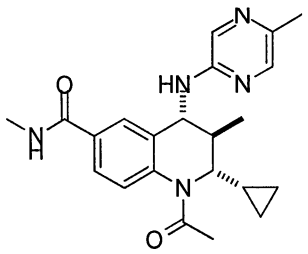
Ví dụ 245: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



2-bromo-6-metoxypyridin (0,06ml, 0,488mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (for preparation se Chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol), natri tert-butoxit (77mg, 0,796mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (36,5mg, 0,040mmol) và DavePhos (20,89mg, 0,053mmol) và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ dưới N_2. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước muối lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được phần thô đưới dạng chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký cột trên silica gel, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% để thu được sản phẩm dưới dạng chất gôm màu cam (49mg, 86% tinh khiết). Chất gôm này could be được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn. Chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (7mg).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 409$.

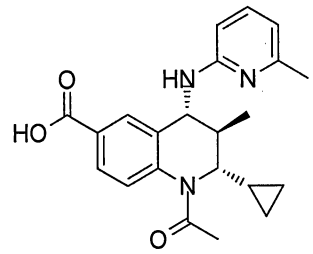
Ví dụ 246: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



2-clo-5-metylpyrazin (81mg, 0,630mmol), rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 200, 80mg, 0,265mmol), natri tert-butoxit (77mg, 0,796mmol), trong 1,4-dioxan (5ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (36,5mg, 0,040mmol) và DavePhos (20,89mg, 0,053mmol) và được khuấy ở 100°C trong 2 giờ dưới N_2. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat. Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không để thu được phần thô dưới dạng chất gôm màu cam/ nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được chất rắn, chất rắn này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô để thu được sản phẩm (59mg, 0,150mmol, 56,5%) dưới dạng chất rắn màu be.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 394$.

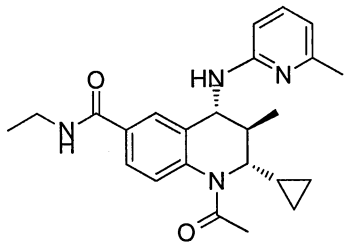
Ví dụ 247: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



Natri tert-butoxit (1,968g, 20,48mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,313g, 0,341mmol), DavePhos (0,269g, 0,683mmol), và (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 2,16g, 6,83mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (136ml). 2-bromo-6-metylpyridin (0,932ml, 8,19mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ dưới N_2 ở 100°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite (được rửa bằng EtOAc) và các dịch lọc được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong EtOAc (75ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (100ml), lớp hữu cơ được bỏ đi. Lớp nước này được axit hóa thành pH1 với axit clohydric 2M (250ml) và

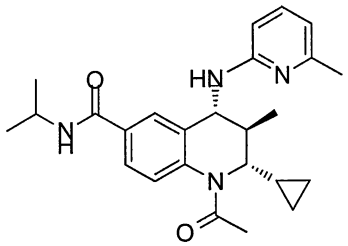
được chiết nhiều lần với EtOAc, DCM và cloroform. Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không để thu được (sản phẩm (555mg) dưới dạng chất rắn màu vàng. Lớp nước được làm bay hơi đến khi khô, được hấp thụ trong MeOH (50ml), được lọc và được làm bay hơi để thu được sản phẩm thô mà được thêm vào cột silica gel và được rửa giải bằng NH3 từ 10 đến 20% 2M trong metanol/DCM. Các phần chứa sản phẩm được làm bay hơi để thu được sản phẩm (450mg) dưới dạng dầu màu vàng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,68 phút, $[MH]^+ = 380$.

Ví dụ 248: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung etylamin (2M trong THF, 80µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (15mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+ = 407$.

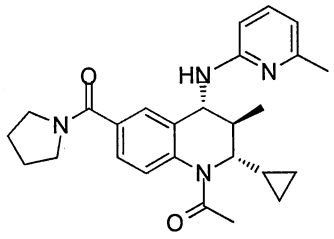
Ví dụ 249: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-propyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung propylamin (14µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ

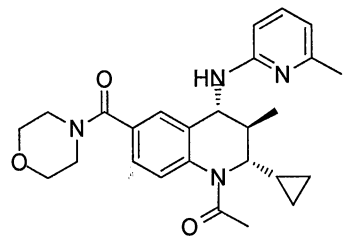
247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (29mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 421$.

Ví dụ 250: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung pyrolidin (13µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Hph). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (14mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 433$.

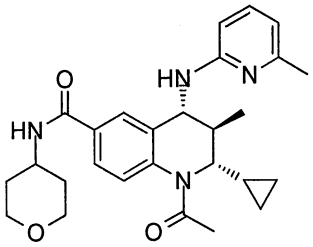
Ví dụ 251: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung pyrolidin (13µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (32mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,92 phút,

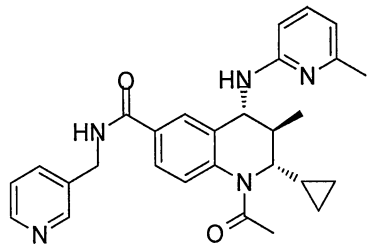
$[MH]^+ = 449$.

Ví dụ 252: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



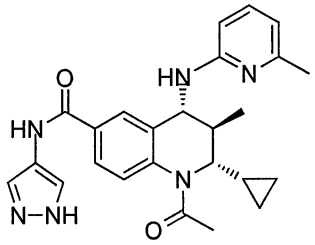
Bổ sung Tetrahydro-2H-pyran-4-amin (16µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (38mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 463$.

Ví dụ 253: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(pyridin-3-ylmetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



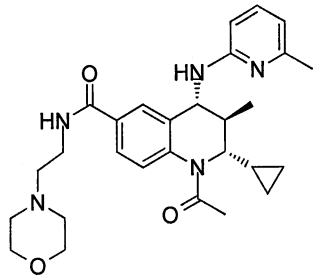
Bổ sung pyridin-3-ylmetanamin (16µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (37mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+ = 470$.

Ví dụ 254: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(1H-pyrazol-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



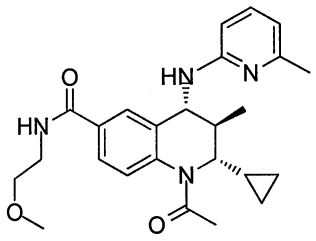
Bổ sung 1H-pyrazol-4-amin (13mg, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (8mg). LCMS (2 phút Độ pH cao): thời gian lưu = 0,88 phút, $[MH]^+ = 445$.

Ví dụ 255: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-morpholinoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



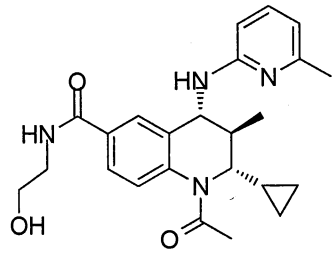
Bổ sung 2-morpholinoetanamin (21µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (48mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,90 phút, $[MH]^+ = 492$.

Ví dụ 256: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



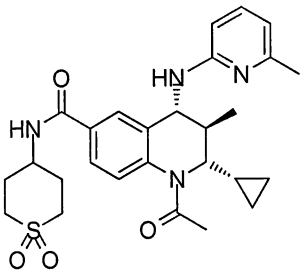
Bổ sung 2-metoxyetanamin (14µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (32mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,94 phút, $[MH]^+ = 437$.

Ví dụ 257: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung 2-aminoetanol (10µL, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,132mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (39mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,84 phút, $[MH]^+ = 423$.

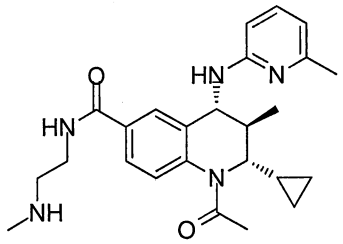
Ví dụ 258: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung 4-aminotetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit hydroclorua (30mg, 0,158mmol), tiếp theo là DIPEA (0,097ml, 0,553mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 50mg, 0,791mmol) và HATU (90mg, 0,198mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH) Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (45mg).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 511$.

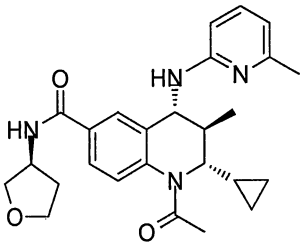
Ví dụ 259: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Huyền phù của tert-butyl (2-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamido)etyl)(metyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 226, 117mg, 0,218mmol) trong HCl (trong 1,4-dioxan 4M) (5ml, 20,00mmol) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi này và phần HCl dư được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (17mg).

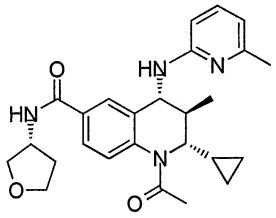
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 436$.

Ví dụ 260: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-((S)-tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



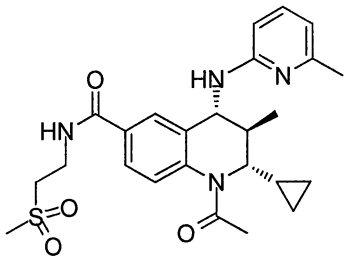
Bổ sung (S)-tetrahydrofuran-3-amin hydroclorua (10mg, 0,08mmol), tiếp theo là DIPEA (0,055ml, 0,316mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 25mg, 0,066mmol) và HATU (38mg, 0,99mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (18mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+$ = 449.

Ví dụ 261: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-((R)-tetrahydrofuran-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung (R)-tetrahydrofuran-3-amin 4-metylbenzensulfonat (21mg, 0,08mmol), tiếp theo là DIPEA (0,055ml, 0,316mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 25mg, 0,066mmol) và HATU (38mg, 0,99mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (14mg). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,93 phút, $[MH]^+$ = 449.

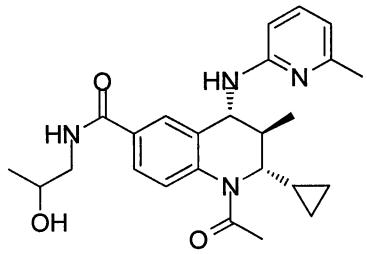
Ví dụ 262: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-(metylsulfonyl)etyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung 2-(metylsulfonyl)etanamin hydroclorua (13mg, 0,08mmol), tiếp theo là DIPEA (0,055ml, 0,316mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 25mg, 0,066mmol) và HATU (38mg, 0,99mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 90 phút, sau đó được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (13mg).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+ = 485$.

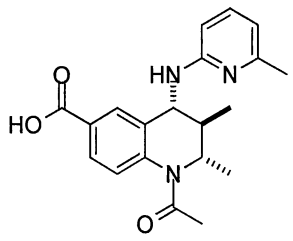
Ví dụ 263: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung 1-aminopropan-2-ol (0,017ml, 0,221mmol) và DIPEA (0,129ml, 0,738mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 705mg, 0,184mmol) và HATU (84mg, 0,221mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 60 phút, sau đó được phân tách giữa ete (25ml) và nước (50ml) và lớp nước được chiết bằng ete (3x25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối (10ml), được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (50mg). Đây là hỗn hợp của các chất đồng phân phi đối ảnh.

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,87 phút, $[MH]^+ = 437$.

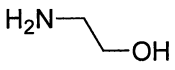
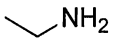
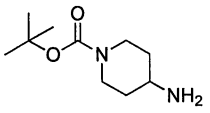
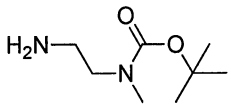
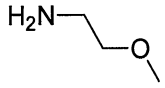
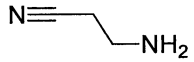
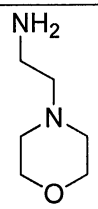
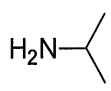
Ví dụ 264: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, TFA muối

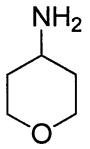
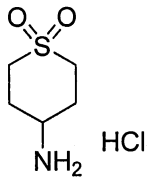
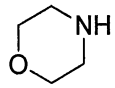
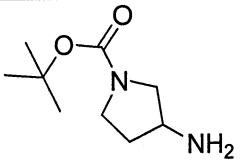


Bổ sung 1,4-dioxan khan (15ml) và 2-bromo-6-metylpyridin (0,40ml, 3,52mmol) vào hỗn hợp gồm rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 203, 934mg, 3,22mmol), natri tert-butoxit (930mg, 9,68mmol), $Pd_2(dba)_3$ (150mg, 0,164mmol) và DavePhos (130mg, 0,330mmol). Hỗn hợp này được trút và được thanh lọc với nitơ 3 lần và được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite. Bánh này được rửa bằng EtOAc (60ml). Dung môi này cô trong chân không và chất gôm được hòa tan trong MeOH (5ml). Dung dịch này được đưa vào cột SCX-2 MeOHđã được chuẩn bị trước loại 20g mà sau đó được rửa bằng MeOH (60ml), tiếp theo là amoniac 2M trong dung dịch MeOH (60ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi trong chân không và chất gôm màu nâu được tinh chế bằng MDAP (TFA). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu vàng (496mg, 1,061mmol, 33%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 354$.

Các ví dụ 265-276: dãy amit của axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, muối TFA (Ví dụ 264)

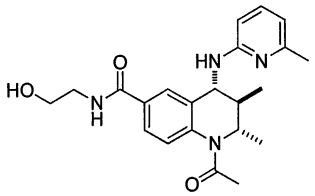
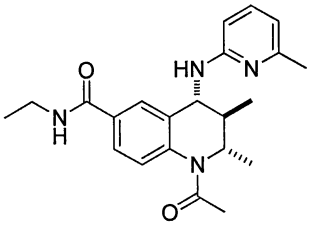
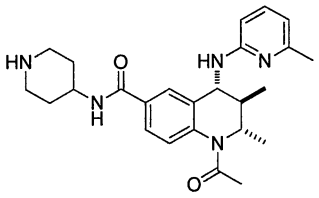
Các monomer

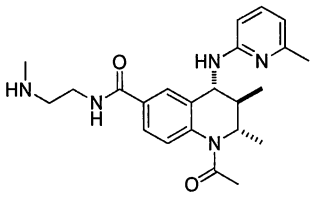
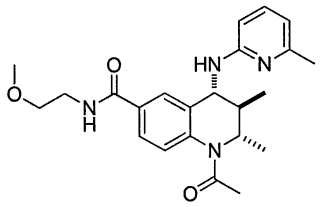
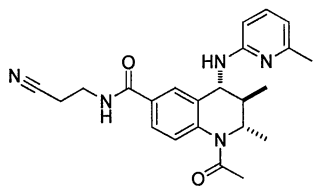
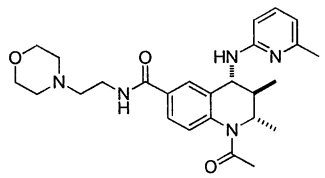
Ví dụ số	Tên chất phản ứng	Cấu trúc	MW	Khối lượng chất phản ứng (g)	Thể tích chất phản ứng (ml)	mmol
265	2-aminoetanol		61,08	-	0,012	0,198
266	etanamin		45,08	-	0,099	0,198
267	tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat		200,28	0,040	-	0,200
268	tert-butyl(2-aminoetyl)(metyl)carbamat		174,24	-	0,035	0,195
269	2-metoxyetanamin		75,11	-	0,017	0,200
270	3-aminopropannitril		70,09	0,014	-	0,200
271	2-morpholinoetanamin		130,19	-	0,026	0,200
272	propan-2-amin		59,11	-	0,017	0,203

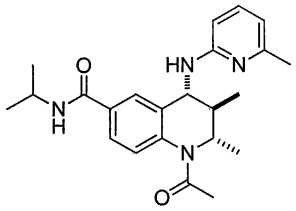
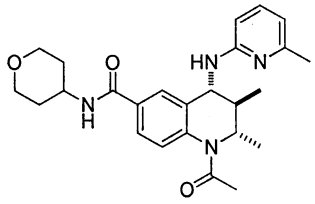
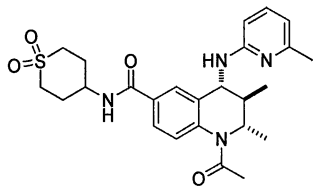
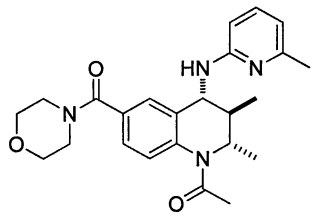
273	tetrahydro-2H-pyran-4-amin		101,15	-	0,020	0,198
274	4-aminotetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit hydroclorua		183,05	0,036	-	0,194
275	morpholin		87,12	-	0,017	0,195
276	tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat		186,25	-	0,036	0,199

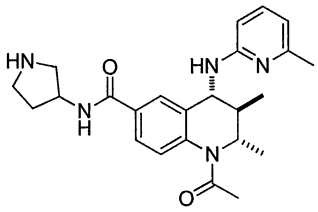
Hỗn hợp gồm axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, muối axit trifloaxetic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 264, 444mg, 0,95mmol) và HATU (900mg, 2,37mmol) được tạo huyền phù trong DMF khan (6,0ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,420ml, 3,24mmol). Hỗn hợp này được để trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó được phân đều (~0,54ml) vào mỗi amin. (Lưu ý: tiếp tục bổ sung DIPEA (0,035ml, 0,198mmol) vào phản ứng 274). Các hỗn hợp này được để trong các bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (0,25ml) và được tinh chế trên cột Waters CSH C18 (150mm x 30mm, đường kính nhồi 5µm) ở tốc độ dòng chảy 40 ml/phút. Gradien rửa giải được thực hiện với axetonitril trong các pha động như (A) amoni bicacbonat 10mm trong dung dịch nước, được điều chỉnh đến độ pH bằng 10 với dung dịch amoniac 0,88 và (B) axetonitril. Dò UV là tín hiệu tổng từ bước sóng 210nm đến 400nm. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi. Các mẫu từ các phản ứng 267, 268 & 276 được hòa tan trong DCM (0,4ml) và được xử lý bằng TFA (0,2ml) và các dung dịch này được để trong các bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Các hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ

và các phần cặn được hòa tan trong MeOH (0,4ml). Các dung dịch này được đưa vào các cột SCX-2 MeOH được chuẩn bị từ trước loại 0,5g mà sau đó được rửa bằng MeOH (3ml), tiếp theo là amoniac 2M trong dung dịch MeOH (3ml). Các dịch rửa cơ bản được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được các hợp chất được bảo vệ sau cùng.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút)*
265	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		23	73	397	0,76
266	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-etyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		24	80	381	0,88
267	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		20	58	436	0,77

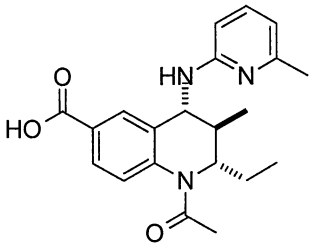
268	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-N-(2-(metylamino)etyl)-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		21	65	410	0,77
269	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-metoxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		27	83	411	0,85
270	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-xyanoetyl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		14	44	406	0,84
271	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-morpholinoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		31	84	466	0,83

272	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-isopropyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		26	83	395	0,94
273	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		29	84	437	0,86
274	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		29	76	485	0,83
275	rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		25	75	423	0,84

276	(rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(pyrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit; hỗn hợp raxemic chứa chất đồng phân phi đối ảnh.		20	60	422	0,76

* tất cả LCMS được thực hiện bằng cách sử dụng 2 phút HpH.

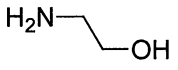
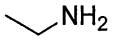
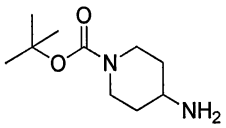
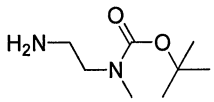
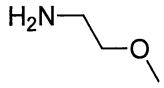
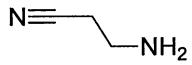
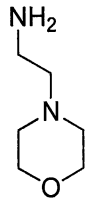
Ví dụ 277: axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, muối TFA

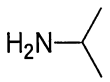
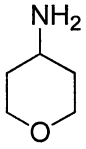
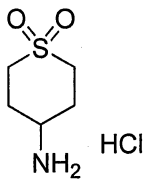
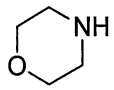
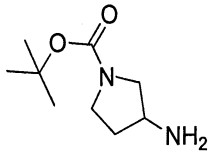


Bổ sung 1,4-dioxan khan (20ml) và 2-bromo-6-metylpyridin (0,727ml, 6,39mmol) vào hỗn hợp gồm rac-(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 206, 1,62g, 5,32mmol), natri tert-butoxit (1,534g, 15,97mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,244g, 0,266mmol) và DavePhos (0,210g, 0,534mmol). Hỗn hợp này được trút và được thanh lọc với nitơ 3 lần và được khuấy trong môi trường nitơ ở 100°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite. Bánh này được rửa bằng EtOAc (80ml). Dung môi này cô trong chân không và chất gôm được hòa tan trong MeOH (5ml). Dung dịch này được đưa vào cột SCX-2 loại 25g MeOH đã được chuẩn bị trước mà sau đó được rửa bằng MeOH (100ml), tiếp theo là amoniac 2M trong dung dịch MeOH (100ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi trong chân không để thu được chất gôm màu nâu. Chất gôm được tinh chế bằng MDAP (TFA). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu vàng (1,01g, 2,098mmol, 39%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 368$.

Các ví dụ 278 - 289: dãy amit của axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, muối TFA (Ví dụ 277)

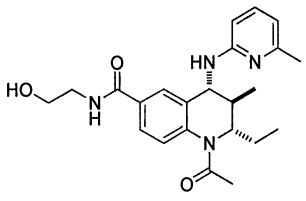
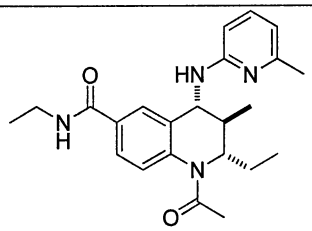
Các monome

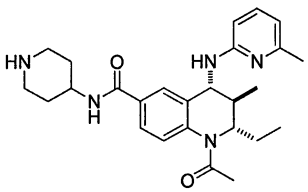
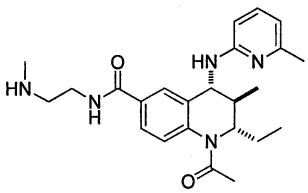
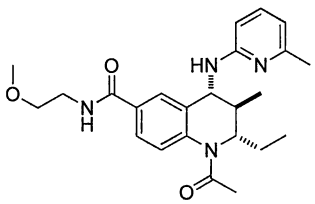
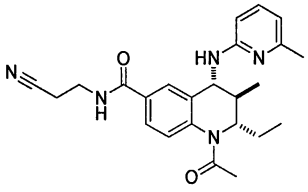
Ví dụ số	Tên chất phản ứng	Cấu trúc	MW	Chất phản ứng Khối lượng (mg)	Thể tích chất phản ứng (ml)	mmol
278	2-aminoetanol		61,08	-	0,015	0,246
279	etanamin		45,08	-	0,126	0,252
280	tert-butyl 4-aminopiperidin-1-carboxylat		200,28	0,050	-	0,250
281	tert-butyl(2-aminoetyl)(metyl)carbamat		174,24	-	0,045	0,253
282	2-metoxyetanamin		75,11	-	0,022	0,253
283	3-aminopropannitril		70,09	0,018	-	0,257
284	2-morpholinoetanamin		130,19	-	0,033	0,253

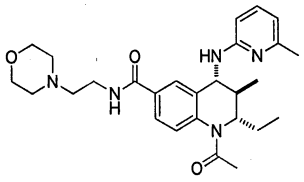
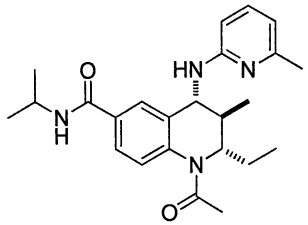
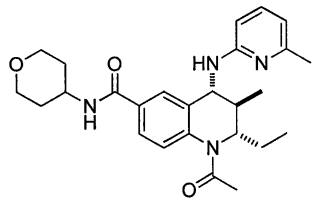
285	propan-2-amin		59,11	-	0,021	0,254
286	tetrahydro-2H-pyran-4-amin		101,15	-	0,026	0,247
287	4-aminotetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit hydroclorua		183,05	0,046	-	0,251
288	morpholin		87,12	-	0,022	0,253
289	tert-butyl 3-aminopyrolidin-1-carboxylat		186,25	-	0,046	0,252

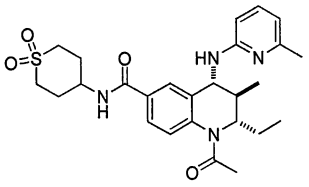
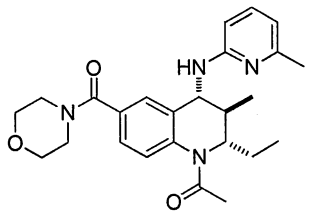
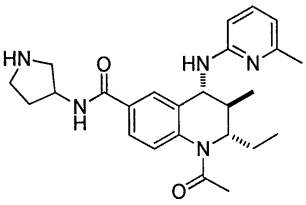
Hỗn hợp gồm axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, muối TFA (về phương pháp điều chế xem ví dụ 277, 444mg, 0,922mmol) và HATU (1,15g, 3,03mmol) được tạo huyền phù trong DMF khan (6,0ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,528ml, 4,09mmol). Hỗn hợp này được để trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút sau đó được phân đều (~0,54ml) vào mỗi amin. (Lưu ý: tiếp tục bổ sung DIPEA (0,044ml, 0,254mmol) vào phản ứng). Các hỗn hợp này được để trong các bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Các hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng MeOH (0,25ml) và được tinh chế trên cột Waters CSH C18 (150mm x 30mm, đường kính nhồi 5µm) ở tốc độ dòng chảy 40 ml/phút. Gradien rửa giải được thực hiện với axetonitril trong các pha động như (A) amoni bicacbonat 10mm trong dung dịch nước, được điều chỉnh đến độ pH bằng 10 với dung dịch amoniac 0,88 và (B) axetonitril. Dò UV là tín hiệu tổng từ bước sóng 210nm đến 400nm. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi. Các

mẫu từ các phản ứng 280, 281 & 289 được hòa tan trong DCM (0,4ml) và được xử lý bằng TFA (0,2ml) và các dung dịch này được để trong các bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Các hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và các phần cặn được hòa tan trong MeOH (0,4ml). Các dung dịch này được đưa vào các cột SCX-2 MeOH được chuẩn bị từ trước loại 0,5g mà sau đó được rửa bằng MeOH (3ml), tiếp theo là amoniac 2M trong dung dịch MeOH (3ml). Các dịch rửa cơ bản được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được các hợp chất được bảo vệ sau cùng.
Các hợp chất có công thức (I) sau đây cũng được điều chế:

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút)*
278	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		28	89	411	0,81
279	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2-dietyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		25	82	395	0,93

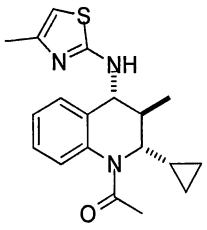
280	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(piperidin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		25	72	450	0,83
281	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-N-(2-(metylamino)etyl)-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		24	73	424	0,82
282	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		23	70	425	0,90
283	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-xyanoetyl)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-		13	40	420	0,90

	yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
284	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-morpholinoetyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		28	76	480	0,87
285	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-isopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		23	73	409	0,99
286	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		28	81	451	0,91

287	rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		30	78	499	0,87
288	rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(morpholin-4-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		20	60	437	0,89
289	(rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(pyrolidin-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit; hỗn hợp raxemic chứa chất đồng phân phi đối ảnh.		23	69	436	0,81

* tất cả LCMS được thực hiện bằng cách sử dụng 2 phút HpH.

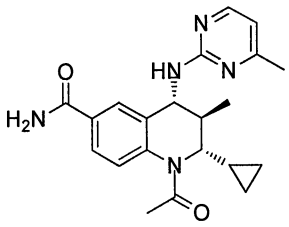
Ví dụ 290: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylthiazol-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung 1-clopropan-2-on (0,020ml, 0,257mmol) vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)thiourea (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 207, 65mg, 0,214mmol) và HCl được cô (0,325µL, 10,71µmol) trong etanol (3ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt đến 80°C trong 2 giờ, sau đó được làm bay hơi và phần cặn được hòa tan lại trong EtOAc (10ml) và nước bão hòa $NaHCO_3$ (10ml). Lớp nước này được rửa bằng EtOAc (10ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi. Tinh chế bằng sắc ký silica (EtOAc/xyclohexan từ 40 đến 60%) để thu được sản phẩm (65mg) dưới dạng dầu trong.

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 342$.

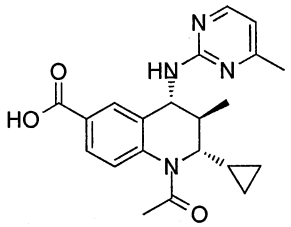
Ví dụ 291: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung HATU (1,056g, 2,78mmol), tiếp theo là DIPEA (0,951ml, 5,45mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 292, 1,036g, 2,72mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (20ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 15 phút. Amoni clorua (0,291g, 5,45mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước muối (30ml) và etyl axetat (30ml) sau đó được thêm vào. Lượng nhỏ nước (10ml) được bổ sung để hòa tan lại bất kỳ chất vô cơ nào và hỗn hợp hai pha thu được được để qua đêm. Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng etyl axetat (2x30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được chiết lại bằng

dung dịch nước LiCl bão hòa (3x20ml). Sản phẩm được tìm thấy đã được tách thành lớp nước. Vì vậy lớp nước này được rửa giải bằng nước muối (30ml) và DCM (30ml) được thêm vào. Các lớp được tách và lớp nước này được chiết thêm bằng DCM (2x30ml). Các lớp DCM được kết hợp được kết hợp với các dịch rửa EtOAc trước đó và các phần hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được đưa vào cột silica loại 100g và được tinh chế bằng sắc ký nhanh, rửa giải bằng axeton/etyl axetat từ 0% đến 40%. Các phần tinh khiết hơn được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bọt kem (732mg, 1,929mmol, 70,8%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,63 phút, $[MH]^+ = 380$.

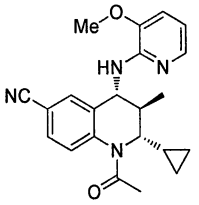
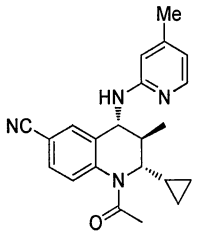
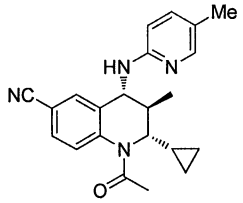
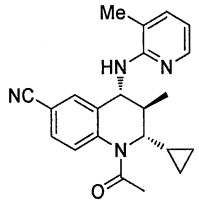
Ví dụ 292: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



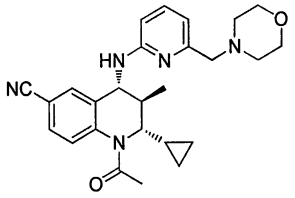
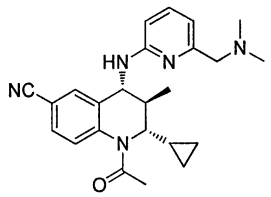
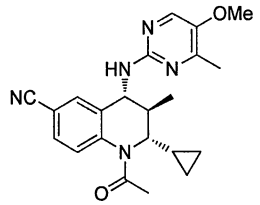
(2S,3R,4R)-Etyl 1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 227, 29g, 71,0mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (175ml) và nước (175ml). Lithi hydroxit (4,25g, 177mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung HCl 2M (chứa nước) (89ml, 177mmol), tiếp theo là MeOH/DCM 10% (200ml) và nước (200ml). Hỗn hợp hai pha này được khuấy trong 5 phút và các lớp sau đó được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10% (2x200ml) và các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô ($MgSO_4$), được lọc và được cô để thu được sản phẩm dưới dạng bọt màu vàng nhạt (26,5g).

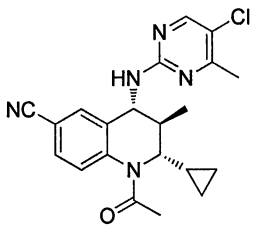
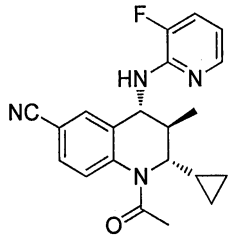
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 381$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 232 bằng cách sử dụng $Pd(QPhos)_2$ và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 231.

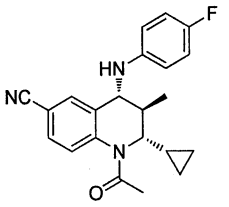
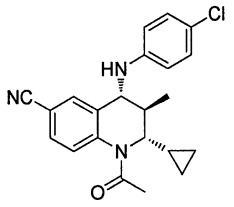
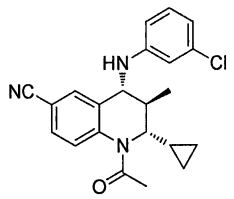
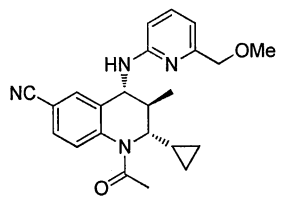
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
293	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		181	78	377	0,71 (2 phút Formic)
294	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		117	53	361	0,68 (2 phút Formic)
295	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		26	14	361	0,66 (2 phút Formic)
296	(2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		15	8	361	0,66 (2 phút Formic)

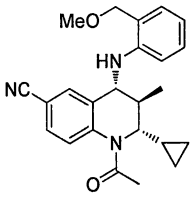
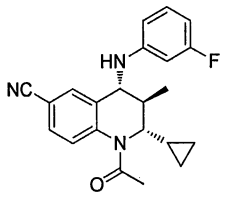
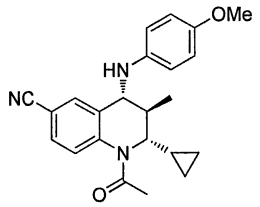
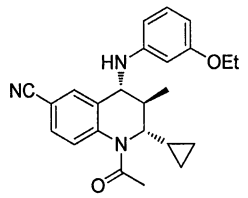
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 234 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, Q-Phos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 231.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
297	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-(morpholinometyl) pyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		26	21	447	0,71 (2 phút Formic)
298	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-((dimetylamino)metyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		210	93	405	0,71 (2 phút Formic)
299	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-metoxy-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-		79	27	392	1,02 (2 phút HpH)

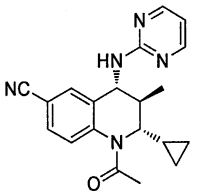
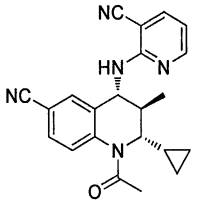
	tetrahydroquinolin-6-cacbonitril					
300	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		40	14	396	1,15 (2 phút HpH)
301	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		7	5	365	1,08 (2 phút HpH)

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 239 bằng cách sử dụng Pd2(dba)3, DavePhos, NaOtBu và aryl halogenua thích hợp trong 1,4-dioxan).

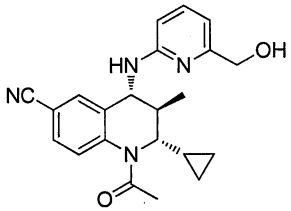
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
302	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-flophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		55	33	364	1,13 (2 phút Formic)
303	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		13	18	380	1,22 (2 phút Formic)
304	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-clophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		24	33	380	1,22 (2 phút Formic)
305	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(metoxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-		38	26	391	0,75 (2 phút Formic)

	tetrahydroquinolin-6-cacbonitril					
306	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((2-(metoxymetyl)phenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		67	46	390	1,20 (2 phút Formic)
307	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-flophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		51	54	364	1,14 (2 phút Formic)
308	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-metoxyphenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		45	65	376	1,11 (2 phút Formic)
309	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-etoxyphenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		36	50	390	1,19 (2 phút Formic)

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 161 bằng cách sử dụng SnAr phản ứng với DIPEA để kết hợp aryl florua thích hợp với chất trung gian 231.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
310	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		102	61	348	0,84 (2 phút Formic)
311	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril		109	61	365	1,01 (2 phút Formic)

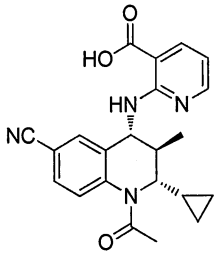
Ví dụ 312: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 232, 50mg, 0,102mmol) trong THF khan (0,5ml) được

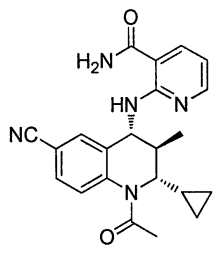
xử lý bằng TBAF (0,5ml, 0,500mmol, dung dịch 1M trong THF) và hỗn hợp này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này được cho vào DCM (2ml) và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên cột silica (25g) bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (51mg, 0,135mmol, 98%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 377$.

Ví dụ 313: axit 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinic



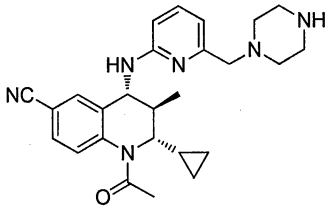
Dung dịch chứa metyl 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 242, 65mg, 0,161mmol) và LiOH (11,55mg, 0,482mmol) trong tetrahydrofuran (1ml) và nước (1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng dung dịch HCl (5ml, 0,5M) và được rửa bằng DCM (3 x 5ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp và được cô trong chân không để thu được axit 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinic (59mg, 0,151mmol, hiệu suất 94%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 391$.

Ví dụ 314: 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit



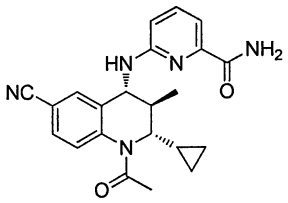
Dung dịch chứa axit 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 313, 50mg, 0,128mmol), HATU (63,3mg, 0,166mmol), DIPEA (0,089ml, 0,512mmol) và amoni clorua (20,55mg, 0,384mmol) trong N,N-dimetylformamit (1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Dung môi được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ, phần cặn này sau đó được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (29,2mg, 0,075mmol, 59%). LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,88 phút, $[MH]^+ = 390$.

Ví dụ 315: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Trong bình cầu RB 50ml, HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,335ml, 1,338mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-((6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 234, 24,3mg, 0,045mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Dung dịch thu được này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Thêm HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,167ml, 0,669mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu vàng (30,5mg). Sản phẩm thô thu được được hòa tan trong MeOH và được cho vào cột SCX loại 5g, sản phẩm này được rửa bằng metanol (3 thể tích cột) và sau đó được xối với $MeOH/NH_3$ (2M, 3 thể tích cột). Các phần amoniac được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất gôm màu vàng (23,4mg). MDAP được thực hiện tiếp tục tinh chế hợp chất này. Theo đó, mẫu này được hòa tan trong MeOH (0,9ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (12,3mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,55 phút, $[MH]^+ = 445$.

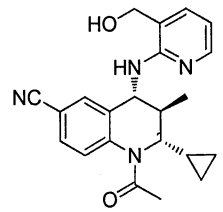
Ví dụ 316: 6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinamit



DIPEA (0,358ml, 2,049mmol), axit 6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 244, 200mg, 0,512mmol) và HATU (390mg, 1,024mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (4ml) được thêm vào bình phản ứng và phản ứng này được khuấy trong 1 phút ở nhiệt độ trong phòng. Amoni clorua (41,1mg, 0,768mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút và được để trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat (35ml) và được rửa bằng LiCl 10% (chứa nước, 2x40ml) trước khi được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng Cột Biotage SNAP (10g) silica, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 3,5%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (109mg). Sản phẩm này vẫn chưa tinh khiết nên được hòa tan lại trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Chất rắn này được hấp thụ lại trong metanol và được rửa giải qua cột SPE NH_2 đã được làm cân bằng từ trước (2g), dung dịch này sau đó được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (36mg) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 390$.

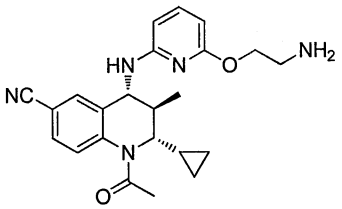
Ví dụ 317: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Dung dịch chứa metyl 2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian

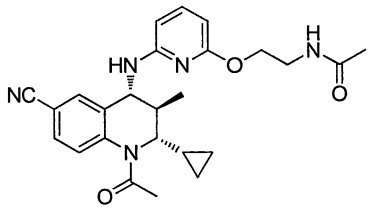
242, 400mg, 0,989mmol), canxi clorua (220mg, 1,978mmol) và $NaBH_4$ (748mg, 19,78mmol) trong tetrahydrofuran (5ml) và etanol (2,5ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 65°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không và được phân tách giữa etyl axetat (8ml) và nước (8ml). Lớp hữu cơ được tiếp tục rửa bằng nước (2x8ml) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô (400mg). Sản phẩm thô này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (2x3ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (89mg, 0,236mmol, 24%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+$ = 377.

Ví dụ 318: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(2-aminoetoxy)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



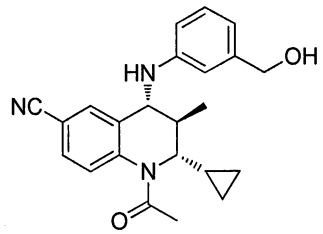
Hỗn hợp gồm (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 80mg, 0,296mmol), natri tert-butoxit (59,8mg, 0,622mmol), $Pd_2(dba)_3$) (27,1mg, 0,030mmol), QPhos (21,12mg, 0,030mmol) và tert-butyl (2-((6-bromopyridin-2-yl)oxy)etyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 245, 94mg, 0,296mmol) trong toluen khan (1ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 70°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc (5ml) và được lọc qua cột Celite. Cột này được rửa bằng EtOAc (15ml) và dịch lọc được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH (2ml) và được đưa vào cột SCX-2 MeOH đã được chuẩn bị từ trước (2g). Cột này được rửa bằng MeOH (12ml), tiếp theo là NH_3/MeOH 2M (12ml). Dịch rửa cơ bản được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được hòa tan trong 1,4-dioxan khan (0,5ml). Dung dịch này được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,5ml, 16,46mmol) và được để trong bình được nút lại trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (46mg, 0,113mmol, 38%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+$ = 406.

Ví dụ 319: N-(2-((6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)oxy)etyl)acetamit



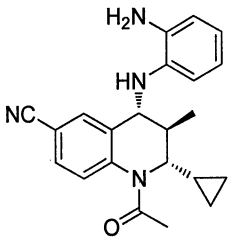
Bổ sung axetyl clorua (0,023ml, 0,327mmol) vào (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(2-aminoetoxy)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem ví dụ 318, 30mg, 0,074mmol) và pyridin (12µL, 0,148mmol) trong DCM (0,25ml) và hỗn hợp này được khuấy trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm axetyl clorua (4µL) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ (22mg, 0,049mmol, 66%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 448$.

Ví dụ 320: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)phenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



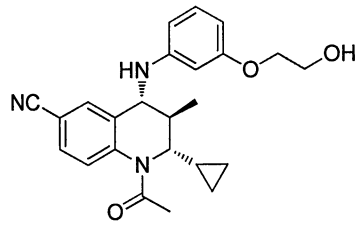
Bổ sung TBAF 1M trong THF (0,675ml, 0,675mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 239, 66,1mg, 0,135mmol) trong tetrahydrofuran (1,5ml), và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Phản ứng này sau đó được cô và mẫu này được hòa tan lại trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi này cô để thu được sản phẩm mong muốn (25,2mg, 0,067mmol, 50%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+ = 376$.

Ví dụ 321: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((2-aminophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Bổ sung bột sắt (154mg, 2,77mmol) và amoni clorua (1,233mg, 0,023mmol) vào huyền phù của (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-nitrophenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 246, 90mg, 0,231mmol) trong isopropanol (11ml) Trong môi trường khí nitơ. Bình này được gia nhiệt đến 100°C và được khuấy trong 2 giờ. tiếp tục bổ sung amoni clorua (1,233mg, 0,023mmol) và phản ứng này được gia nhiệt đến 115°C trong 2 giờ. Nhiệt độ trên phản ứng này được giảm đến 105°C và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ này trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng MeOH và được lọc. Phần cặn được rửa bằng MeOH (2x20ml) và dịch lọc kết hợp cô trong chân không, để thu được phần cặn màu nâu. Phần cặn này được hấp thụ trong DCM và được thêm vào cột SNAP silica (10g) và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên Biotage SP4, rửa giải bằng EtOAc / xyclohexan từ 0% đến 60%. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu be (69mg, 0,191mmol, 83%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,04 phút, $[MH]^+ = 361$.

Ví dụ 322: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril

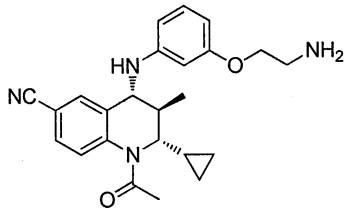


Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 249, 231mg, 0,444mmol) trong THF khan (1ml) được xử lý bằng TBAF (1M dung dịch trong THF) (2,0ml, 2,000mmol) và hỗn hợp này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng

MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được sản phẩm mong muốn mà vẫn chưa tinh khiết. Sản phẩm này được cho vào DCM (1ml) và được tinh chế trên cột silica (25g) bằng cách sử dụng gradien MeOH từ 0 đến 15% trong DCM trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn mà vẫn chưa tinh khiết. Sản phẩm này tiếp tục được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ bằng cách cô quay để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bọt màu trắng (91mg, 0,224mmol, 51%).

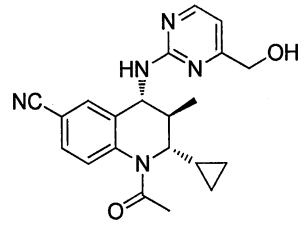
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+ = 406$.

Ví dụ 323: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(2-aminoetoxy)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Dung dịch chứa tert-butyl (2-(3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenoxy)etyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 251, 123mg, 0,244mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) được xử lý bằng HCl 4M trong 1,4-dioxan (1ml, 4,00mmol) và hỗn hợp này được để trong bình được nút lại trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và chất gôm được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (49mg, 0,121mmol, 50%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 405$.

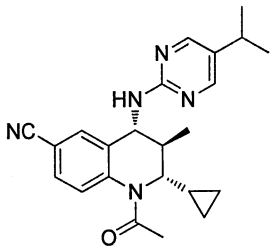
Ví dụ 324: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-(hydroxymetyl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-((4-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 254, 30mg, 0,061mmol) được hấp thụ trong TBAF 1M trong THF (1ml, 1,00mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được cô và được tinh chế bằng cách sử dụng cột SP4 SNAP silica (10g), rửa giải bằng EtOAc:xyclohexan từ 0 đến 100% - không hoạt tính UV được thu gom. Cột này được chạy lại, rửa giải bằng NH_3/MeOH:DCM từ 0 đến 10% 2M - không hoạt tính UV được thu gom. Dung môi rửa giải cột thải được cô thành chất gôm màu cam mà được tinh chế bằng MDAP (Formic). Một phần được thu gom mà được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (2mg, 5,30µmol, 9%), dưới dạng chất gôm không màu.

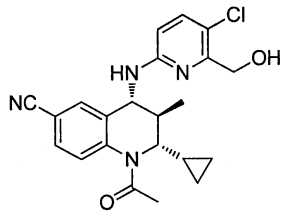
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 378$.

Ví dụ 325: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-isopropylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



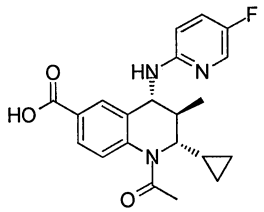
Hỗn hợp gồm (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 231, 80mg, 0,297mmol), 18-crown-6 (38mg, 0,144mmol), kali florua (26mg, 0,448mmol) và 2-clo-5-isopropylpyrimidin (52mg, 0,332mmol) được tạo huyền phù trong DMSO khan (5ml) và được xử lý bằng DIPEA (0,086ml, 0,495mmol). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 140°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được tinh chế bằng Formic MDAP. Các phần thích hợp được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 390$.

Ví dụ 326: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clo-6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril



Bổ sung TBAF (0,571ml, 0,571mmol, 1M trong THF) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)-5-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 258, 60mg, 0,114mmol) trong tetrahydrofuran (1ml), và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được cô và được phân tách giữa EtOAc và nước. Lớp nước này được chiết thêm bằng EtOAc và các lớp hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước và được làm khô trên thủy tinh kị nước. Mẫu này được cô và được cho vào diclometan và được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên SP4 silica (10g) bằng cách sử dụng EtOAc/diclometan từ 10 đến 50% trên 10 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (36mg, 0,088mmol, 77%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,00 phút, $[MH]^+ = 411$.

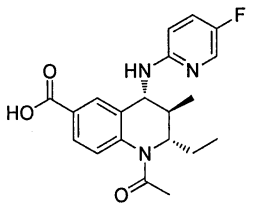
Ví dụ 327: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic



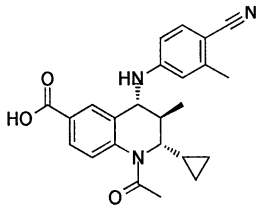
Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 225, 515mg, 1,628mmol), DavePhos (64,1mg, 0,163mmol), 2-bromo-5-flopyridin (344mg, 1,953mmol), $Pd_2(dba)_3$ (74,5mg, 0,081mmol) và natri tert-butoxit (469mg, 4,88mmol) trong 1,4-dioxan (30ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và sau đó được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (50ml). Dịch lọc kết hợp được cô trong chân không và được hấp thụ trong EtOAc (75ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (20ml). Sản phẩm được đưa vào lớp nước này và lớp hữu cơ được bỏ đi. Lớp nước này được axit hóa thành pH2 với axit clohydric 2M (10ml) và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được thêm vào cột silica gel và được rửa giải bằng NH_3 từ 0 đến 20% 2M trong metanol/DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (45mg, 0,117mmol, 7%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+ = 384$.

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 327 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 261.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
328	Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic, muối TFA		310	37	372	0,64 (2 phút TFA)

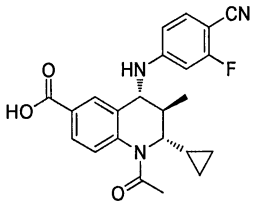
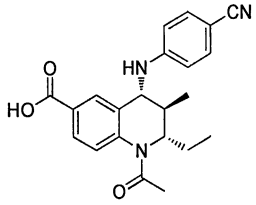
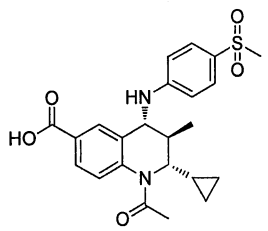
Ví dụ 329: axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-3-metylphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic

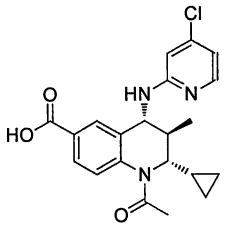
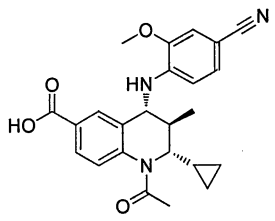


(2S,3R,4R)-etyl 1-axetyl-4-((4-xyano-3-metylphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 262, 200mg, 0,463mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2ml). Bổ sung nước (2,0ml), tiếp theo là LiOH (22,20mg, 0,927mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~3 giờ. Dioxan được loại bỏ trong chân không và axit axetic (0,053ml, 0,927mmol) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước này được chiết bằng DCM (3x30ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (153mg, 0,379mmol,

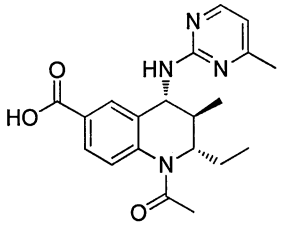
82%) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,96 phút, $[MH]^+ = 404$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 329 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, QPhos và Cs_2CO_3 để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 225 (2-cPr) hoặc 263 (2-Et); tiếp theo là phương pháp thủy phân với LiOH.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
330	Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-3-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic		105	96	406 ($[M-H]^-$)	0,95 (2 phút Formic)
331	Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic		92	92	378	0,89 (2 phút Formic)
332	Axit (2S,3R,4)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-		54	92	441	0,63 (2 phút HpH)

	1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic					
333	Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic		49	79	400	0,82 (2 phút Formic)
334	Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic		43	100	420	0,99 (2 phút Formic)

Ví dụ 335: Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic

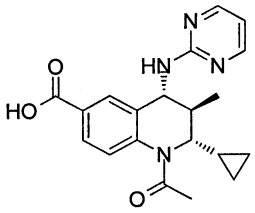


(2S,3R,4R)-Etyl-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 263, 439mg, 1,107mmol) được hấp thụ trong tetrahydrofuran (THF) (5ml) và nước (5,00ml). Lithi hydroxit (66,3mg, 2,77mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong ~2 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Bổ sung HCl 2M (chứa nước) (1,384ml, 2,77mmol), tiếp theo là MeOH/DCM 10% và nước. Hỗn hợp hai pha này được khuấy trong 5 phút và các lớp

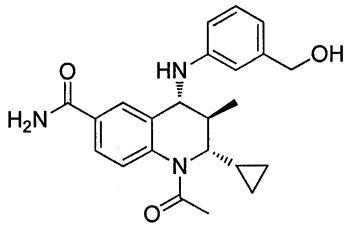
sau đó được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng MeOH/DCM 10%. Sau bốn lần rửa, các lớp hữu cơ kết hợp được thu gom, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu vàng (375,2mg, 1,018mmol, 92%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+ = 369$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 335 bằng cách sử dụng KF, 18-crown-6 và DIPEA để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 225; tiếp theo là phương pháp thủy phân với LiOH.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
336	Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic		775	100	367	0,74 (2 phút Formic)

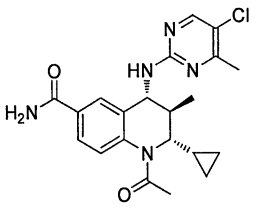
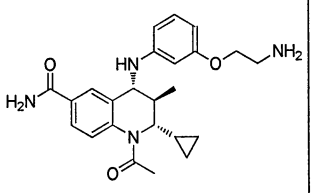
Ví dụ 337: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)phenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

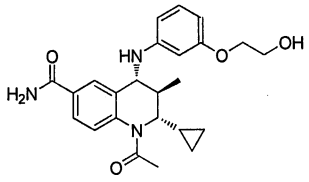


Bổ sung hydro peroxit (0,047ml, 0,538mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)phenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-

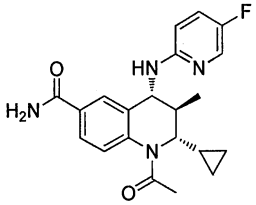
cacbonitril (về phương pháp điều chế xem ví dụ 320, 20,2mg, 0,054mmol) và kali cacbonat (14,87mg, 0,108mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (3ml), và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng natri thiosulfat 10% (40ml) và được chiết bằng DCM (2x40ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp và rửa bằng nước. Các phần chiết sau đó được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không. Mẫu này được cho vào diclometan và được tinh chế bằng sắc ký trên silica 10g bằng cách sử dụng metanol-diclometan từ 0 đến 10% trên 25 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm mong muốn (19,8mg, 0,050mmol, 94%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 394$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo cách giống với ví dụ 337 bằng phương pháp thủy phân của các ví dụ 300, 323 & 322 bằng cách sử dụng H_2O_2.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
338	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		12	40	414	0,91 (2 phút HpH)
339	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(2-aminoetoxy)phenyl) amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-		22	62	423	0,76 (2 phút HpH)

	tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
340	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(2-hydroxyetoxy)phenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		50	74	424	0,78 (2 phút HpH)

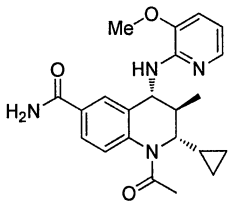
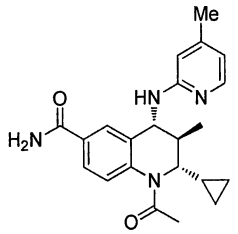
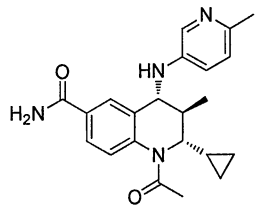
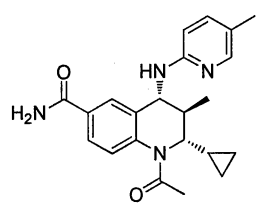
Ví dụ 341: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

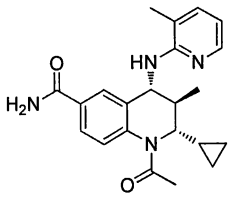
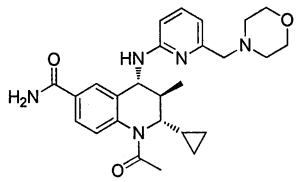
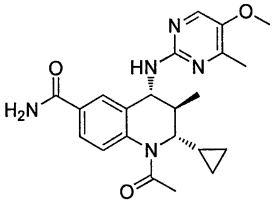
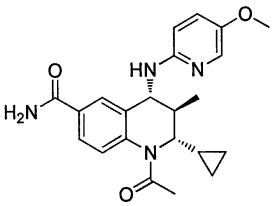


Kali cacbonat (143mg, 1,032mmol) và dimetyl sulfoxit (DMSO) (3,5ml) được thêm vào (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 264, 188mg, 0,516mmol,) trong bình hydro peroxit đáy tròn (0,444ml, 5,16mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ và được làm dừng bằng natri thiosulphat, được pha loãng bằng DCM và rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được làm khô, được cô trong chân không và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng gradien xyclohexan/etyl axetat (20%-85%). Cột này sau đó được xối với etyl axetat 90% trong xyclohexan để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (137mg, 63%)

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 383$.

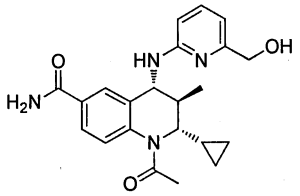
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 341 bằng cách sử dụng $Pd(QPhos)_2$ và NaOtBu hoặc Cs_2CO_3 để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 231; tiếp theo là phương pháp thủy phân với H_2O_2.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
342	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		80	45	395	0,56 (2 phút Formic)
343	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		44	33	356	0,78 (2 phút Formic)
344	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-3-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		127	82	379	0,54 (2 phút Formic)
345	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-		50	40	379	0,55 (2 phút Formic)

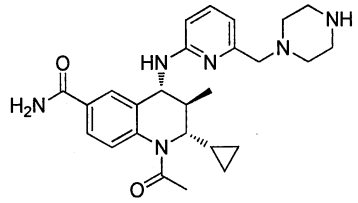
	6-carboxamit					
346	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((3-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		116	97	379	0,54 (2 phút Formic)
347	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		18	91	464	0,58 (2 phút Formic)
348	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-metoxy-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		41	50	410	0,81 (2 phút HpH)
349	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		26	34	377	0,69 (2 phút Formic)

Các ví dụ sau đây (từ 350 đến 352) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 341 bằng cách sử dụng PdQPhos)$_2$ và NaOtBu hoặc Cs_2CO_3 để kết hợp aryl halde được bảo vệ thích hợp với chất trung gian 231; tiếp theo là phương pháp thủy phân với H_2O_2; tiếp theo là bước loại bỏ nhóm bảo vệ như chi tiết dưới đây:

Ví dụ 350: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(((tert-butyldimetylsilyl)oxy)metyl)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (102mg, 0,201mmol) trong THF khan (0,5ml) được xử lý bằng TBAF (dung dịch 1M trong THF) (1,0ml, 1,0mmol) và hỗn hợp này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được phần thô hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này được hòa tan trong MeOH và được đưa vào cột SCX-2 MeOH được chuẩn bị trước loại 1g. Cột này được rửa bằng MeOH (6ml), tiếp theo là NH_3 2M trong MeOH và dịch rửa cơ bản được làm bay hơi dưới dòng khí nitơ để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (39mg, 0,099mmol, 49%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+ = 395$.
Ví dụ 351: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

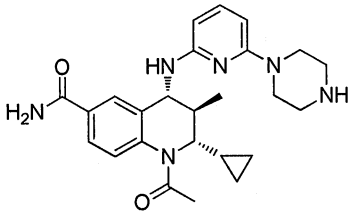


Trong bình cầu RB 50ml, HCl 4M trong 1,4-dioxan (0,533ml, 2,133mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-((6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-carbamoyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (40mg, 0,071mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Dung dịch thu được này được khuấy trong 1,5 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được

loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được chất gôm màu vàng. Chất gôm này được hòa tan trong MeOH và được cho vào trên cột SCX loại 5g, được rửa bằng metanol (3 thể tích cột) và được xối với MeOH/NH3 (2M, 3 thể tích cột). Các phần amoniac được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 27,8mg chất gôm màu vàng. Hợp chất này được tinh chế my MDAP (Formic). Hợp chất này không được thu gom, nên phần chất thải được lọc qua cột SCX, và được rửa giải bằng NH_3 2M trong dung dịch MeOH. Phần thích hợp được làm bay hơi trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (31,7mg, 0,069mmol, 96%)

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,47 phút, $[MH]^+ = 463$.

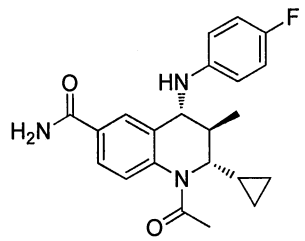
Ví dụ 352: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((3-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung axit trifloaxetic (0,5ml, 6,49mmol) vào tert-butyl 4-(3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-carbamoyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat (41mg, 0,075mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 0,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được phần cặn không màu. Phần cặn được cho vào metanol và được tinh chế bằng SPE trên axit sulphonic (SCX) loại 2g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi của MeOH, NH3 trong MeOH (2M). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (31mg). Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 11,2mg sản phẩm được yêu cầu.

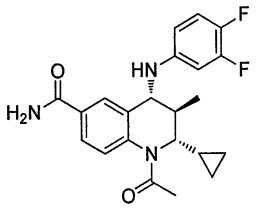
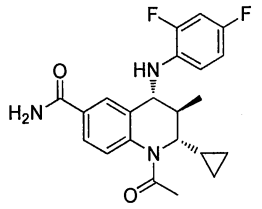
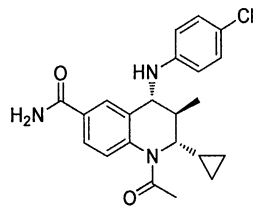
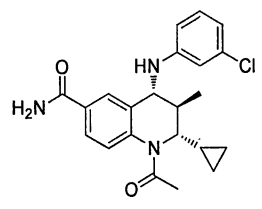
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 448$.

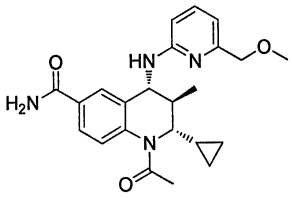
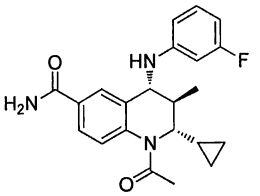
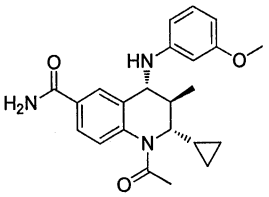
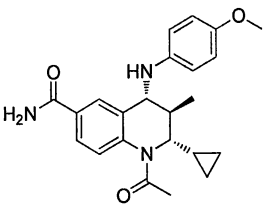
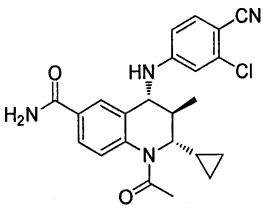
Ví dụ 353: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-flophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

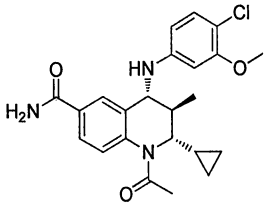
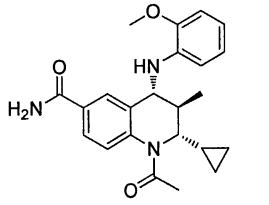
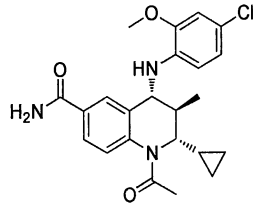


Bổ sung hydro peroxit (0,130ml, 1,486mmol) và kali cacbonat (41,1mg, 0,297mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-flophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem ví dụ 302, 54mg, 0,149mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (2ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng dung dịch natri thiosulfat bão hòa và được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết lại bằng DCM. Được kết hợp các lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được dầu thô màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel trên SiO_2 rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% để thu được sản phẩm (50mg, 0,131mmol, 88%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+ = 382$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 353 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$ DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 231; tiếp theo là phương pháp thủy phân với H_2O_2.

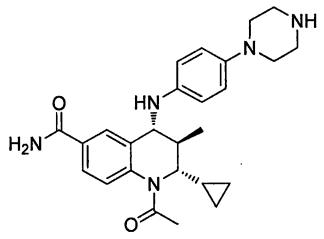
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
354	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3,4-diflophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		47	53	271 ([M-NHAr]$^+$)	0,95 (2 phút Formic)
355	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((2,4-diflophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		7	99	400	0,96 (2 phút Formic)
356	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		63	68	398	1,00 (2 phút Formic)
357	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-clophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-		18	85	271 ([M-NHAr]$^+$)	0,99 (2 phút Formic)

	6-carboxamit					
358	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(metoxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		12	33	409	0,59 (2 phút Formic)
359	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-flophenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		38	85	382	0,93 (2 phút Formic)
360	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-metoxyphenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		73	56	394	0,89 (2 phút Formic)
361	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-metoxyphenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		23	55	394	0,88 (2 phút Formic)
362	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-clo-4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-		7	31	423	0,91 (2 phút Formic)

	tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
363	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clo-3-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		35	15	428	0,97 (2 phút Formic)
364	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((2-metoxyphenyl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		18	57	394	0,95 (2 phút Formic)
365	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clo-2-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		22	90	428	1,04 (2 phút Formic)

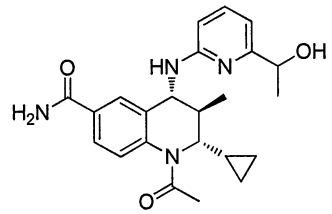
Các ví dụ sau đây (từ 366 đến 369) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 352 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$ DavePhos và NaOtBu hoặc Cs_2CO_3 để kết hợp aryl halde được bảo vệ thích hợp với chất trung gian 231; tiếp theo là phương pháp thủy phân với H_2O_2; tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ như chi tiết dưới đây:

Ví dụ 366: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



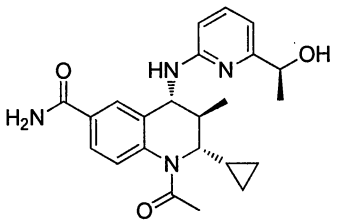
Bổ sung hydro clorua 4M trong dioxan (1,014ml, 4,05mmol) vào tert-butyl 4-(4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-carbamoyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat (69,4mg, 0,101mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được phần cặn màu cam. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu vàng (18mg, 40%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 448$.

Ví dụ 367: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(rac-1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

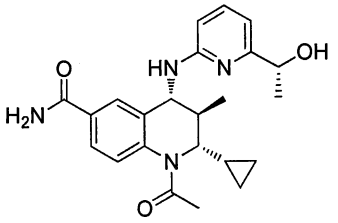


Bổ sung TBAF (1M trong THF) (0,899ml, 0,899mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-(1-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (94mg, 0,180mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1,5ml) và phản ứng này được khuấy trong môi trường nitơ trong 1 giờ. Phản ứng này được cô, được phân tách giữa EtOAc và nước và lớp nước này được chiết thêm bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được kết hợp, được làm khô trên thủy tinh kị nước và cô. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột rửa giải bằng gradien metanol-diclometan từ 10 đến 50% để thu được sản phẩm (59,8mg, 0,146mmol, 81%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+ = 409$.

Ví dụ 368a & 368b: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(S-1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (386a) & (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(R-1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (386b)



386a



386b

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(rac-1-hydroxyetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem ví dụ 367, ~45mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 300 x 20mm rửa giải bằng etanol 15% trong hexan 80% ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 20 và 23,5 phút. Các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 25,5 và 30 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (22mg) và chất đồng phân đối ảnh B (25mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

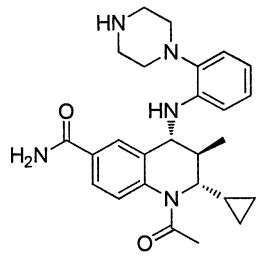
Chất đồng phân đối ảnh A

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng 15% etanol trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 11 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AD-H 250 x 4,6mm rửa giải bằng 15% etanol trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 13 phút, độ tinh khiết 94% ee bằng UV.

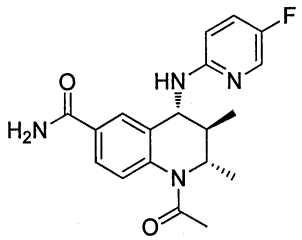
Ví dụ 369: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-(piperazin-1-yl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung hydrogen clorua (1,186ml, 4,74mmol) trong 1,4-dioxan (0,5ml) vào tert-butyl 4-(2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-carbamoyl-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)phenyl)piperazin-1-carboxylat (81,2mg, 0,119mmol) và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Dung môi được làm bay hơi trong chân

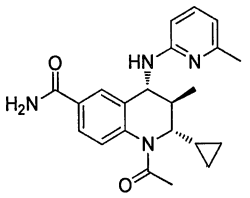
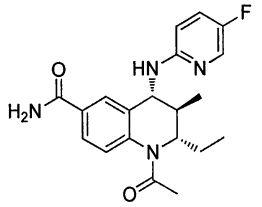
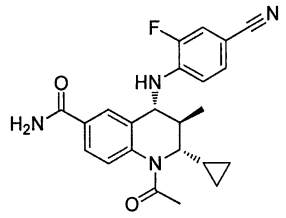
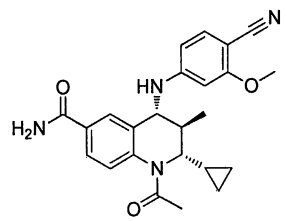
không để thu được phần cặn màu vàng. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (Formic). Mẫu này được cho vào metanol và được tinh chế bằng SPE trên axit sulphonic (SCX) loại 1g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi của metanol, amoniac 2M/metanol. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu thô màu vàng. Phần thô này tiếp tục được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (HpH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (8mg, 14%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 448$.

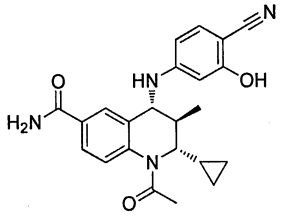
Ví dụ 370: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



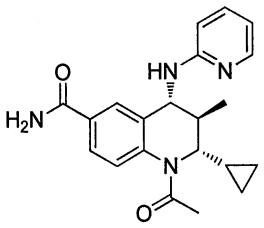
Bổ sung HATU (102mg, 0,269mmol), tiếp theo là amoni clorua (20mgml, 0,374mmol) và DIPEA (0,125ml, 0,716mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 268, 64mg, 0,179mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng thô được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (TFA) các phần chứa sản phẩm được chiết bằng DCM. Độ pH của lớp nước được điều chỉnh đến ~pH9. Lớp nước này sau đó được chiết bằng etyl axetat (100ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (23mg, 27%). LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 0,53 phút, $[MH]^+ = 357$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 370 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$ DavePhos và NaOtBu hoặc Cs_2CO_3 để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 225 (2-cPr) hoặc 261 (2-Et); tiếp theo là việc tạo ra amit với HATU, DIPEA và NH_4Cl.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
371	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		26	43	379	0,55 (2 phút HpH)
372	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		11	14	371	0,56 (2 phút TFA)
373	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		11	16	407	0,88 (2 phút Formic)
374	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-3-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-		20	34	419	0,85 (2 phút Formic)

	metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
375	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-3-hydroxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		9	18	403	0,76 (2 phút Formic)

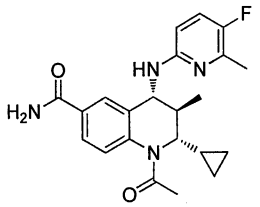
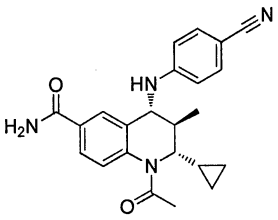
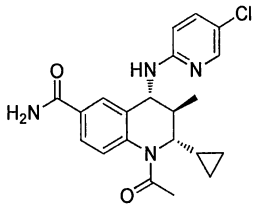
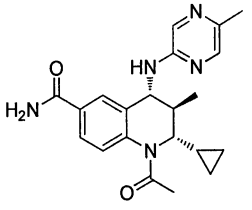
Ví dụ 376: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

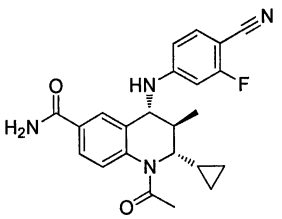
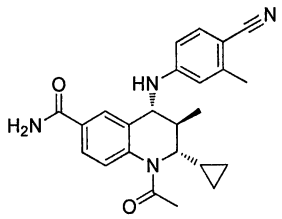
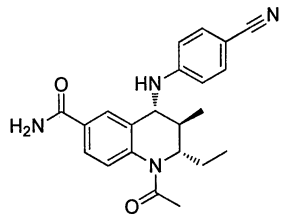
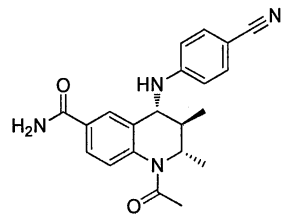
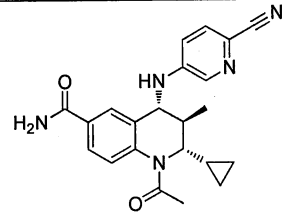


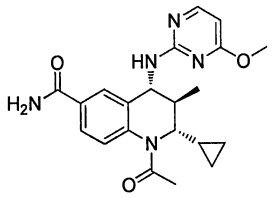
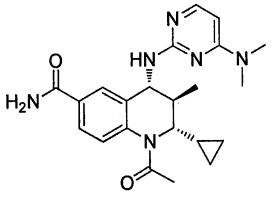
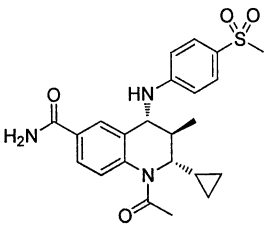
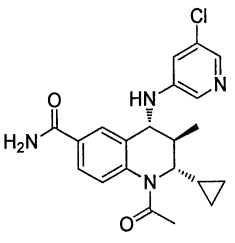
Bổ sung amoni clorua (6,44mg, 0,120mmol), tiếp theo là DIPEA (0,042ml, 0,241mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 271, 22mg, 0,060mmol) và HATU (27,5mg, 0,072mmol) trong N,N-dimetylformamit (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở trong 2 giờ. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô thu được này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng bột màu trắng. (11mg, 0,030mmol, 50%).

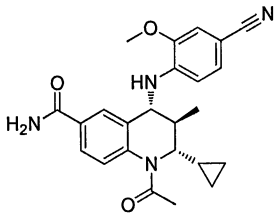
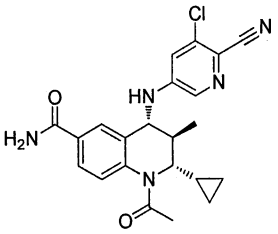
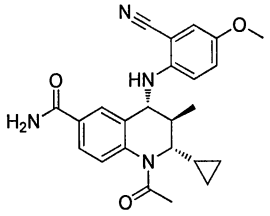
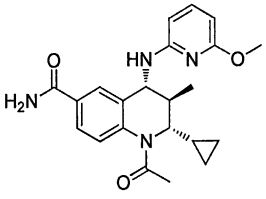
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,52 phút, $[MH]^+ = 365$.

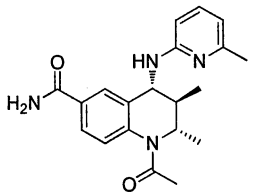
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 376 bằng cách sử dụng $PdQPhos_2$ và NaOtBu hoặc Cs_2CO_3 để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 225 (2-cPr), 261 (2-Et) hoặc 267 (2-Me); tiếp theo là phương pháp thủy phân với LiOH; tiếp theo là sự tạo ra amit với HATU, DIPEA và NH_4Cl.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
377	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		105	77	397	0,70 (2 phút Formic)
378	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		72	40	389	0,84 (2 phút Formic)
379	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		198	80	399	0,81 (2 phút Formic)
380	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-		35	35	380	0,69 (2 phút Formic)

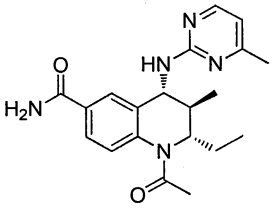
	tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
381	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-3-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		54	56	407	0,88 (2 phút Formic)
382	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-3-metylphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		7	6	271 [M-NHAr]$^+$	0,88 (2 phút Formic)
383	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		56	66	377	0,81 (2 phút Formic)
384	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		43	43	363	0,78 (2 phút Formic)
385	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((6-xyanopyridin-3-yl)amino)-2-		4	6	390	0,75 (2 phút Formic)

	xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
386	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-metoxypyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		16	82	396	0,58 (2 phút Formic)
387	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-(dimetylamino)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		33	36	409	0,59 (2 phút Formic)
388	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(metylsulfonyl)phenyl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		47	88	442	0,75 (2 phút Formic)
389	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-		29	59	399	0,72 (2 phút Formic)

	6-carboxamit					
390	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		29	67	419	0,90 (2 phút Formic)
391	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clo-6-xyanopyridin-3-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		24	75	422	0,88 (2 phút Formic)
392	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((2-xyano-4-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		6	63	419	0,91 (2 phút Formic)
393	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		57	85	423	1,17 (2 phút Formic)

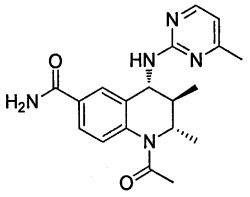
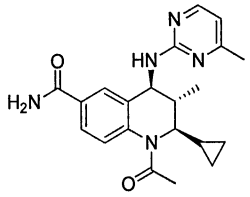
394	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		2	10	353	0,46 (2 phút Formic)

Ví dụ 395: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



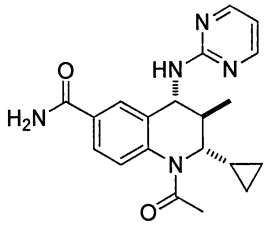
Bổ sung HATU (116mg, 0,305mmol), tiếp theo là DIPEA (0,107ml, 0,611mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 335, 75mg, 0,204mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (2ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 15 phút. Amoni clorua (10,89mg, 0,204mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung nước. Et_2O được thêm vào và các lớp được phân tách. Lớp nước này được chiết thêm bằng Et_2O. Các lớp hữu cơ kết hợp sau đó được chiết lại bằng H_2O. Lớp nước này được chiết thêm bằng DCM và các lớp hữu cơ Et_2O/DCM kết hợp được làm khô (bình thủy tinh kị nước) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được hấp thụ trong DCM và được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng (MeOH/DCM20%) từ 0 đến 40% để thu được sản phẩm (51,8mg, 0,141mmol, 69%) dưới dạng chất gôm không màu.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+ = 368$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 395 bằng cách sử dụng KF, 18-crown-6 và DIPEA để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 225 (2-cPr) hoặc 267 (2-Me), tiếp theo là phương pháp thủy phân với LiOH; tiếp theo là sự tạo ra amit với HATU, DIPEA và NH_4Cl.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
396	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		40	80	354	0,56 (2 phút Formic)
397	(2R,3S,4S)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit*		20	14	380	0,65 (2 phút Formic)

* Sau HPLC không đối xứng việc tách các raxemic bằng cách sử dụng cột Chiralcel OD-H 250 x 30mm rửa giải bằng etanol 15% trong heptan. Chất đồng phân được rửa giải lần thứ hai này được rửa giải trong t = từ 12,5 đến 16 phút.

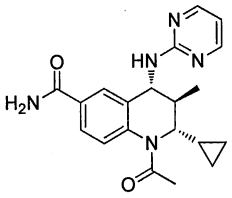
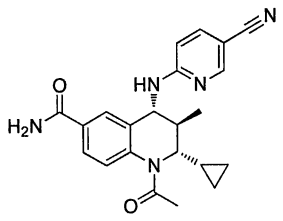
Ví dụ 398: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



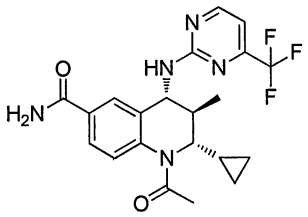
Dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 273, 110mg, 0,300mmol), amoni clorua (48,2mg, 0,901mmol), HATU (148mg, 0,390mmol) và DIPEA (0,210ml, 1,201mmol) được khuấy trong bình đóng ở

nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Dung dịch này được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH) để thu được sản phẩm (65mg, 0,178mmol, 59%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,65 phút, $[MH]^+ = 366$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 398 bằng cách sử dụng KF, 18-crown-6 và DIPEA để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 225; tiếp theo là phương pháp thủy phân với LiOH; tiếp theo là sự tạo ra amit với HATU, DIPEA và NH_4Cl.

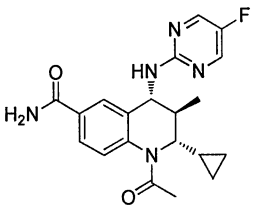
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
399	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		852	49	366	0,65 (2 phút Formic)
400	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		86	56	390	0,77 (2 phút Formic)

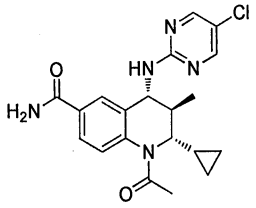
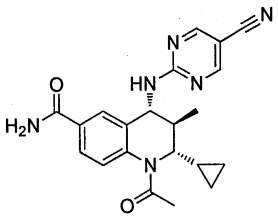
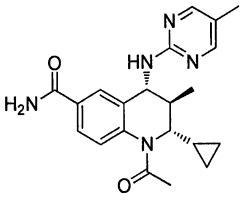
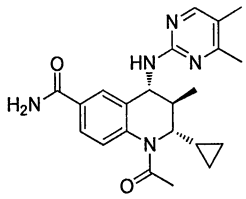
Ví dụ 401: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-(triflometyl)pyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

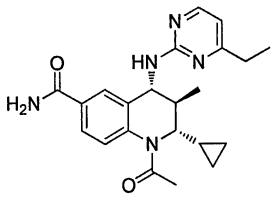
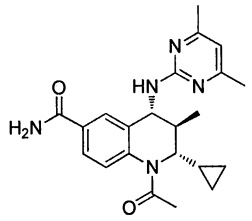
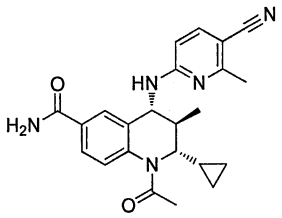
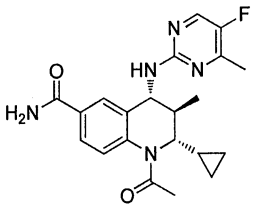


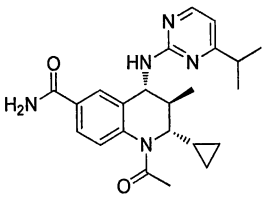
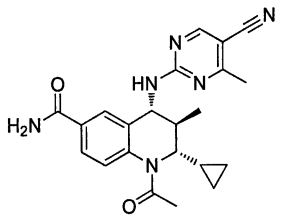
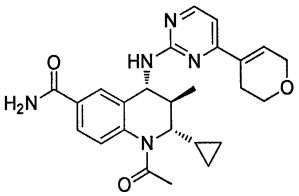
Bổ sung 2-clo-4-(triflometyl)pyrimidin (191mg, 1,044mmol), kali florua (91mg, 1,566mmol) và 18-crown-6 (138mg, 0,522mmol) vào lò vi sóng 2ml trong DMSO (1ml). (2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 276, 100mg, 0,348mmol) và DIPEA (0,304ml, 1,740mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được gia nhiệt ở 160°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa etyl axetat và dung dịch LiCl bão hòa. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được phần thô phần cặn màu nâu. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 10% để thu được sản phẩm (134mg, 0,309mmol, 89%) dưới dạng dầu màu nâu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 434$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 401 bằng cách sử dụng KF, 18-crown-6 và DIPEA để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 276.

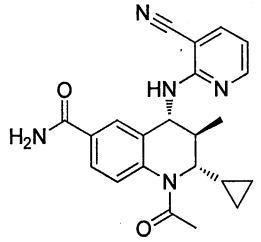
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
402	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		110	82	384	0,75 (2 phút Formic)

403	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clopyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		91	65	400	0,82 (2 phút Formic)
404	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		30	22	391	0,73 (2 phút Formic)
405	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		4	3	380	0,69 (2 phút Formic)
406	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4,5-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		37	13	394	0,81 (2 phút HpH)

407	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-etylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		53	22	394	0,72 (2 phút Formic)
408	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4,6-dimetylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		87	31	394	0,82 (2 phút HpH)
409	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyano-6-metylpyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		158	56	404	0,83 (2 phút Formic)
410	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		100	48	398	0,80 (2 phút Formic)

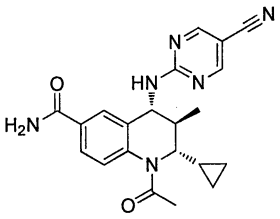
411	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-isopropylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		67	32	408	0,80 (2 phút Formic)
412	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyano-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		46	22	405	0,77 (2 phút Formic)
413	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((4-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)pyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		15	6	448	0,79 (2 phút Formic)

Ví dụ 414: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

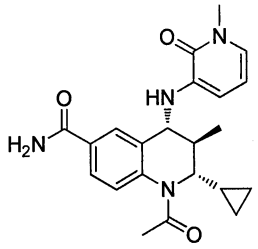


Dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 276, 60mg, 0,209mmol), 2-flonicotinonitril (51,0mg, 0,418mmol) và trietylamin (0,058ml, 0,418mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (2ml) được khuấy trong bình đóng trong vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic) để thu được muối Formic từng phần nên chất này được hòa tan trong MeOH và được đưa vào cột NH_2 2g mà đã được làm cân bằng trước đó với MeOH (2ml). Cột này được rửa bằng MeOH (2ml) và dung dịch này được cô trong chân không để thu được sản phẩm (25mg, 0,064mmol, hiệu suất 31%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,79 phút, $[MH]^+ = 390$.

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 414 bằng cách sử dụng NEt_3 trong NMP để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 276.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
415	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanopyrimidin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		100	74	391	0,74 (2 phút Formic)

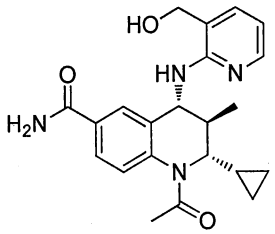
Ví dụ 416: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Axetyl clorua (0,029ml, 0,409mmol) và diclometan khan (DCM) (4ml) được thêm vào (2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((1-metyl-2-oxo-1,2-dihydropyridin-3-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 280, 72mg, 0,204mmol) trong bình cầu đáy tròn pyridin (0,049ml, 0,613mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Pyridin (0,050ml, 0,613mmol), axetyl clorua (0,029ml, 0,409mmol) và cloroform (2ml) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong môi trường nitơ trong 1 giờ 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát, được cô trong chân không và được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (6mg, 6%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+$ = 395.

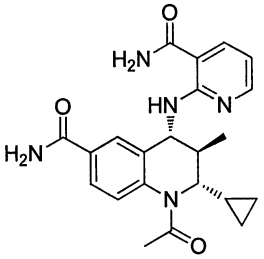
Ví dụ 417: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung hydro peroxit (35 wt% trong nước) (0,045ml, 0,514mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 282, 83mg, 0,220mmol) và kali cacbonat (60,9mg, 0,441mmol) trong DMSO (0,75ml). Hỗn hợp được khuấy trong bình được nút lại ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước và được chiết bằng DCM. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (49mg, 0,124mmol, 56%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,51 phút, $[MH]^+$ = 395.

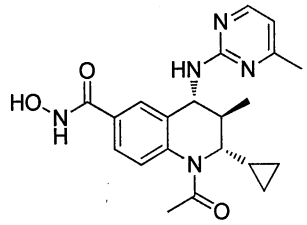
Ví dụ 418: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-carbamoylpyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung hydro peroxit (35 wt% trong nước) (0,057ml, 0,654mmol) vào hỗn hợp được khuấy gồm (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-xyanopyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem ví dụ 311, 81mg, 0,218mmol) và kali cacbonat (121mg, 0,872mmol) trong DMSO (0,75ml). Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước (2ml) và chất kết tủa được tạo ra. Chất rắn này được tách bằng lọc chân không, rửa bằng nước (10ml) và được làm khô trong tủ sấy chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng (68mg, 0,167mmol, 77%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+$ = 408.

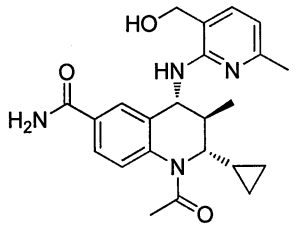
Ví dụ 419: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-hydroxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 357, 50mg, 0,131mmol) HATU (60,0mg, 0,158mmol) và DIPEA (0,092ml, 0,526mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hydroxylamin hydroclorua (18,27mg, 0,263mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt (2mg, 4%).

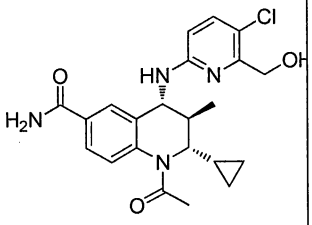
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+$ = 396.

Ví dụ 420: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril

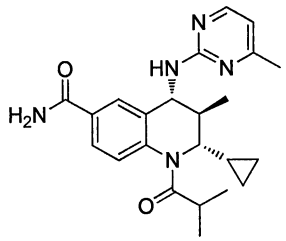


(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((3-(hydroxymetyl)-6-metylpyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 285, 75mg, 0,192mmol) được hấp thụ trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (2ml) và được xử lý bằng kali cacbonat (53,1mg, 0,384mmol) và hydro peroxit (0,168ml, 1,921mmol) và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Tiếp tục bổ sung hydro peroxit (0,168ml, 1,921mmol) và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Phản ứng này được rửa giải bằng natri thiosulphat (chứa nước) và được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành dầu. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic) và các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (11mg, 0,027mmol, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,55 phút, $[MH]^+ = 409$.

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 420 bằng cách sử dụng NEt_3 trong NMP để kết hợp chất trung gian 228 với chất trung gian 231; tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ với TBAF; tiếp theo là phương pháp thủy phân với H_2O_2.

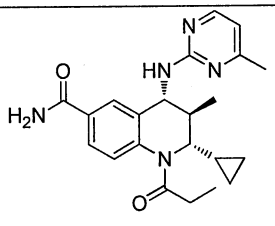
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
421	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-clo-6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		19	72	429	0,74 (2 phút Formic)

Ví dụ 422: (2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



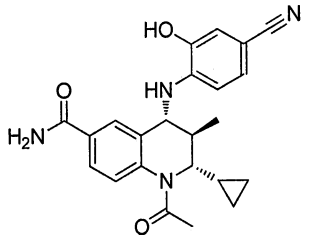
Bổ sung hydro peroxit (11,24µL, 0,128mmol) và kali cacbonat (3,55mg, 0,026mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-1-isobutyryl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 288, 5mg, 0,013mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (2ml), và phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. tiếp tục bổ sung một phần của hydro peroxit (11,24µL, 0,128mmol) và phản ứng này được khuấy trong 2 giờ. tiếp tục bổ sung hydro peroxit (100µL, 1,142mmol) và kali cacbonat (35,5mg, 0,257mmol) và phản ứng này được khuấy trong trong 30 phút nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng natri thiosulfat 10% và được chiết hai lần với DCM. Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, rửa bằng nước, được làm khô trên thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (3mg, 7,36µmol, 57%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,82 phút, $[MH]^+ = 408$.

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 422 bằng cách sử dụng propionyl clorua để axyl hóa chất trung gian 229, tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ với TBAF; tiếp theo là dùng KF, 18-crown-6 và DIPEA để kết hợp aryl halogenua thích hợp; tiếp theo là phương pháp thủy phân với H_2O_2.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
423	(2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-		9	86	394	0,73 (2 phút Formic)

	yl)amino)-1-propionyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					

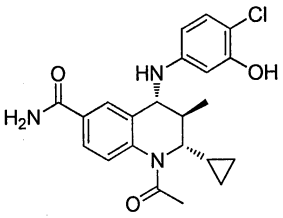
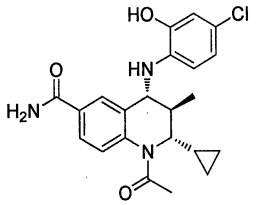
Ví dụ 424: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-hydroxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



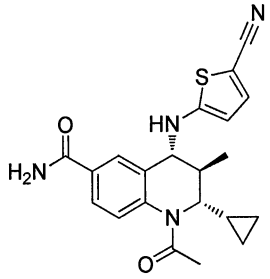
(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-((4-xyano-2-metoxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem ví dụ 390, 98mg, 0,234mmol) được tạo huyền phù trong diclometan (DCM) (2ml) và được được làm lạnh đến 0°C trong bồn nước đá. Thêm nhỏ giọt BBr_3 (1M trong DCM) (2,342ml, 2,342mmol) tạo thành huyền phù màu cam và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 1 giờ. Rót cẩn thận hỗn hợp phản ứng vào nước đá và chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được 59mg dầu thô dưới dạng chất rắn màu cam. Chất rắn này được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần chứa sản phẩm mong muốn được phân tách giữa bão hòa $NaHCO_3$ và DCM. Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (11mg, 0,027mmol, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. Phần cặn quá trình phản ứng, mà không hòa tan được trong DCM được hòa tan trong MeOH và được cô để thu được 35mg dầu thô dưới dạng chất rắn màu cam. Chất rắn này được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic) để tiếp tục thu được mẻ sản phẩm (13mg, 0,032mmol, 14%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. Hai chất rắn này được kết hợp để thu được sản phẩm cuối cùng (20mg, 0,049mmol, 21%) của chất rắn màu cam.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+ = 271$.

Các chất sau đây được điều chế bằng cách tương tự sử dụng BBr_3 để demetyl hóa lần lượt các ví dụ 363 & 365.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	[MH]+	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
425	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clo-3-hydroxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		28	44	414	0,85 (2 phút Formic)
426	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-clo-2-hydroxyphenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		11	8	414	0,91 (2 phút Formic)

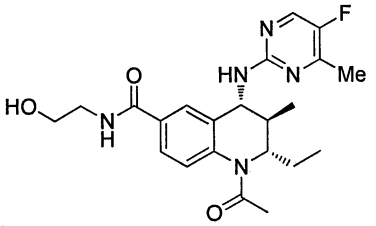
Ví dụ 427: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanothiophen-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Hỗn hợp gồm axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-xyanothiophen-2-yl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 290, 21,1mg, 0,053mmol) và HATU (24,34mg, 0,064mmol) trong DMF khan (1ml) được xử lý bằng DIPEA (0,037ml, 0,213mmol) và được khuấy trong bình kín ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Amoni clorua (8,56mg, 0,160mmol) được thêm vào và hỗn hợp này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp này được trực tiếp tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được 15mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu

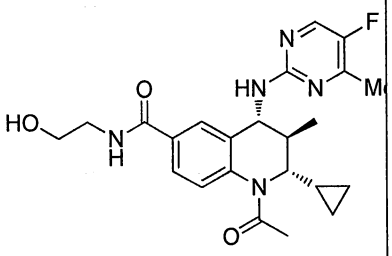
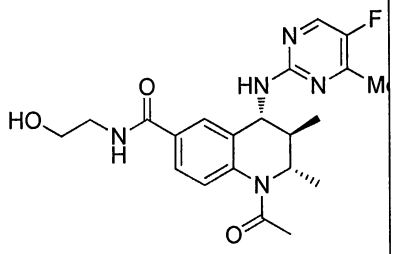
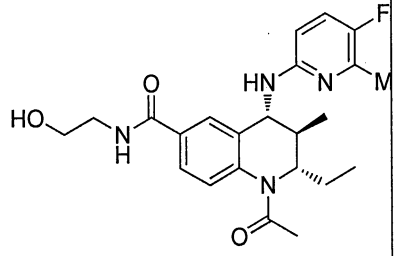
xanh. Mẫu này tiếp tục được tinh chế bằng MDAP (Formic) thành hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 24%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 395$.

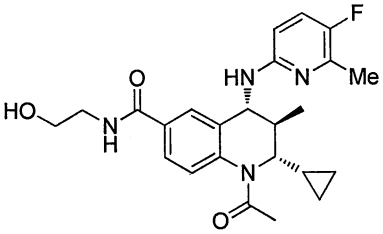
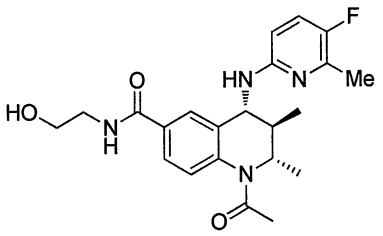
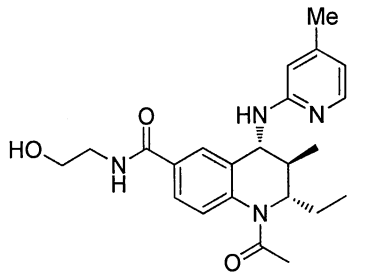
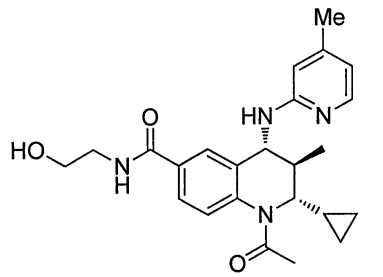
Ví dụ 428: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

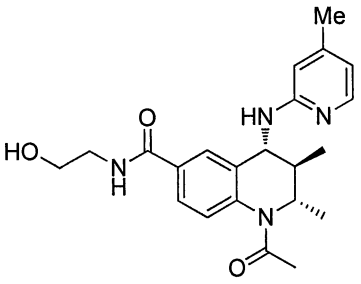
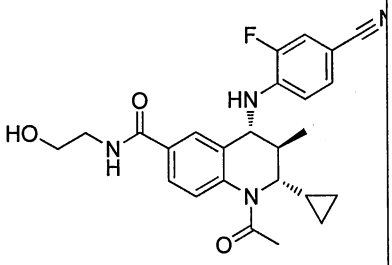


(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 300, 37mg, 0,068mmol) trong THF (3ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được được làm lạnh đến 0°C và TBAF (1 M trong THF) (0,272ml, 0,272mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy và tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (10ml) và pha chứa nước được chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25ml) và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung dịch thu được này được cô trong chân không để thu được 54mg sản phẩm thô dưới dạng dưới dạng chất rắn màu cam/ nâu. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (10g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 20 đến 13%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 44mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu cam. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (Biotage SNAP 10g, rửa giải bằng metanol DCM từ 0 đến 7%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam (24mg, 0,056mmol, 82%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,76 phút, $[MH]^+ = 430$.

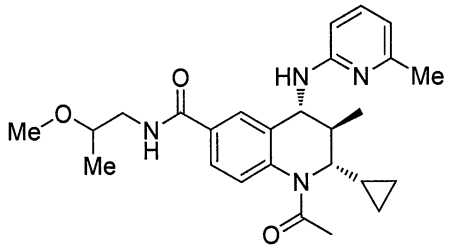
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 428 bằng cách sử dụng TBAF để loại bỏ nhóm bảo vệ các chất trung gian từ 301 đến 309.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
429	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		11	55	442	0,79 (2 phút Formic)
430	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flo-4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		12	77	416	0,71 (2 phút Formic)
431	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		66	64	429	0,63 (2 phút Formic)

432	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		16	81	441	0,67 (2 phút Formic)
433	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		21	74	415	0,58 (2 phút Formic)
434	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		13	25	411	0,54 (2 phút Formic)
435	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		29	94	423	0,57 (2 phút Formic)

436	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		30	59	397	0,49 (2 phút Formic)
437	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		13,5	47	451	0,87 (2 phút Formic)

Ví dụ 438: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(rac-2-metoxypropyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

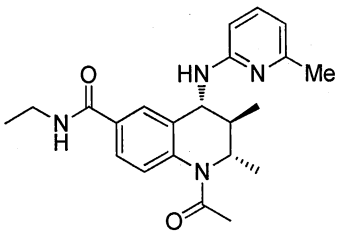


Bổ sung natri hydrua (4,23mg, 0,106mmol) vào dung dịch chứa (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 310, 42mg, 0,096mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (3ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ sau đó thêm nhỏ giọt dung dịch chứa iodometan (6,59µL, 0,106mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (1,000ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Tiếp tục bổ sung natri hydrua (4,23mg, 0,106mmol) và iodometan (6,59µL, 0,106mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 3 giờ. Phản ứng này được làm dừng bằng nước, được phân tách giữa etyl axetat (50ml) và dung dịch natri bicacbonat bão hòa (10ml) và được chiết. Lớp nước được chiết bằng etyl axetat (3x25ml). Các lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa 10ml, được

làm khô trên magie sulphat và được làm bay hơi trong chân không. Sản phẩm thô được tinh chế bằng MDAP (HpH) để thu được hỗn hợp chứa các sản phẩm mono và dimetyl hóa. Quá trình tinh chế thêm bằng MDAP (Formic) thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 0,011mmol, 12%) dưới dạng dầu trong.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 451$.

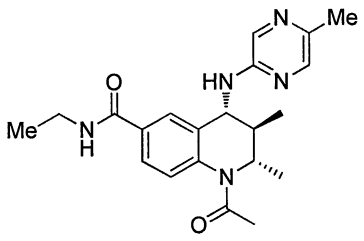
Ví dụ 439: (2S,3R,4R)-1-axetyl-N-etyl-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



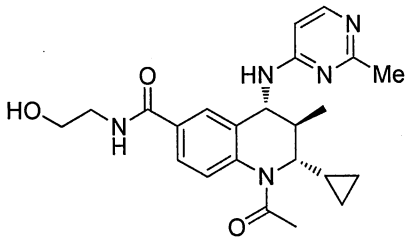
(2S,3R,4R)-1-Axetyl-4-amino-N-etyl-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 313, 85mg, 0,294mmol) được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (40,3mg, 0,044mmol), natri tert-butoxit (85mg, 0,881mmol), DavePhos (11,56mg, 0,029mmol) và 2-bromo-6-metylpyridin (76mg, 0,441mmol) và được khuấy ở 100°C trong 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (26,9mg, 0,029mmol) và natri tert-butoxit (56,5mg, 0,587mmol) và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua Celite, được rửa bằng EtOAc. Dung môi rửa giải được cô và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được chất gôm màu vàng. Chất gôm này được rửa giải qua NH_2 SPE (5g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được hợp chất nêu ở đề mục này (5mg, 0,013mmol, 4%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[MH]^+ = 381$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 439 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 313.

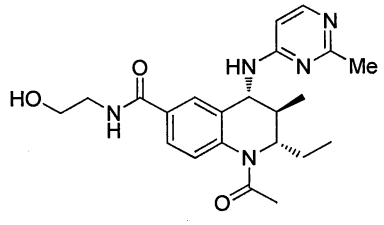
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
440	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-etyl-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		49	41	382	0,69 (2 phút Formic)

Ví dụ 441: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 315, 35mg, 0,092mmol), 2-aminoetanol (6,66µL, 0,110mmol), DIPEA (0,064ml, 0,368mmol) và HATU (42,0mg, 0,110mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 8 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (12mg, 0,028mmol, 31%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,53 phút, $[MH]^+$ = 424.

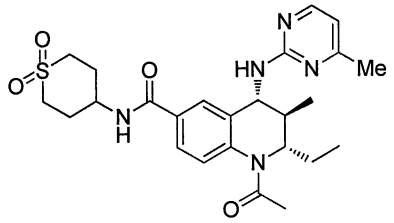
Ví dụ 442: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-2-etyl-3-metyl-4-((2-metylpyrimidin-4-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 316, 35mg, 0,067mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (3ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được được làm lạnh đến 0°C và TBAF (1M trong THF) (0,266ml, 0,266mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy và tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (10ml) và pha chứa nước được chiết bằng DCM (3x10ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25ml) và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung dịch thu được này được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (10g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 10%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 9mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm không màu. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 5mg hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn màu trắng.

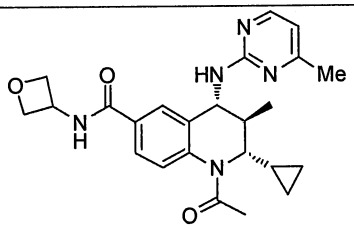
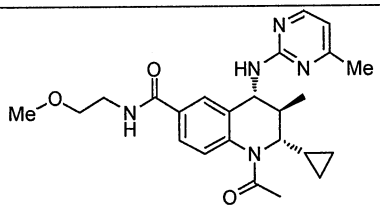
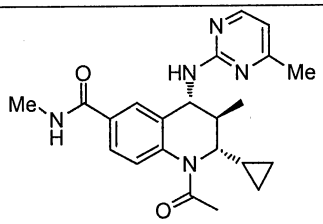
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,50 phút, $[MH]^+ = 412$.

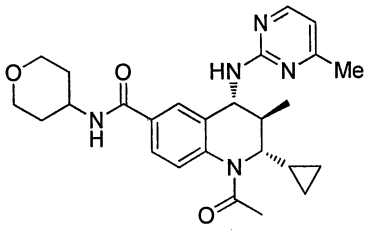
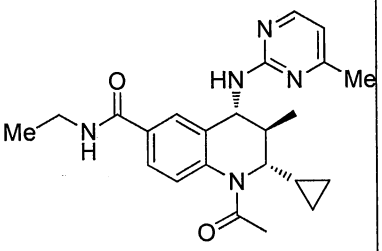
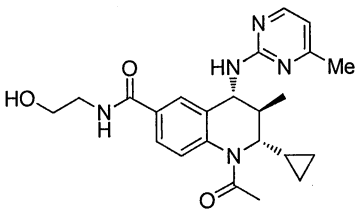
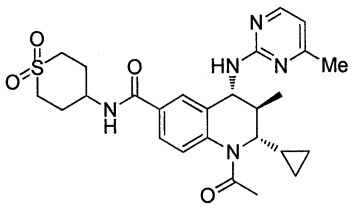
Ví dụ 443: (2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

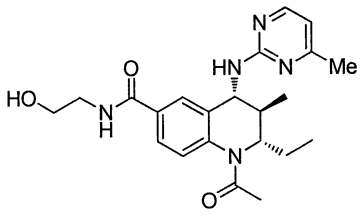
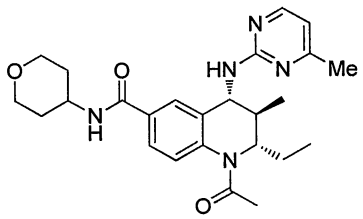
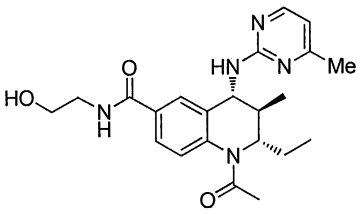
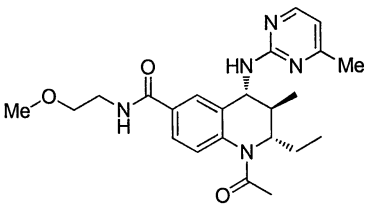


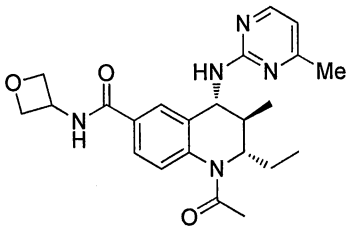
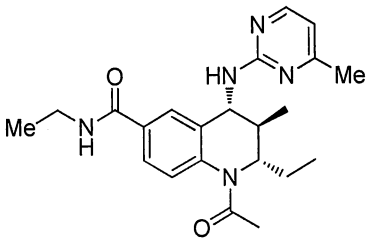
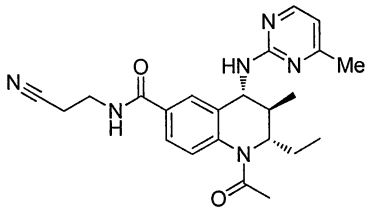
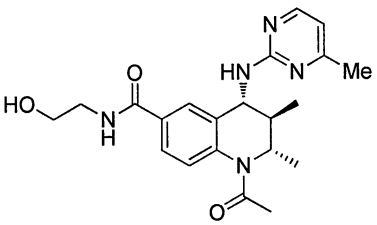
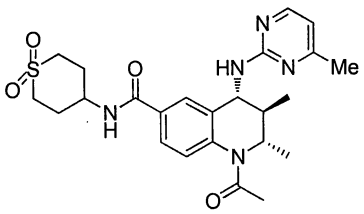
Bổ sung 4-aminotetrahydro-2H-thiopyran 1,1-dioxit (24,30mg, 0,163mmol) và DIPEA (0,095ml, 0,543mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 318, 50mg, 0,136mmol) và HATU (61,9mg, 0,163mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (0,8ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Phản ứng này được rửa giải đến 1ml với metanol và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi này cô trong chân không để thu được sản phẩm (32mg, 0,064mmol, 47%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 500$.

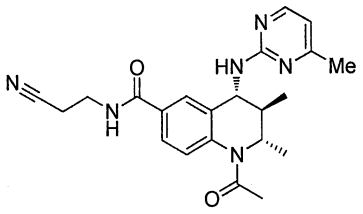
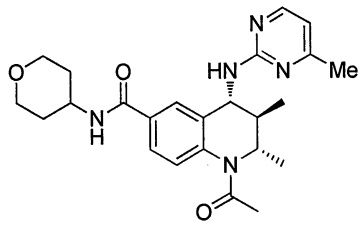
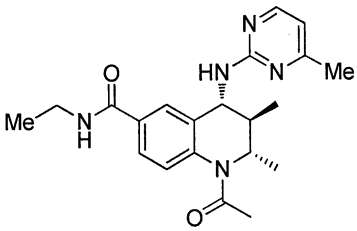
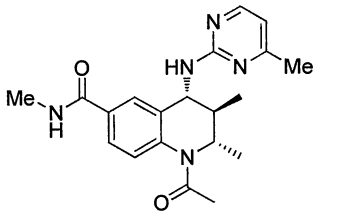
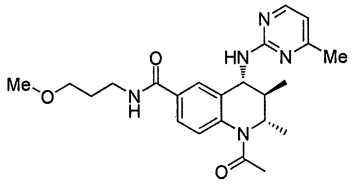
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 443 bằng cách sử dụng HATU và DIPEA để kết hợp amin thích hợp với ví dụ 357 (2-cPr) hoặc chất trung gian 318 (2-Et) hoặc 320 (2-Me).

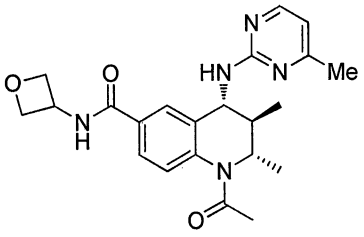
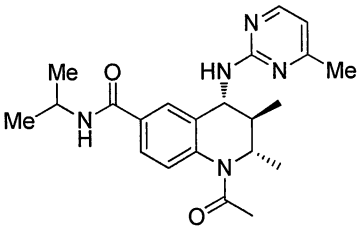
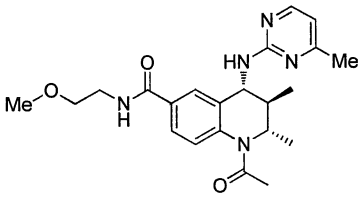
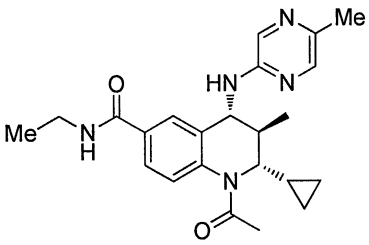
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
444	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		15	52	436	0,80 (2 phút HpH)
445	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		19	66	438	0,83 (2 phút HpH)
446	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		20	77	394	0,80 (2 phút HpH)

447	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		22	72	464	0,84 (2 phút HpH)
448	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		18	67	408	0,86 (2 phút HpH)
449	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		38	68	424	0,74 (2 phút HpH)
450	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		28	42	512	0,81 (2 phút HpH)

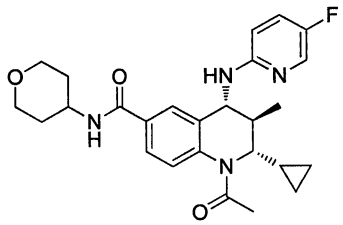
451	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		60	71	412	0,61 (2 phút Formic)
452	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		27	44	452	0,71 (2 phút Formic)
453	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		23	41	412	0,61 (2 phút Formic)
454	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		21	36	426	0,80 (2 phút HpH)

455	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		45	78	424	0,77 (2 phút HpH)
456	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2-dietyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		40	75	396	0,82 (2 phút HpH)
457	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-xyanoetyl)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		47	82	421	0,80 (2 phút HpH)
458	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		45	80	398	0,56 (2 phút Formic)
459	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-		32	47	486	0,63 (2 phút Formic)

	yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
460	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-xyanoetyl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		43	75	407	0,74 (2 phút HpH)
461	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		42	68	438	0,76 (2 phút HpH)
462	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-etyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		37	69	382	0,77 (2 phút HpH)
463	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2,3-trimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		38	73	368	0,71 (2 phút HpH)
464	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(3-metoxypropyl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-		48	80	426	0,79 (2 phút HpH)

	yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
465	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		45	78	410	0,72 (2 phút HpH)
466	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-isopropyl-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		41	74	396	0,84 (2 phút HpH)
467	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-metoxyetyl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		40	69	412	0,75 (2 phút HpH)
468	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		20	30	408	0,77 (2 phút Formic)

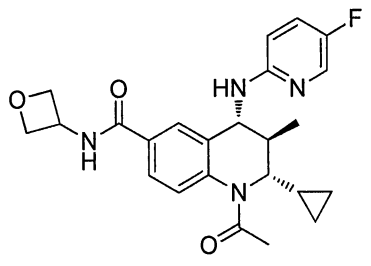
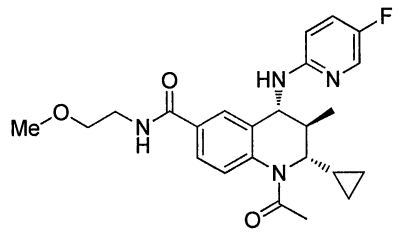
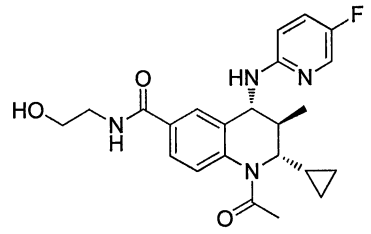
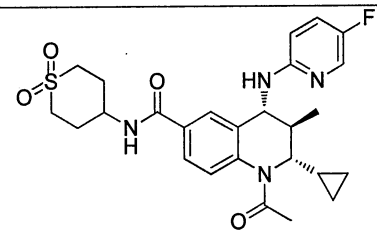
Ví dụ 469: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

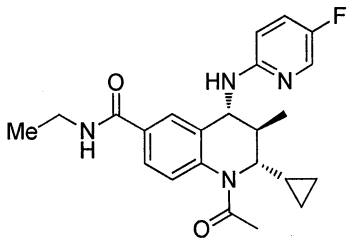
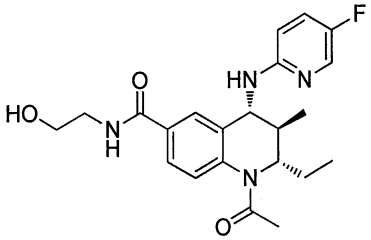
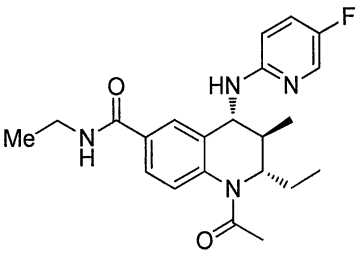
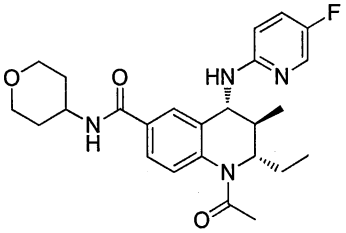


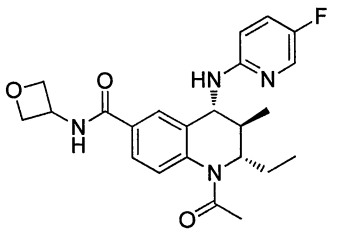
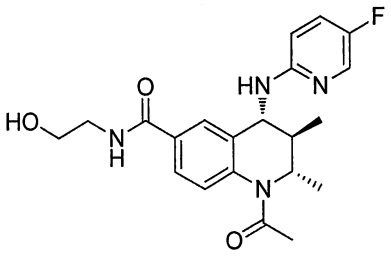
Bổ sung Tetrahydro-2H-pyran-4-amin (8,74µL, 0,084mmol), tiếp theo là DIPEA (0,049ml, 0,281mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 327, 35mg, 0,070mmol) và HATU (32,1mg, 0,084mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (17mg, 0,036mmol, 52%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Độ pH cao): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 467$.

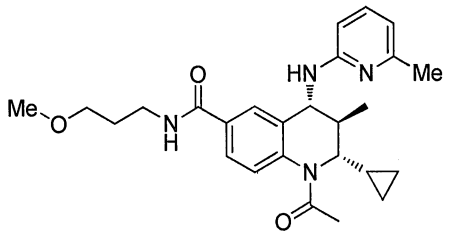
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 404 bằng cách sử dụng HATU và DIPEA để kết hợp amin thích hợp với ví dụ 327 (2-cPr) hoặc 328 (2-Et) hoặc chất trung gian 321 (2-Me).

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
470	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		22	96	439	0,87 (2 phút HpH)
471	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		15	83	441	0,91 (2 phút HpH)
472	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		8	36	425	0,82 (2 phút HpH)
473	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-4-((5-		11	41	515	0,89 (2 phút HpH)

	flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
474	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		17	79	411	0,94 (2 phút HpH)
475	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		25	27	415	0,55 (2 phút TFA)
476	(2S,3R,4R)-1-axetyl-N,2-dietyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		31	51	399	0,77 (2 phút Formic)
477	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		57	82	455	0,76 (2 phút Formic)

478	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		33	51	427	0,70 (2 phút Formic)
479	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-N-(2-hydroxyetyl)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		18	29	401	0,53 (2 phút TFA)

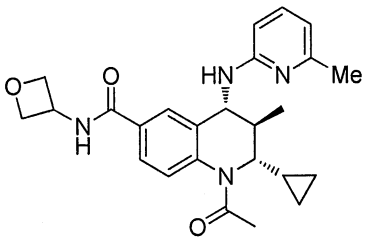
Ví dụ 480: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(3-metoxypropyl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



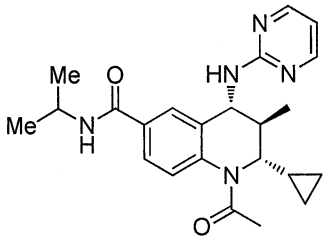
Bổ sung 3-metoxypropan-1-amin (8,32µL, 0,079mmol) và DIPEA (46µL, 0,263mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 247, 25mg, 0,066mmol) và HATU (30,1mg, 0,079mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (0,6ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (17mg, 0,038mmol, 57%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Độ pH cao): thời gian lưu = 0,97 phút, $[MH]^+ = 451$.

Ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 415 bằng cách sử dụng HATU và DIPEA để kết hợp amin thích hợp với ví dụ 247.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
481	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		26	91	435	0,57 (2 phút Formic)

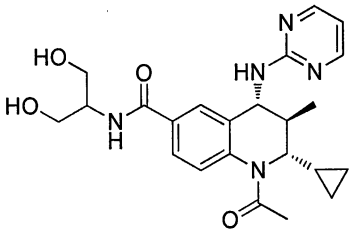
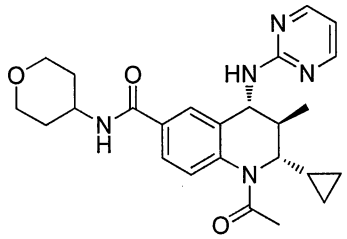
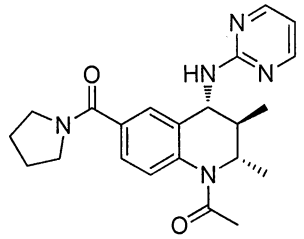
Ví dụ 482: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-isopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

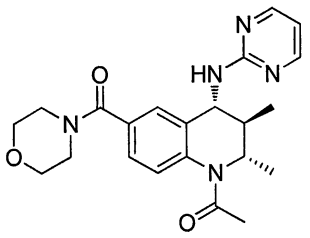
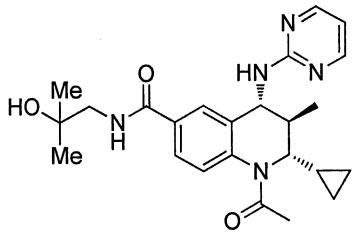
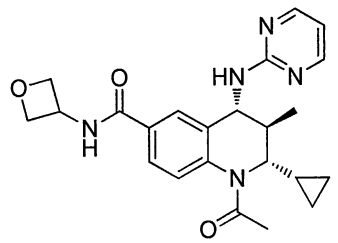
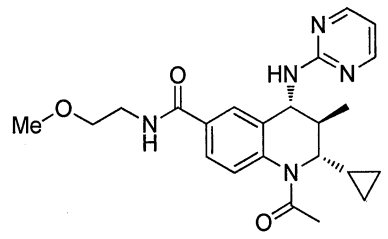


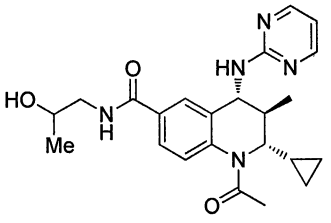
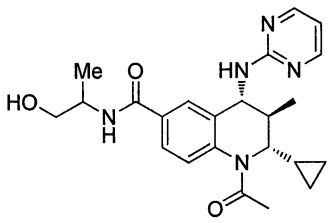
HATU (113mg, 0,298mmol), DIPEA (0,174ml, 0,993mmol) và N,N-dimetylformamit (DMF) (1,5ml) được thêm vào axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem ví dụ 336, 91mg, 0,248mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Propan-2-amin (0,064ml, 0,745mmol) được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa DCM và nước. Lớp hữu cơ được làm khô và được cô trong chân không, được hòa tan trong DCM, được cho vào cột SiO_2 loại 10g và được rửa giải bằng xyclohexan/ etyl axetat (18-75%). Các phần chính xác được cô trong chân không để thu được chất rắn màu cam chứa DMF. Chất rắn được hòa tan trong etyl axetat và được rửa bằng dung dịch chứa LiCl trong nước 10% (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô, được cô trong chân không để thu được hợp chất nêu ở đề mục này dưới dạng chất rắn dạng kem.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,80 phút, $[MH]^+$ = 408.

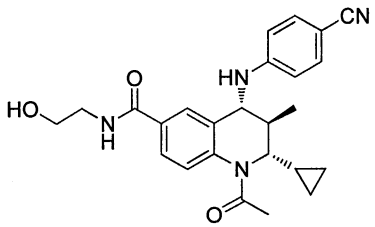
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 417 bằng cách sử dụng HATU và DIPEA để kết hợp amin thích hợp với ví dụ 336 (2-cPr) hoặc chất trung gian 323 (2-Me).

483	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		29	24	440	0,61 (2 phút Formic)
484	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		76	56	450	0,73 (2 phút Formic)
485	1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		11	19	394	0,69 (2 phút Formic)

486	1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(morpholin-4-cacbonyl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		19	32	410	0,62 (2 phút Formic)
487	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxy-2-metylpropyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		53	63	438	0,70 (2 phút Formic)
488	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		53	66	422	0,69 (2 phút Formic)
489	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-		52	64	424	0,71 (2 phút Formic)

	6-carboxamit					
490	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		70	87	424	0,66 (2 phút Formic)
491	(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(1-hydroxypropan-2-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		49	61	424	0,67 (2 phút Formic)

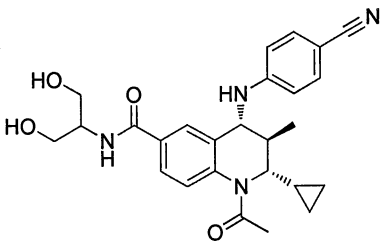
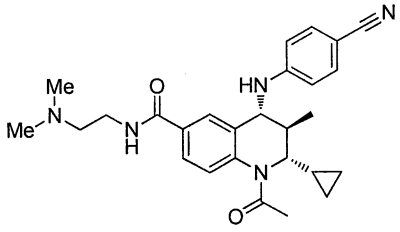
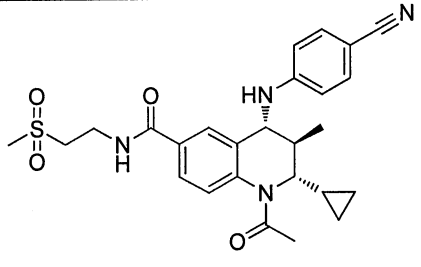
Ví dụ 492: (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

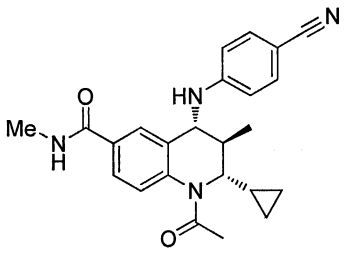
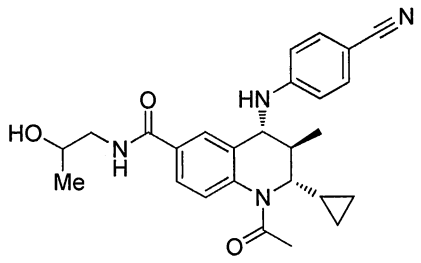
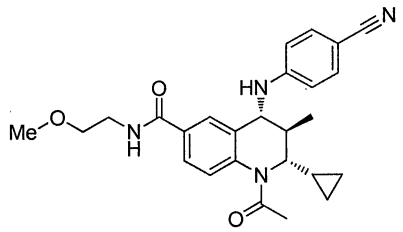


Axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 325, 60mg, 0,154mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (DMF) (2ml) và bổ sung HATU (88mg, 0,231mmol), tiếp theo là 2-aminoetanol (12mg, 0,196mmol) và DIPEA (0,09ml, 0,515mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy dưới N2 ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5ngày. Hỗn hợp phản ứng được cô để loại bỏ DMF và được phân tách giữa etyl axetat và bão hòa $NaHCO_3$ (chứa nước). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được ~153mg dầu thô màu hồng. Dầu này được tinh chế

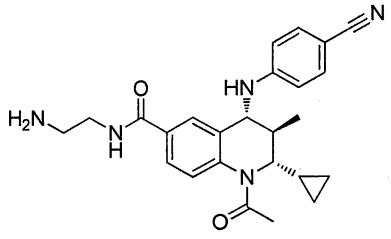
bằng sắc ký trên SiO_2 (cột loại 25g, rửa giải bằng MeOH/DCM từ 0 đến 5% qua 330ml) để thu được sản phẩm (40mg, 0,092mmol, 60%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 433$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 492 bằng cách sử dụng HATU và DIPEA để kết hợp amin thích hợp với chất trung gian 325.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
493	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(1,3-dihydroxypropan-2-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		51	61	463	0,79 (2 phút Formic)
494	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-(dimetylamino)etyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		31	38	460	0,75 (2 phút Formic)
495	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-N-(2-		65	73	495	0,87 (2 phút Formic)

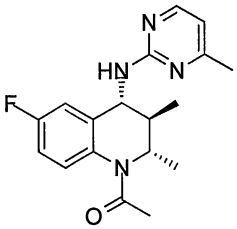
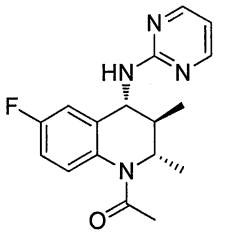
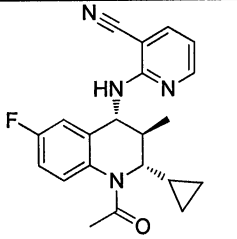
	(metylsulfonyl)etyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit					
496	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		29,5	68	403	0,89 (2 phút Formic)
497	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		30,2	63	447	0,86 (2 phút Formic)
498	(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit		24	50	447	0,92 (2 phút Formic)

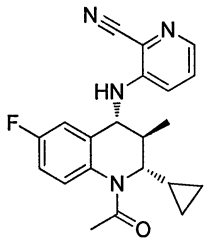
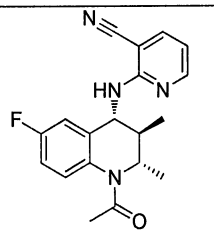
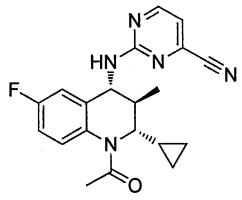
Ví dụ 499: (2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(2-aminoetyl)-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



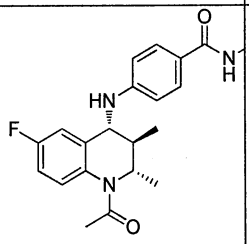
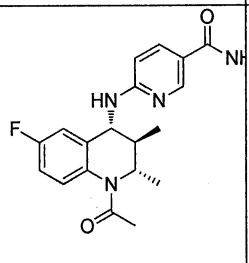
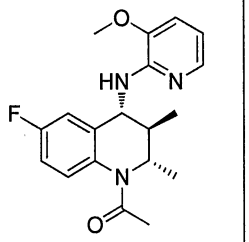
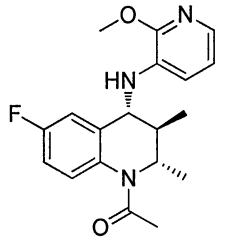
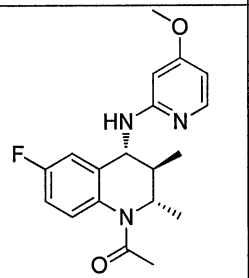
Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl (2-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamido)etyl)carbamat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 326, 123mg, 0,231mmol) trong diclometan (DCM) (5ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô và được cho vào cột SCX loại 2g (được chuẩn bị trước với MeOH) và được rửa giải bằng MeOH (30ml), tiếp theo là NH_3 2M trong MeOH (30ml). Các phần amoniac chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (71mg, 0,165mmol, 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+ = 432$.

Các ví dụ sau đây (từ 500 đến 505) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 181, bằng cách sử dụng DIPEA để kết hợp heteroaryl florua thích hợp với chất trung gian 332 (2-cPr) hoặc 329 (2-Me).

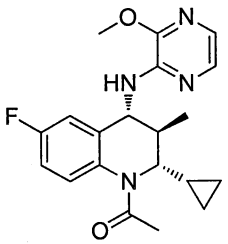
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
500	1-((2S,3R,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		14	14	329	0,79 (2 phút Formic)
501	1-((2S,3R,4R)-6-flo-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		9	10	315	0,78 (2 phút Formic)
502	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-		137	66	365	1,05 (2 phút Formic)

	yl)amino)nicotinonitril					
503	3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinonitril		32	18	365	1,01 (2 phút Formic)
504	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril		54	36	339	0,96 (2 phút Formic)
505	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrimidin-4-cacbonitril		180	64	366	1,01 (2 phút Formic)

Các ví dụ sau đây (từ 506 đến 510) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 161, bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl hoặc heteroaryl halogenua thích hợp với chất trung gian 329.

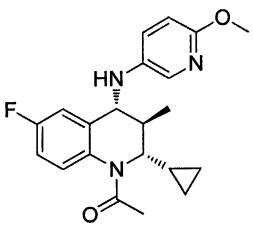
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
506	4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit		81	40	370	0,82 (2 phút Formic)
507	6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit		1	3,3	357	0,61 (2 phút Formic)
508	1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		28	96	344	0,65 (2 phút Formic)
509	1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((2-metoxypyridin-3-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		22	76	344	1,05 (2 phút Formic)
510	1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((4-metoxypyridin-2-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		62	85	344	0,62 (2 phút Formic)

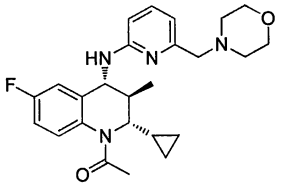
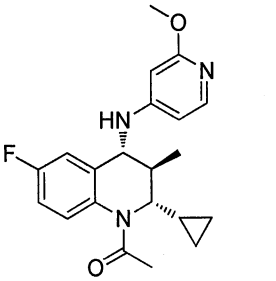
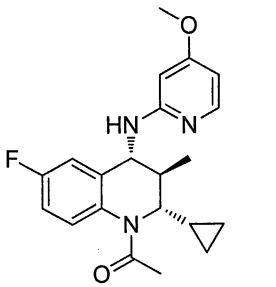
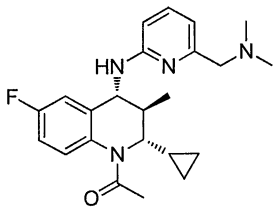
Ví dụ 511: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((3-metoxypyrazin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



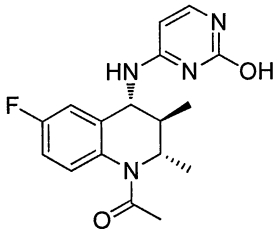
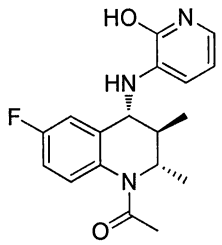
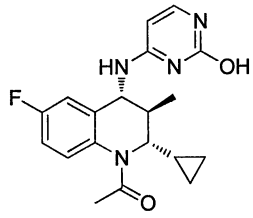
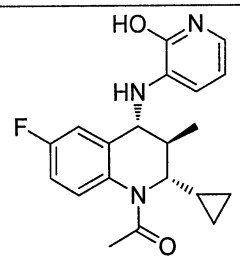
Trong lò vi sóng từ 2 đến 5ml 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 50mg, 0,191mmol) và natri tert-butoxit (73,3mg, 0,762mmol) được hấp thụ trong toluen (3ml). Các dung dịch này được khử khí bằng N_2 và các dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (17,45mg, 0,019mmol) và Q-Phos (13,58mg, 0,019mmol). 2-clo-3-metoxypyrazin (41,3mg, 0,286mmol) được thêm vào và phản ứng này được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng đến 60°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (2x15ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng 50:50 bão hòa nước. nước muối dung dịch:nước (2x30ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 155mg sản phẩm thô dưới dạng chất rắn màu cam/ đỏ. Chất rắn này được tinh chế bằng sắc ký trên cột silica gel loại 10g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 40%. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp, cô trong chân không và được làm khô dưới chân không cao để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu cam (67mg, 0,181mmol, 95%) LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,05 phút, $[MH]^+ = 371$.

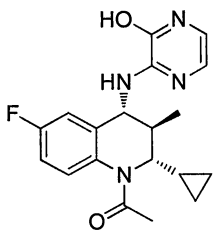
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 511 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, Q-Phos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 332.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
512	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-metoxypyridin-3-yl)amino)-3-metyl-3,4-		4	1,6	370	0,99 (2 phút Formic)

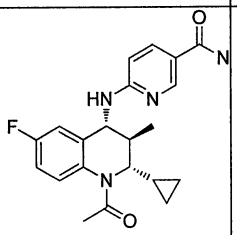
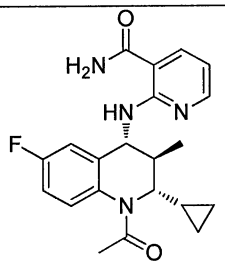
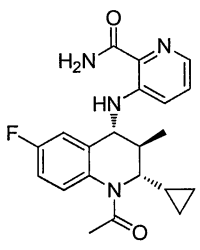
	dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon					
513	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((6-(morpholinometyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		26	48	439	0,74 (2 phút Formic)
514	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((2-metoxypyridin-4-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		15	5,8	370	0,69 (2 phút Formic)
515	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((4-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		8	3,1	370	0,70 (2 phút Formic)
516	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((6-((dimetylamino)metyl)pyridin-2-yl)amino)-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		104	63	397	0,75 (2 phút Formic)

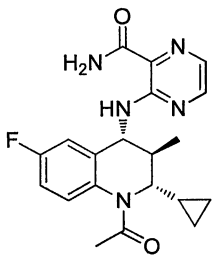
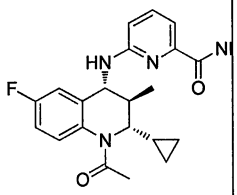
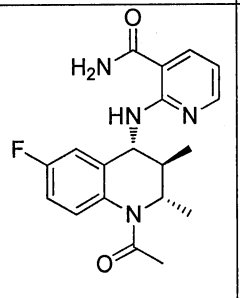
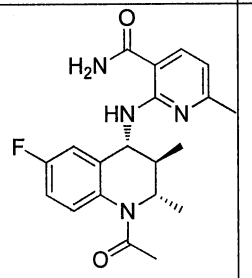
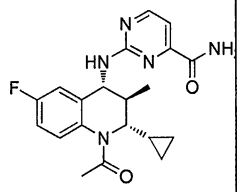
Các ví dụ sau đây (517 – 521) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 165, bằng cách sử dụng NaI và TMSCl để demetyl hóa Chất trung gian 333, 334, 335 hoặc Ví dụ 509, 511.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
517	1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((2-hydroxypyrimidin-4-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		5	52	331	0,56 (2 phút Formic)
518	1-((2S,3R,4R)-6-flo-4-((2-hydroxypyridin-3-yl)amino)-2,3-dimetyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		32	61	330	0,76 (2 phút Formic)
519	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((2-hydroxypyrimidin-4-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		1,5	5,5	357	0,66 (2 phút Formic)
520	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((2-hydroxypyridin-3-yl)amino)-3-metyl-3,4-		4,3	18	356	0,85 (2 phút Formic)

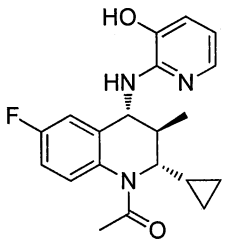
	dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon					
521	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((3-hydroxypyrazin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		50	91	357	0,75 (2 phút Formic)

Các ví dụ sau đây (522 – 529) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 320, bằng cách sử dụng H_2O_2 để thủy phân các hợp chất của các ví dụ từ 502 đến 505, 538 hoặc chất trung gian từ 337 đến 339.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
522	6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit		4,5	5	383	0,72 (2 phút Formic)
523	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit		101	78	383	0,82 (2 phút Formic)
524	3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinamit		12	41	383	1,00 (2 phút Formic)

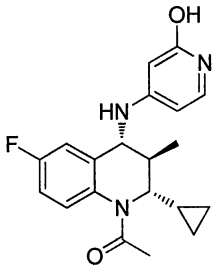
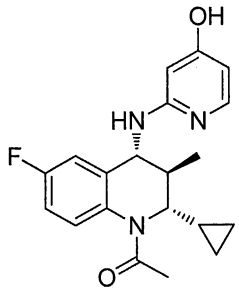
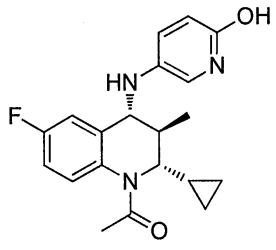
525	3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-carboxamit		15	24	384	0,95 (2 phút Formic)
526	6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)picolinamit		110	80	383	0,89 (2 phút Formic)
527	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit		33	60	357	0,83 (2 phút HpH)
528	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-flo-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-6-metylnicotinamit		13	65	371	0,93 (2 phút HpH)
529	2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrimidin-4-carboxamit		65	52	384	0,83 (2 phút Formic)

Ví dụ 530: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((3-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

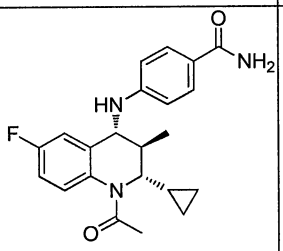
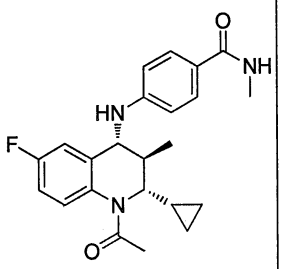
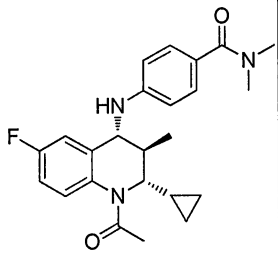
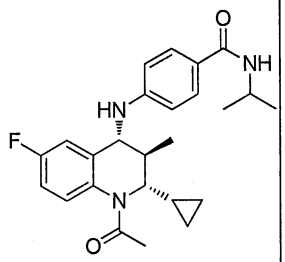


Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((3-metoxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 336, 50mg, 0,135mmol) và lithi iodua (362mg, 2,71mmol) trong NMP (2ml) được khuấy dưới bức xạ vi sóng trong bình đóng ở 200°C trong 30 phút. 1ml của remaining dung dịch còn lại sau đó được tinh chế bằng MDAP (Độ pH cao). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (4,4mg, 0,012mmol, 9%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,67 phút, $[MH]^+$ = 356.

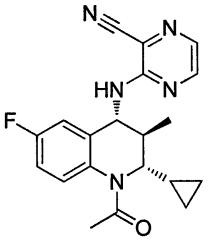
Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 530, bằng cách sử dụng LiI để demetyl hóa các ví dụ 512, 514 hoặc 515.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
531	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((2-hydroxypyridin-4-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		11	15	356	0,73 (2 phút Formic)
532	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((4-hydroxypyridin-2-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		15	21	356	0,65 (2 phút Formic)
533	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-4-((6-hydroxypyridin-3-yl)amino)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		4	8,7	356	0,77 (2 phút Formic)

Các ví dụ sau đây (534-537) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 249, bằng cách sử dụng HATU và DIPEA để kết hợp amin thích hợp với chất trung gian 341.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
534	4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzamit		23	48	382	0,88 (2 phút Formic)
535	4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit		24	49	396	0,92 (2 phút Formic)
536	4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N,N-dimetylbenzamit		31	62	410	1,00 (2 phút Formic)
537	4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-isopropylbenzamit		32	61	424	1,03 (2 phút Formic)

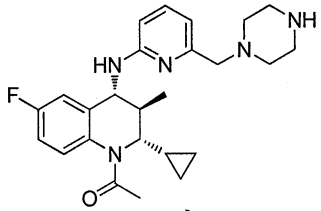
Ví dụ 538: 3-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 332, 100mg, 0,381mmol), 3-clopyrazin-2-cacbonitril (106mg, 0,762mmol) và trietylamin (0,106ml, 0,762mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (2ml) được khuấy trong bình đóng trong vi sóng ở 200°C trong 1,5 giờ. Dung dịch này được rửa giải bằng etyl axetat (4ml) và rửa bằng nước (3x4ml). Lớp hữu cơ được cô trong chân không để thu được 270mg chất thô. Chất này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (3x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần từ lần chạy đầu tiên được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (22mg, 0,060mmol, 16%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 1,02 phút, $[MH]^+ = 366$.

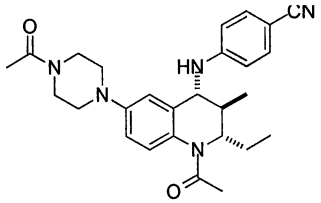
Ví dụ 539: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-4-((6-(piperazin-1-ylmetyl)pyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Trong bình cầu 50ml, HCl 4M trong 1,4-dioxan (1,07ml, 4,28mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy chứa tert-butyl 4-((6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-flo-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2-yl)metyl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 342, 76,7mg, 0,143mmol) trong 1,4-dioxan (3ml). Dung dịch thu được này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 95,8mg chất gôm màu vàng. Chất gôm thô thu được này được hòa tan trong MeOH và được cho vào trên cột SCX loại 5g, được rửa bằng metanol (3 thể tích cột) và được xối với $MeOH/NH_3$ (2M) (3 thể tích cột). Các phần amoniac thích hợp được kết hợp và các chất dễ bay hơi được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 61,9mg chất gôm màu vàng. Chất gôm này được tinh chế bằng MDAP (Formic) để thu được sản phẩm mong muốn (40,7mg, 0,093mmol, 65%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+ = 438$.

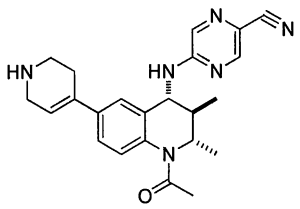
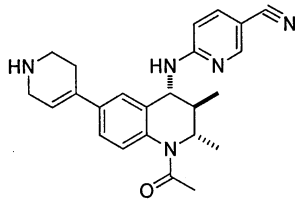
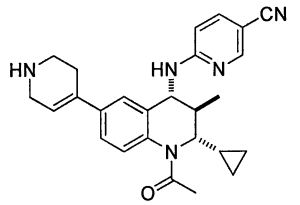
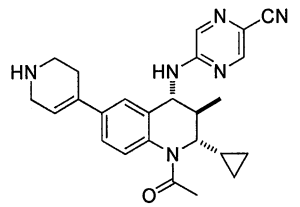
Ví dụ 540: rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-(4-axetylpiperazin-1-yl)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril



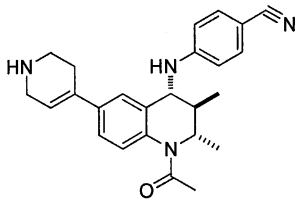
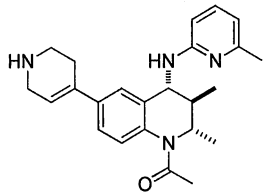
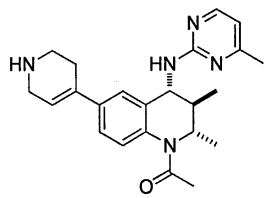
Bổ sung dung dịch chứa rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril (về phương pháp điều chế xem ví dụ 219, 10,1mg, 0,019mmol) trong diclometan (DCM) (1ml), tiếp theo là N,N-diisopropyletylamin (0,034ml, 0,194mmol) và axetyl clorua (6,88µL, 0,097mmol) vào bình được làm khô trong môi trường nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan và được rửa bằng HCl 2M dung dịch (2 x 20ml) và dung dịch natri hydro cacbonat bão hòa (20ml). Lớp hữu cơ đi qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được sản phẩm rắn trong suốt màu vàng(7,8mg, 0,016mmol, 83%).

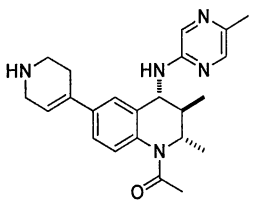
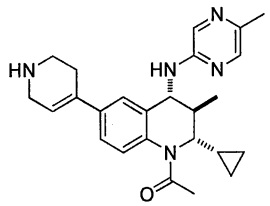
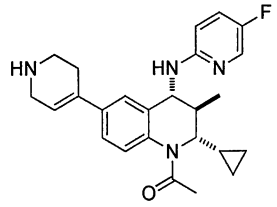
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,89 phút, $[MH]^+ = 460$.

Các ví dụ sau đây (từ 541 đến 544) được điều chế theo phương pháp giống với chất trung gian 358 bằng cách sử dụng KF, 18-crown-6 và DIPEA để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 81 hoặc 357; tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ với TFA như được mô tả cho ví dụ 87.

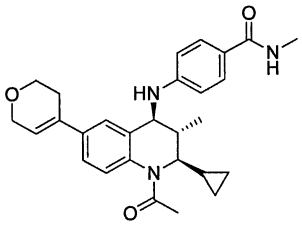
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
541	rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril		10	53	403	0,63 (2 phút Formic)
542	rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril		7	48	402	0,64 (2 phút Formic)
543	rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril		54	42	428	0,71 (2 phút Formic)
544	rac-5-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyrazin-2-cacbonitril		69	53	429	0,68 (2 phút Formic)

Các ví dụ sau đây (từ 545 đến 550) được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 81 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 81 hoặc 357; tiếp theo là loại bỏ nhóm bảo vệ với TFA như được mô tả cho ví dụ 87.

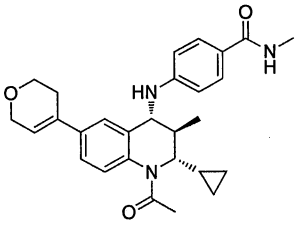
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
545	rac-4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzonitril		5	44	401	0,72 (2 phút Formic)
546	rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		14	90	391	0,90 (2 phút HpH)
547	rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-		5	52	392	0,79 (2 phút HpH)

	dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon					
548	rac-1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanoncarboxamit		6	48	392	0,77 (2 phút HpH)
549	rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		50	40	418	0,66 (2 phút Formic)
550	rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-3-metyl-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		59	46	421	0,68 (2 phút Formic)

Các ví dụ 551a & 551b: 4-(((2R,3S,4S)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit (551a) & 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit (551b)



551a



551b

rac-4-(((2S,3R,4R)-1-Axetyl-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)-N-metylbenzamit (về phương pháp điều chế xem ví dụ 178, 90, ~40mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 20mm rửa giải bằng etanol 50% trong heptan 50% ở tốc độ dòng chảy 17,5 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 9 và 13 phút. Các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 16 và 20 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (19,5mg) và chất đồng phân đối ảnh B (22,4mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

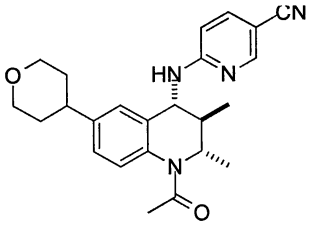
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 551a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 50% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 8,9 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 551b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 10% trong heptan (cộng với isopropylamin 0,2%) ở 1 ml/phút – Rt = 13,0 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

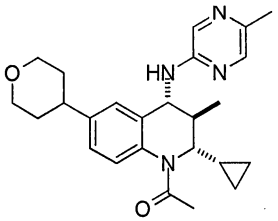
Ví dụ 552: rac-6-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinonitril



rac-1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 152, 37,5mg, 0,124mmol), và DIPEA (0,065ml, 0,372mmol) được thêm vào lò vi sóng 6-flonicotinonitril (30,3mg, 0,248mmol), và phản ứng này được gia nhiệt đến 200°C trong lò phản ứng vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải đến 2ml với metanol và được tinh chế trong 2 mẻ bằng MDAP (Formic). Các phần sạch từ cả hai lần chạy được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được 21mg sản phẩm dưới dạng chất rắn màu vàng. Chất rắn này được hòa tan trong metanol và chạy qua đã được làm cân bằng từ trước cột -NH_2 (5g) theo thứ tự để tạo thành bazơ tự do. Metanol được làm bay hơi trong chân không để thu được 17mg sản phẩm.

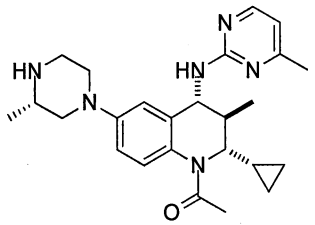
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+$ = 405.

Ví dụ 553: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-6-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-((5-metylpyrazin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 179, 46mg, 0,110mmol) được hấp thụ trong etanol (5ml) và phản ứng này được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 25°C, 1 thìa, tốc độ dòng chảy 1ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Phản ứng này được cô và được làm khô để thu được sản phẩm. Sản phẩm này tiếp tục được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Phần thích hợp được cô để thu được sản phẩm (5mg, 0,012mmol, 11%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,92 phút, $[MH]^+$ = 421.

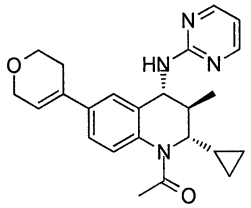
Ví dụ 554: 1-((rac-2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-((S)-3-metylpiperazin-1-yl)-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung axit trifloaxetic (0,25ml, 3,24mmol) vào dung dịch được khuấy chứa (S)-tert-butyl 4-((rac-2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-2-metylpiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 343, 18mg, 0,034mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) trong môi trường nitơ. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX SPE loại 1g, mà đã được làm cân bằng trước đó với metanol. Cột này đầu tiền được rửa giải bằng metanol thành một phần, và sau đó sản phẩm được rửa giải thành một phần riêng với NH_3 2M trong metanol. Phần thích hợp được cô trong chân không để thu được sản phẩm. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (1,5mg).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 435$.

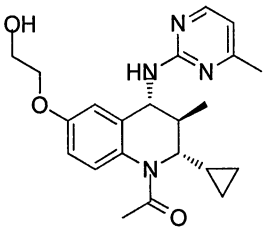
Ví dụ 555: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Lò vi sóng từ 0,5 đến 2ml được trút và làm đầy lại với nitơ. 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(3,6-dihydro-2H-pyran-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 345, 95mg, 0,291mmol) trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (1,6ml) sau đó được thêm vào. Thêm vào đó 2-flopyrimidin (57,1mg, 0,582mmol), và DIPEA (0,152ml, 0,873mmol) và dung dịch thu được sau đó được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng đến 150°C trong 30 phút, sau đó 45 phút, sau đó 30 phút và cuối cùng 30 phút ở 170°C. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua sợi bông cắm trực tiếp vào hai Lò LCMS và sau đó được tinh chế bằng 2xMDAP (Formic). Không phải tất cả của mẫu thô được bơm bằng bình nên hai tiếp tục chạy MDAPs (Formic). Tất cả của các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn tinh thể trắng nhờ (57mg, 0,141mmol, 48%).

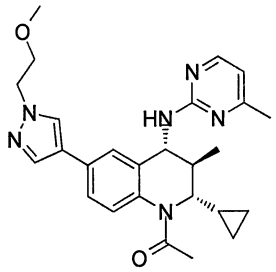
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,91 phút, $[MH]^+ = 405$.

Ví dụ 556: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(2-hydroxyetoxy)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-6-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etoxy)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 348, 43mg, 0,084mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (9ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được được làm lạnh đến 0°C và TBAF (1M trong THF) (0,337ml, 0,337mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy và tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng trong 60 phút. Dung dịch phản ứng được rót vào nước (10ml) và pha chứa nước được chiết bằng DCM (3 x 10ml). Các phần chiết hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (25ml) và được làm khô qua thủy tinh kị nước. Dung dịch thu được này được cô trong chân không để thu được 53mg sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu cam. Mẫu này được hòa tan trong 1:1 DMSO:metanol (1,5ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm (12mg, 0,030mmol, 36%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,74 phút, $[MH]^+ = 397$.

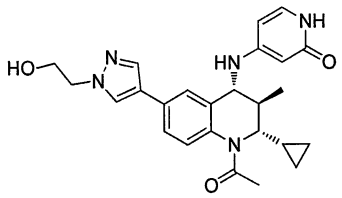
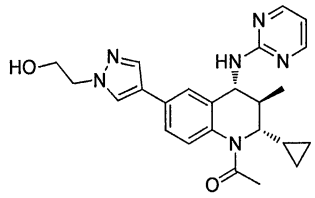
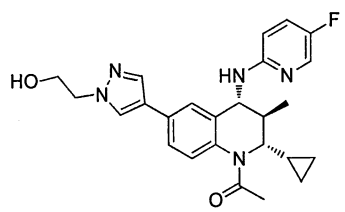
Ví dụ 557: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

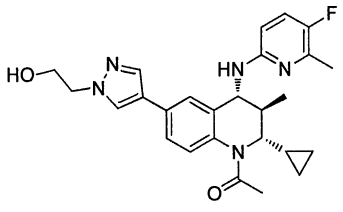
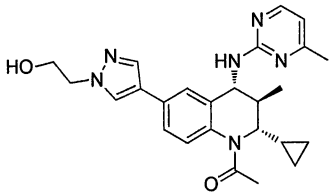
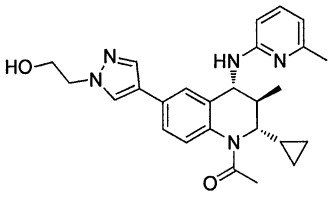


2-clo-4-metylpyrimidin (200mg, 1,556mmol), 18-crown-6 (586mg, 1,556mmol) và kali florua (108mg, 1,867mmol) được tạo huyền phù trong N-metyl-2-pyrolidon (NMP) (5ml) và được bức xạ trong lò vi sóng ở 200°C trong 1 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-(1-(2-metoxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 350, 85mg, 0,231mmol) và DIPEA (0,136ml, 0,778mmol) và được bức xạ trong lò vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Phản ứng này được phân tách giữa nước LiCl 10% và EtOAc, lớp hữu cơ được làm khô bằng cách sử dụng thủy tinh kị nước và được cô thành chất gôm, chất gôm này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Phần thích hợp được cô

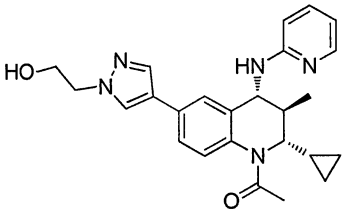
và được rửa giải qua NH_2 SPE (1g) với MeOH, dung môi rửa giải được cô và được làm khô để thu được sản phẩm (5mg, 10,86µmol, 1%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,83 phút, $[MH]^+ = 461$.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 557 bằng cách sử dụng $Pd_2(dba)_3$, DavePhos và NaOtBu để kết hợp aryl halogenua thích hợp với chất trung gian 352.

Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
558	4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)pyridin-2(1H)-on		4	6	448	0,65 (2 phút HpH)
559	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		55	64	433	0,72 (2 phút Formic)
560	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flopyridin-2-yl)amino)-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-		5	8	450	0,77 (2 phút Formic)

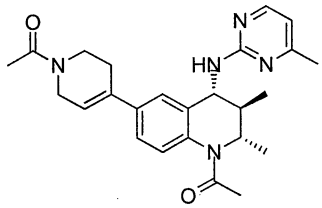
	metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon					
561	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-4-((5-flo-6-metylpyridin-2-yl)amino)-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		6	8	464	0,78 (2 phút Formic)
562	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		25	45	447	0,73 (2 phút Formic)
563	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		8	8	446	0,65 (2 phút Formic)

Ví dụ 564: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1H-pyrazol-4-yl)-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-6-(1-(2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)etyl)-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyridin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 355, 70mg, 0,128mmol) trong tetrahydrofuran (THF) (3ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được được làm lạnh đến 0°C và TBAF (1M trong THF) (0,513ml, 0,513mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy và tăng nhiệt độ đến nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng nước (10ml) và DCM (10ml). Lớp hữu cơ được phân tách và lớp nước được chiết thêm bằng DCM (3x10ml). Các lớp chiết hữu cơ kết hợp được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được ~79mg phần cặn thô màu hồng. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (cột loại 25g, rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 10% qua 330ml, tiếp theo là metanol/DCM từ 10 đến 20% qua 170ml) để thu được sản phẩm (46mg, 0,107mmol, 83%) dưới dạng dầu không màu. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+ = 432$.

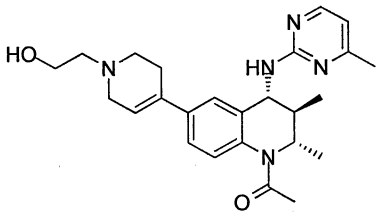
Ví dụ 565: 1-((2S,3R,4R)-6-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Mẫu 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 359, 22,3mg, 0,046mmol) được hòa tan trong diclometan (DCM) (1ml) và để trong bình được làm khô trong môi trường nitơ. Thêm vào đó N,N-diisopropyletylamin (0,080ml, 0,456mmol), tiếp theo là axetyl clorua (0,016ml, 0,228mmol). Hỗn hợp này được khuấy trong 90 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng diclometan, và được rửa bằng nước HCl 2M (2 x 20ml), tiếp theo là dung dịch nước natri hydro cacbonat (2 x 20ml) bão hòa. Lớp hữu cơ sau đó được đi qua thủy tinh kị nước, được thu gom và được cô trong chân không. Phần cặn thô được hòa tan trong

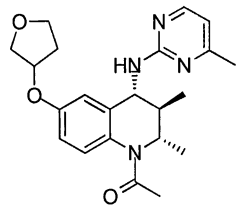
MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (4,8mg, 9,96µmol, 22%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+$ = 434.

Ví dụ 566: 1-((2S,3R,4R)-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bình được làm khô trong môi trường nitơ được nạp mẫu 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 359, 34,2mg, 0,087mmol), mà sau đó được hòa tan trong diclometan (DCM) (1ml). Bổ sung 2-bromoetanol (0,015ml, 0,218mmol) vào dung dịch được khuấy này và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không, được hấp thụ trong diclometan và được cho vào cột nhanh silica loại 10g, và được rửa giải bằng sắc ký nhanh silica gel, rửa giải trong NH_3/MeOH từ 6% đến 10% 2M trong diclometan. Các phần tinh khiết nhất được kết hợp và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu vàng nhạt (11,1mg, 0,024mmol, 28%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,57 phút, $[MH]^+$ = 436.

Ví dụ 567: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

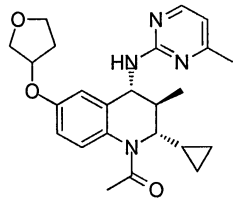


Bổ sung 2-clo-4-metylpyrimidin (127mg, 0,986mmol), kali florua (86mg, 1,478mmol) và 18-crown-6 (130mg, 0,493mmol), tiếp theo là dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2,3-dimetyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 363, 100mg, 0,329mmol) và DIPEA (0,287ml, 1,643mmol) trong dimetyl sulfoxit (DMSO) (5ml) vào lò vi sóng từ 10ml đến 20ml. Bình phản ứng được bịt kín và được gia nhiệt đến 160°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa dietyl ete (25ml) và nước (25ml). Các lớp được tách và

lớp nước này được chiết bằng dietyl ete (2 x 25ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 189mg sản phẩm thô dưới dạng dầu màu cam. Dầu này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (10g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 50 đến 100%. Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 46mg sản phẩm mong muốn (46mg, 0,116mmol, 35%) dưới dạng chất rắn màu vàng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 397$.

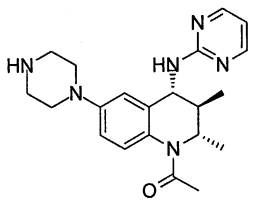
Ví dụ 568: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-rac-6-((tetrahydrofuran-3-yl)oxy)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 366, 184mg, 0,557mmol), 2-bromo-4-metylpyrimidin (193mg, 1,114mmol) và natri tert-butoxit (268mg, 2,78mmol) trong 1,4-dioxan (10ml) được thêm vào bình phản ứng. Dung dịch này được xử lý bằng $Pd_2(dba)_3$ (76mg, 0,084mmol) và DavePhos (43,8mg, 0,111mmol) và được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Thêm 2-bromo-4-metylpyrimidin (150mg, 0,867mmol), DavePhose (43mg, 0,109mmol), và $Pd_2(dba)_3$ (78mg, 0,085mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. $Pd_2(dba)_3$ (670mg, 0,732mmol) và DavePhos (40mg, 0,102mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy ở 100°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua celite và celite này được rửa bằng etyl axetat (15ml). Dịch lọc kết hợp được rửa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ (2x25ml) và các lớp được phân tách. Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được cô trong chân không để thu được 592mg sản phẩm thô dưới dạng chất gôm màu nâu. Chất gôm này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g, rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100%). Các phần chứa sản phẩm được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 90mg sản phẩm dưới dạng chất gôm màu nâu. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (1ml) và (47mg, 0,111mmol, 20%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.

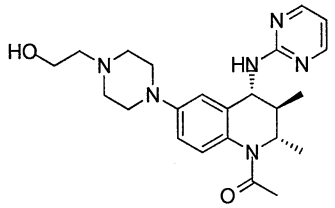
LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,95 phút, $[MH]^+ = 423$.

Ví dụ 569: 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon, hydroclorua



Bổ sung TFA (300µL, 3,89mmol) vào vật chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 367, 119mg, 0,248mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu này được hòa tan trong metanol và được cho vào cột SCX (5g). Dầu này được rửa giải bằng metanol (3 thể tích cột) và sản phẩm được rửa giải như bazơ tự do với amoniac 2M trong metanol. Dịch lọc từ các phần amoniac được cô trong chân không để mang lại dầu màu vàng. Dầu này được hấp thụ trong DMSO/MeOH (1:1, 1,8ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Các phần được kết hợp với nhau và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng thủy tinh màu vàng nhạt (75mg, 0,197mmol, 80%). 45mg mẫu được sử dụng phản ứng hóa học sau. 30mg khác được hấp thụ trong diclometan (DCM) (1,0ml) trong lọ. HCl (1M trong Et_2O) (79µL, 0,079mmol) được thêm vào và mẫu này được nghiền bằng sóng âm trong 2 phút được để trong 15 phút trước khi các dung môi được loại bỏ dưới dòng khí nitơ và mẫu này tiếp tục được làm khô trong chân không để thu được muối HCl mong muốn (35,2mg, 0,084mmol, 34%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,53 phút, $[MH]^+ = 381$.

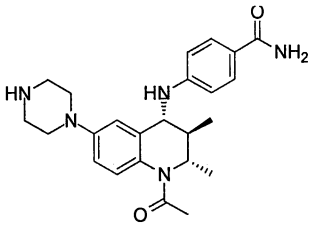
Ví dụ 570: 1-((2S,3R,4R)-6-(4-(2-hydroxyetyl)piperazin-1-yl)-2,3-dimetyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bình được làm khô trong môi trường nitơ được nạp mẫu 1-((2S,3R,4R)-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 569, 20mg, 0,053mmol), mà sau đó được hòa tan trong diclometan (DCM) (2ml). Bổ sung 2-bromoetanol (0,019ml, 0,263mmol) vào dung dịch đang được khuấy, và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 72 giờ. Thêm 2-bromoetanol (0,019ml, 0,263mmol) được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong

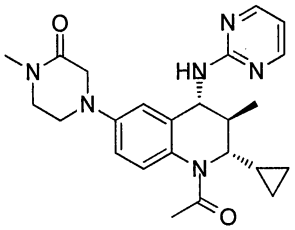
5 giờ nữa. Trietylamin (0,073ml, 0,526mmol) được thêm vào (dung dịch chuyển sang màu vàng) và phản ứng này được khuấy trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho trực tiếp vào cột nhanh silica loại 10g, và được rửa giải bằng sắc ký nhanh silica gel, rửa giải trong (20% (2M NH_3/MeOH) trong diclometan) từ 0% đến 50% trong DCM. Các phần thích hợp được thu gom và được kết hợp để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (42mg). Chất rắn này được hấp thụ trong MeOH/DMSO 1:1 (0,9ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu không màu (14,7mg, 0,035mmol, 66%).
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,52 phút, $[MH]^+$ = 425.

Ví dụ 571: 4-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-2,3-dimetyl-6-(piperazin-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)benzamit



tert-Butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-carbamoylphenyl)amino)-2,3-dimetyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 370, 52mg, 0,100mmol) được hấp thụ trong DCM (5ml). Axit trifloaxetic (0,1ml, 1,298mmol) được thêm vào, và phản ứng này được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Tiếp tục bổ sung axit trifloaxetic (0,1ml, 1,298mmol) và phản ứng này được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Dung dịch phản ứng được cô trong chân không sau đó hấp thụ lại trong DCM (5ml) và được cô trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu. Dầu này được hấp thụ lại trong metanol và được tinh chế bằng axit sulphonic SPE (SCX) 5g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi metanol, amoniac 2M/metanol. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được 35mg sản phẩm mong muốn dưới dạng chất rắn màu trắng nhờ.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+$ = 422.

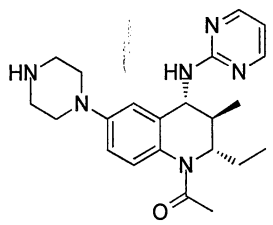
Ví dụ 572: 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-1-metylpiperazin-2-on



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 371, 165mg, 0,411mmol), 1-metylpiperazin-2-on, hydroclorua (124mg, 0,822mmol), DavePhos (16,18mg, 0,041mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,83mg, 0,021mmol) và natri tert-butoxit (158mg, 1,645mmol) trong 1,4-dioxan (5ml) được khuấy trong môi trường nitơ ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và hỗn hợp còn lại được hòa tan trong 1,4-dioxan (5ml). 1-metylpiperazin-2-on, hydroclorua (124mg, 0,822mmol), DavePhos (16,18mg, 0,041mmol), $Pd_2(dba)_3$ (18,83mg, 0,021mmol) và natri tert-butoxit (158mg, 1,645mmol) được thêm vào và phản ứng này được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 90°C trong 16 giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được lọc qua celite và được rửa bằng etyl axetat. Dung môi được làm bay hơi trong chân không và phần thô được hòa tan lại trong DCM. Dung dịch này được đưa vào cột silica loại 50g và được tinh chế qua gradien etyl axetat từ 0 đến 50% trong xyclohexan trên 12 thể tích cột. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô trong chân không để thu được sản phẩm (34mg, 0,078mmol, 19%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,72 phút, $[MH]^+ = 435$.

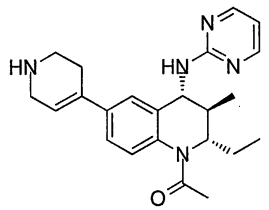
Ví dụ 573: 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 376, 51mg, 0,103mmol) trong diclometan (DCM) (4ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được cô và được cho vào cột SCX loại 2g (được

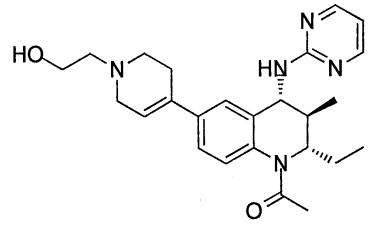
chuẩn bị trước với MeOH) và được rửa giải bằng MeOH (30ml), tiếp theo là NH_3 2M trong MeOH (30ml). Các phần amoniac được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (39mg, 0,099mmol, 96%) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+ = 395$.

Ví dụ 574: 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung TFA (1ml, 12,98mmol) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 377, 346mg, 0,704mmol) trong diclometan (DCM) (4ml) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng chuyển sang màu nâu tối khi bổ sung TFA. Hỗn hợp phản ứng được cô và được cho vào cột SCX loại 2g (được chuẩn bị trước với MeOH) và được rửa giải bằng MeOH (30ml), tiếp theo làNH_3 2M trong MeOH (30ml). Các phần amoniac chứa sản phẩm được kết hợp và được cô để thu được sản phẩm (219mg, 0,559mmol, 79%) dưới dạng chất rắn dạng bọt màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 392$.

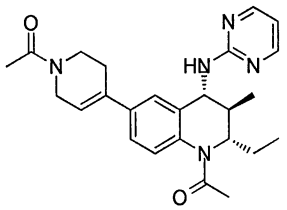
Ví dụ 575: 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Thêm nhỏ giọt 2-bromoetanol (0,036ml, 0,506mmol) vào dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 574, 66mg, 0,169mmol) trong diclometan (DCM) (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô để thu được ~150mg phần thô phần cặn màu vàng. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (10g) rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 20% qua 120ml thành sản phẩm (31mg, 0,071mmol, 42%

hiệu suất) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,59 phút, $[MH]^+ = 436$.

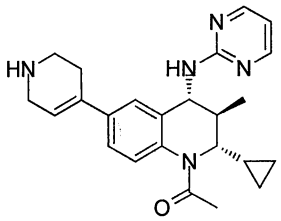
Ví dụ 576: 1-((2S,3R,4R)-6-(1-axetyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bổ sung DIPEA (0,027ml, 0,153mmol), tiếp theo là axetyl clorua (6,54µL, 0,092mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) vào dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 574, 30mg, 0,077mmol) trong diclometan (DCM) (2ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong môi trường nitơ ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng DCM và H_2O. nước HCl 2M được thêm vào và lớp hữu cơ được phân tách. Lớp hữu cơ sau đó được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ bão hòa được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được 45mg phần cặn thô. Phần cặn này được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phần chứa sản phẩm được phân tách giữa bão hòa $NaHCO_3$ dung dịch (10ml) và DCM (30ml). Lớp hữu cơ được phân tách, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được sản phẩm (18mg, 0,042mmol, 54%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,78 phút, $[MH]^+ = 434$.

Ví dụ 577: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon

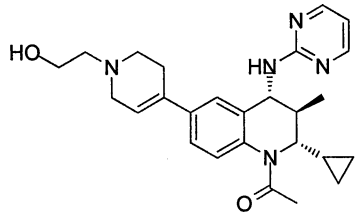


Bình trong môi trường nitơ được nạp mẫu tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-5,6-dihydropyridin-1(2H)-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 378, 295,2mg, 0,586mmol). Chất này được hòa tan trong diclometan (DCM) (12ml), và bổ sung axit trifloaxetic (3ml, 38,9mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong ~ 20 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không.

Phần cặn được hấp thụ trong metanol và được cho vào cột SCX-2 SPE loại 10g, mà đã được làm ướt từ trước với metanol. Cột này được rửa bằng 2 thể tích cột chứa metanol, và sản phẩm sau đó được rửa giải trong 2 thể tích cột chứa metanolic amoniac 2M. Các phần này được phân tích bằng TLC, và các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được thủy tinh màu vàng trong suốt (179,4mg, 0,422mmol, 72%).

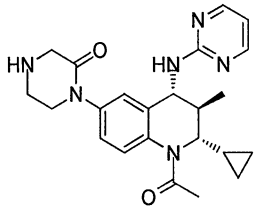
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 404$.

Ví dụ 578: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1-(2-hydroxyetyl)-1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



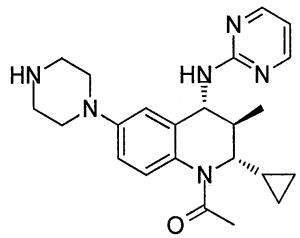
Bổ sung mẫu 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(1,2,3,6-tetrahydropyridin-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 577, 50mg, 0,124mmol), mà đã được hòa tan trong diclometan (DCM) (1ml) vào bình trong môi trường nitơ. Dung dịch được khuấy, và bổ sung 2-bromoetanol (0,018ml, 0,248mmol) vào đó. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong diclometan, được cho vào cột silica loại 10g, hỗn hợp này được tinh chế bằng sắc ký nhanh silica gel - sản phẩm rửa giải trong từ metanolic amoniac từ 7,5% đến 12,5% 2M / diclometan. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được thủy tinh không màu. Một vài nguyên liệu bắt đầu vẫn ở lại nên mẫu này được hòa tan trong diclometan (DCM) (1ml), và sau đó bổ sung DIPEA (0,043ml, 0,248mmol), tiếp theo là 2-bromoetanol (0,018ml, 0,248mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (14,3mg, 0,030mmol, 25%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,61 phút, $[MH]^+ = 448$.

Ví dụ 579: 1-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-2-on



Dung dịch chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)-3-oxopiperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 379, 40mg, 0,077mmol) và HCl 4M trong dioxan (1ml, 4,00mmol) trong 1,4-dioxan (1ml) được khuấy trong bình đóng ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới dòng khí nitơ và chất này được hòa tan trong MeOH (2ml). Dung dịch này được đưa vào cột SCX loại 2g mà đã được làm cân bằng trước đó với MeOH (2ml). Cột này được rửa bằng MeOH (4ml) và NH_3 trong MeOH (2M, 4ml). Dịch rửa amoniac được cô trong chân không để thu được sản phẩm (23mg, 0,055mmol, 71%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,54 phút, $[MH]^+$ = 421.

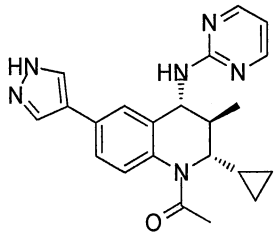
Ví dụ 580: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(piperazin-1-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Vật chứa tert-butyl 4-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-yl)piperazin-1-carboxylat (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 380, 16,1mg, 0,032mmol) được trút và được lấp lại bằng nitơ. Mẫu này được hòa tan trong diclometan (DCM) (1ml), và sau bổ sung axit trifloaxetic (0,25ml, 3,24mmol) vào dung dịch này. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường nitơ trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô trong chân không. Phần cặn được hấp thụ trong metanol và được cho vào cột SCX-2 SPE loại 2g, mà đã được làm ướt từ trước với metanol. Cột này được rửa bằng metanol, và sau đó sản phẩm được rửa giải bằng dung dịch chứa amoniac 2M trong metanol. Các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không. Phần cặn được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Hph). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (8,1mg).

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,73 phút, $[MH]^+$ = 407.

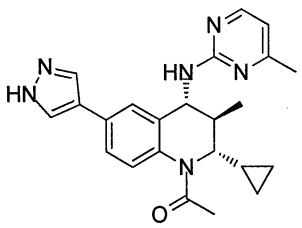
Ví dụ 581: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(1H-pyrazol-4-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-6-bromo-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 371, 106mg, 0,264mmol), tert-butyl 4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol-1-carboxylat, kali cacbonat (110mg, 0,792mmol) và $PdCl_2P(Ph_3)_2$ (37mg, 0,053mmol) được kết hợp trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (3ml) và nước (1ml) và được gia nhiệt trong lò phản ứng vi sóng ở 120^{O}C trong 40 phút. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng etyl axetat và nước. Lớp hữu cơ được phân tách, rửa bằng nước, được làm khô (Na_2SO_4) và được cô để thu được ~159mg phần cặn thô màu vàng. Phần cặn này được tinh chế bằng sắc ký trên SiO_2 (25g) rửa giải bằng metanol/DCM từ 0 đến 10% trên 330ml để thu được hỗn hợp chứa các sản phẩm. Các phần chứa sản phẩm mong muốn được kết hợp để thu được 126mg dầu thô màu vàng. Dầu này được tinh chế lại bằng sắc ký trên SiO_2 (25g) rửa giải bằng etyl axetat/xyclohexan từ 0 đến 100% trên 330ml sau đó là etyl axetat 100% để rửa giải sản phẩm mong muốn để thu được sản phẩm (36mg, 0,093mmol, 35%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+$ = 389.

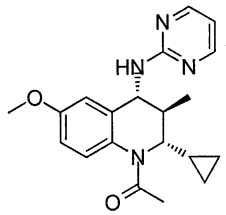
Ví dụ 582: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-6-(1H-pyrazol-4-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-6-(1-benzyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 383, 133mg, 0,270mmol) được hấp thụ trong etanol (10ml), được xử lý bằng Pd/C 10% (13mg, 0,012mmol) và được khuấy dưới khí quyển hydro trong 17 giờ – không phản ứng. Phản ứng này được lọc qua celite để loại bỏ chất xúc tác

và dịch lọc được cô để thu được dầu không màu. Dầu này được hấp thụ trong EtOH (5ml) và được hydro hóa bằng cách sử dụng H-cube (các cài đặt: 50°C, 20 bar, tốc độ dòng chảy 1 ml/phút) và Pd/C CatCart 30 10% dưới dạng chất xúc tác. Hợp chất này được quay vòng H-cube trong 3 giờ – không phản ứng. Phản ứng này được cô thành chất gôm. Chất gôm này được hòa tan lại trong etanol (10ml) và được xử lý bằng axit Formic (1ml, 26,1mmol) và Pd/C 10% (13mg, 0,012mmol) và được khuấy ở 80°C trong 4 ngày. Phản ứng này được lọc qua celite để loại bỏ chất xúc tác và dịch lọc được cô và được làm khô để thu được dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm (13mg, 0,032mmol, 12%) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+ = 403$.

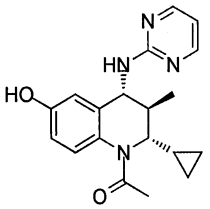
Ví dụ 583: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 386, 122mg, 0,445mmol), 18-crown-6 (58,6mg, 0,222mmol), kali florua (38,6mg, 0,665mmol), 2-flopyrimidin (48,0mg, 0,489mmol) và DIPEA (0,132ml, 0,756mmol) được tạo huyền phù trong DMSO khan (1ml). Hỗn hợp được khuấy trong môi trường nitơ ở 140°C trong 16 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được pha loãng bằng nước (5ml) và được chiết bằng EtOAc (3x5ml). Các lớp hữu cơ được kết hợp, được rửa bằng nước muối (5ml) và được làm khô trên thủy tinh kị nước. Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu nâu. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (5mg) dưới dạng chất rắn màu nâu.

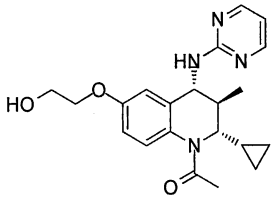
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,86 phút, $[MH]^+ = 353$.

Ví dụ 584: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-hydroxy-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-metoxy-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 583, 210,4mg, 0,597mmol) trong diclometan (DCM) (5ml) được được làm lạnh đến 0°C và được đặt trong môi trường nitơ. Boron tribromua (1M trong DCM) (0,071ml, 0,746mmol) được thêm vào hỗn hợp này và phản ứng này được để ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm boron tribromua (1M trong DCM) (0,566ml, 5,99mmol) được thêm vào ở 0°C và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Đá và etyl axetat (20ml) được thêm vào và dung dịch này được rửa bằng nước (15ml) và Na_2CO_3 bão hòa (15ml). Lớp hữu cơ được làm khô qua thủy tinh kị nước và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng dầu màu nâu. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (54,3mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+$ = 339.

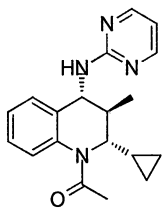
Ví dụ 585: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(2-hydroxyetoxy)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-hydroxy-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem ví dụ 584, 20mg, 0,059mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylformamit (DMF) (0,6ml) và được xử lý bằng 2-bromoetanol (4,54µL, 0,064mmol) và kali cacbonat (10mg, 0,072mmol). Hỗn hợp không đồng nhất được khuấy ở 100°C trong 2,5 ngày. Phản ứng này không hoàn thành nên tiếp tục bổ sung 2-bromoetanol (4,54µL, 0,064mmol) và tiếp tục gia nhiệt trong 5 giờ nữa. Dung môi được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong 1:1 DMSO/MeCN và phép tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng MDAP (Formic). Các phần được thu gom được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn

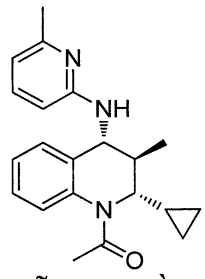
dưới dạng chất rắn màu trắng (15mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,69 phút, $[MH]^+ = 383$.

Ví dụ 586: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Dung dịch chứa 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 387, 100mg, 0,409mmol), 2-flopyrimidin (48,2mg, 0,491mmol) và DIPEA (0,143ml, 0,819mmol) trong dimetyl sulfoxit khan (DMSO) (2ml) được gia nhiệt ở 140°C trong 19 giờ trong môi trường nitơ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc (10ml) và được rửa bằng natri bicacbonat bão hòa (2x10ml) trước khi được làm khô với Na_2SO_4 khan. Dịch lọc được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô (141mg) dưới dạng dầu màu cam. Phần cặn được cho vào trên cột SNAP silica loại 25g trong DCM, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng: EtOAc từ 0 đến 100% trong xyclohexan (10 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng dầu màu vàng (69mg). Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 1ml và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (39mg). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,85 phút, $[MH]^+ = 323$.

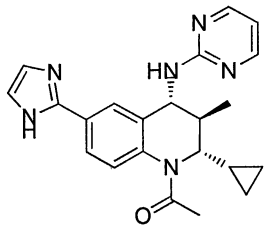
Ví dụ 587: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Hỗn hợp gồm 1-((2S,3R,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 387, 0,3g, 1,228mmol), 2-bromo-6-metylpyridin (0,280ml, 2,456mmol), DavePhos (0,048g, 0,123mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,112g, 0,123mmol) và natri tert-butoxit (0,236g, 2,456mmol) trong 1,4-

dioxan (8ml) được gia nhiệt trong môi trường nitơ ở 100°C trong 2 giờ. Phản ứng này được làm dừng sau 80 phút được để qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng sau đó được gia nhiệt đến 100°C trong 4 giờ. Tiếp theo, tiếp tục bổ sung các lượng 2-bromo-6-metylpyridin (0,280ml, 2,456mmol), DavePhos (0,048g, 0,123mmol), $Pd_2(dba)_3$ (0,169g, 0,184mmol) và natri tert-butoxit (0,307g, 3,19mmol) và phản ứng này được gia nhiệt đến 100°C, trong khi khuấy, trong môi trường nitơ trong 30 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được lọc qua cột celite loại 10g, được rửa bằng etyl Axetat (3x20ml). Phần dịch lọc kết hợp (nâu tối/ đỏ) được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được cho vào trên cột silica loại 25g trong DCM, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng EtOAc/DCM từ 0 đến 50% (10 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm thô dưới dạng phần cặn màu cam, 140mg. Mẫu này được hòa tan trong MeOH:DMSO 1:1 (3xbơm 1ml) và được tinh chế bằng MDAP (Formic). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng muối axit Formic (111mg). Mẫu này được cho vào metanol và được tinh chế bằng axit sulphonic SPE (SCX) loại 2g bằng cách sử dụng lần lượt các dung môi metanol, amoniac 2M/metanol. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng bazơ tự do dưới dạng dầu không màu. Dầu này được hòa tan lại trong MeOH và sau đó được làm bay hơi trong thiết bị thổi khí trước khi tiếp tục được làm khô trong tủ sấy chân không. Sản phẩm được làm khô lạnh để thu được sản phẩm mong muốn (68mg, 0,203mmol, 17%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,66 phút, $[MH]^+ = 336$.

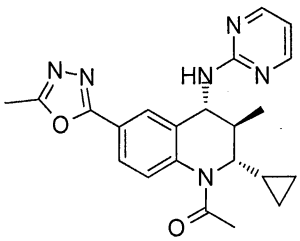
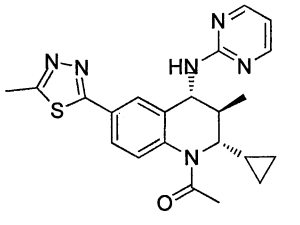
Ví dụ 588: 1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-6-(1H-imidazol-2-yl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



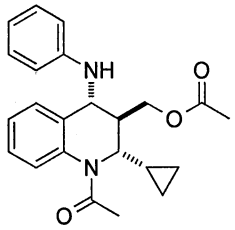
1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-6-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 388, 51mg, 0,114mmol), 2-bromo-1H-imidazol (33,4mg, 0,227mmol), kali cacbonat (47,2mg, 0,341mmol) và $PdCl_2(PPh_3)_2$ (15,97mg, 0,023mmol) được kết hợp trong hỗn hợp chứa 1,4-dioxan (2ml) và nước (0,667ml) và được gia nhiệt

trong lò phản ứng vi sóng ở 120^{O}C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải bằng EtOAc (25ml) và nước (25ml). Hỗn hợp này được chạy qua cột celite loại 2,5g và các lớp được tách. Pha chứa nước được rửa bằng EtOAc (2x25ml). Các phần chiết hữu cơ được làm khô bằng cách đi qua thủy tinh kị nước và dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được phần thô (86mg). Phép tinh chế được thực hiện bằng sắc ký cột nhanh. Phần chất thô được cho vào cột silica loại 10g và được rửa giải bằng cách sử dụng hệ thống dung môi chia độ metanol từ 0 đến 15% trong DCM. Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được sản phẩm (15,5mg) dưới dạng dầu trong.
LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,56 phút, $[MH]^+$ = 389.

Các ví dụ sau đây được điều chế theo phương pháp giống với ví dụ 588 bằng cách sử dụng $PdCl_2(PPh_3)_2$ và K_2CO_3 để kết hợp heteroaryl halogenua thích hợp với chất trung gian 388.

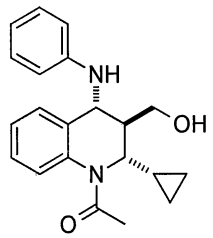
Ví dụ số	Tên	Cấu trúc	Khối lượng (mg)	Hiệu suất (%)	$[MH]^+$	Thời gian lưu (phút) (phương pháp LCMS)
589	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		24	50	405	0,78 (2 phút Formic)
590	1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-6-(5-metyl-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon		31	65	421	0,82 (2 phút Formic)

Ví dụ 591: rac-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)metyl axetat



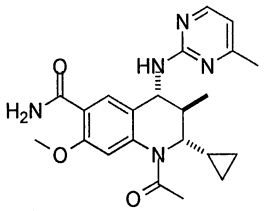
Thêm nhỏ giọt axetyl clorua (0,300ml, 4,22mmol) vào dung dịch chứa rac-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)metanol (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 390, 591mg, 2,008mmol) và DIPEA (1,052ml, 6,02mmol) trong diclometan (DCM) (10ml). Dung dịch thu được này được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không thành dầu màu vàng. Phần cặn được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng xyclohexan:EtOAc (5 - 25%). Sản phẩm chứa các phần được làm bay hơi trong chân không thành chất rắn màu trắng (549mg). LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 1,12 phút, $[MH]^+ = 379$.

Ví dụ 592: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-(hydroxymetyl)-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Kali cacbonat (203mg, 1,468mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-((2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-(phenylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-yl)metyl axetat (về phương pháp điều chế xem ví dụ 591, 505mg, 1,334mmol) trong hỗn hợp chứa tetrahydrofuran (THF) (5ml), metanol (10ml) và nước (1ml) ở 60°C. Huyền phù thu được này được khuấy trong 3 giờ được để qua ngày cuối tuần. Hỗn hợp phản ứng được phân tách giữa EtOAc và nước. Lớp nước này được loại bỏ và lớp hữu cơ được rửa (1x nước muối), được làm khô trên $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không thành dầu không màu. Phần cặn được hòa tan trong DCM, được cho vào cột silica loại 25g và được rửa giải bằng xyclohexan:EtOAc (5 - 50%). Sản phẩm chứa các phần được làm bay hơi để thu được sản phẩm dưới dạng chất rắn màu trắng (203mg). LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 1,03 phút, $[MH]^+ = 337$.

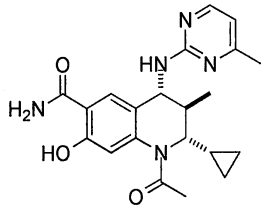
Ví dụ 593: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung HATU (84mg, 0,220mmol), tiếp theo là DIPEA (0,070ml, 0,400mmol) vào dung dịch chứa axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 394, 82mg, 0,200mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (1,5ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 15 phút. Amoni clorua (21,37mg, 0,400mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rửa giải đến 1,8ml và được phân tách đều nhau giữa 2 lọ. Các lọ này được tinh chế bằng MDAP (HpH), các phần thích hợp được thu gom và được cô trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng thủy tinh dạng kem (64mg, 0,156mmol, 78%).

LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,67 phút, $[MH]^+ = 410$.

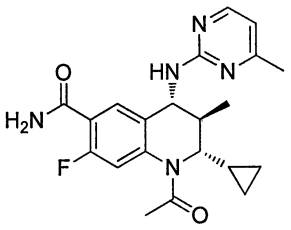
Ví dụ 594: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-hydroxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit



Bổ sung boron tribromua (1M trong diclometan) (0,488ml, 0,488mmol) vào dung dịch chứa rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-metoxy-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit (về phương pháp điều chế xem ví dụ 593, 20mg, 0,049mmol) trong diclometan (DCM) (1ml) ở 0°C. Huyền phù ngay lập tức tạo ra. Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N_2 trong 74 giờ, mà trong suốt thời gian đó dung môi được làm bay hơi. Phản ứng này được rửa giải bằng DCM và metanol (0,198ml, 4,88mmol) và dung dịch thu được được cô trong chân không. Tiếp tục bổ sung metanol (0,198ml, 4,88mmol) và mẫu này được làm bay hơi trong chân không một lần nữa. Chất rắn thu được được hấp thụ trong DCM với lượng nhỏ MeOH và được thêm vào cột silica (10g) và được tinh chế bằng phép tinh chế cột nhanh, rửa giải bằng (20% MeOH/DCM)/DCM từ 0 đến 25%. Rửa giải tạp chất được theo dõi kỹ, vì vậy các phần tinh khiết nhất được thu gom và được cô trong chân không

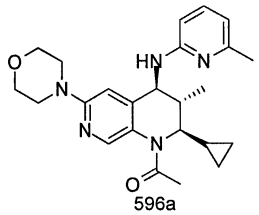
để thu được sản phẩm mong muốn dưới dạng chất gôm màu trắng (6,1mg, 0,015mmol, 32%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,70 phút, $[MH]^+$ = 396.

Ví dụ 595: (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit

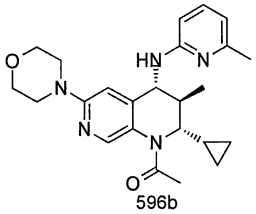


Bổ sung HATU (28,2mg, 0,074mmol), tiếp theo là DIPEA (0,026ml, 0,148mmol) vào dung dịch chứa axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-7-flo-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 399, 19,7mg, 0,049mmol) trong N,N-Dimetylformamit (DMF) (0,7ml). Hỗn hợp phản ứng thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng dưới N2 trong 15 phút. Amoni clorua (7,93mg, 0,148mmol) sau đó được thêm vào và phản ứng này được khuấy trong xấp xỉ 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế trực tiếp bằng MDAP (HpH) để thu được dầu không màu (15,2mg, 0,038mmol, 77%). LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,75 phút, $[MH]^+$ = 399.

Các ví dụ 596a & 596b: 1-((2R,3S,4S)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (596a) & 1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (596b)



596a



596b

rac-1-((2S,3R,4R)-2-etyl-3-metyl-4-((6-metylpyridin-2-yl)amino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 407, ~18mg) được đưa vào quá trình phân tách không đối xứng thành các chất đồng phân đối ảnh của nó (A và B) bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS 250 x 20mm rửa giải bằng etanol 20% trong heptan 80% ở tốc độ dòng chảy 20 ml/phút. Các phần đỉnh 1/ chất đồng phân đối ảnh A được thu gom giữa 4 và 6 phút. Các phần đỉnh 2/ chất đồng phân đối ảnh B được thu gom giữa 6 và 10 phút. Các phần dung dịch được kết hợp sau đó được làm bay hơi đến khi khô để thu được chất đồng phân đối ảnh A (11mg) và chất đồng phân đối ảnh B (11mg) dưới dạng các chất rắn màu trắng.

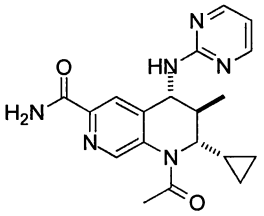
Chất đồng phân đối ảnh A, ví dụ 596a

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak AS 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 20% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 4,6 phút, độ tinh khiết 97% ee bằng UV.

Chất đồng phân đối ảnh B, ví dụ 596b

Phân tích HPLC không đối xứng bằng cách sử dụng cột Chiralpak IC 250 x 4,6mm rửa giải bằng etanol 20% trong heptan ở 1 ml/phút – Rt = 7,6 phút, độ tinh khiết >99% ee bằng UV.

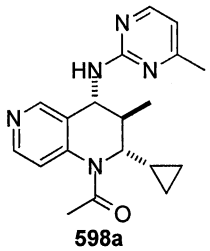
Ví dụ 597: rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxamit



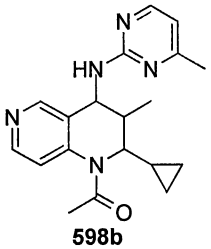
HATU (118mg, 0,310mmol), DIPEA (0,226ml, 1,293mmol) và amoni clorua (41,5mg, 0,776mmol) được thêm vào dung dịch chứa axit rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,7-naphtyridin-6-carboxylic (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 413, 95mg, 0,259mmol) trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5ml). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được phần cặn màu xanh (285mg). Phần cặn được cho vào cột silica loại 25g, được tinh chế bằng sắc ký cột, rửa giải bằng NH_3(2M trong MeOH) từ 0 đến 8% trong DCM (20 thể tích cột). Các phân đoạn mong muốn được kết hợp và được cô dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm thô (128mg). Phần cặn được hấp thụ trong MeOH:DMSO 1:1 (2x1ml) và được tinh chế bằng MDAP (HpH). Dung môi được làm bay hơi trong chân không để thu được sản phẩm mong muốn (55mg) dưới dạng chất rắn màu vàng- trắng.

LCMS (2 phút HpH): thời gian lưu = 0,71 phút, $[MH]^+$ = 367.

Ví dụ 598a & 598b: rac-1-((2S,3R,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (598a) & rac-1-((2,3,4 unknown)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-3,4-dihydro-1,6-naphtyridin-1(2H)-yl)etanon (598b)

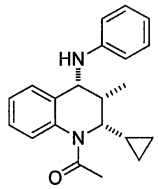


598a



598b

Hợp chất rac-(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-5-yl triflometansulfonat với (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydro-1,6-naphtyridin-7-yl triflometansulfonat (1:1) (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 419, 130mg, 0,134mmol) được hấp thụ trong N,N-dimetylformamit (DMF) (5ml) và được xử lý bằng $PdCl_2$(dppf) (19,59mg, 0,027mmol), trietylamin (0,075ml, 0,536mmol) và axit Formic (0,021ml, 0,536mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong môi trường nitơ trong 16 giờ. Phản ứng này được xử lý bằng $PdCl_2$(dppf) (19,59mg, 0,027mmol) và axit Formic (0,021ml, 0,536mmol) và được khuấy ở 60°C trong môi trường nitơ trong 3 ngày. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng và được đưa trực tiếp vào được chuẩn bị trước (MeOH) SCX SPE (5g) rửa giải: MeOH và NH_3/MeOH 2M phần amoniac được cô thành dầu màu nâu, dầu này được tinh chế bằng cách sử dụng MDAP (HpH). Hai đỉnh chính được thu gom; các phần thích hợp được gộp lại và được cô để thu được sản phẩm được tin là sản phẩm mong muốn (ví dụ 598a, chất đồng phân rửa giải thứ nhất) (11mg) & sản phẩm thứ hai (ví dụ 598b chất đồng phân rửa giải thứ hai) mà có nhưng hóa học lập thể chưa được biết đến nhưng có liên quan (16mg).
Chất đồng phân 1: LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,60 phút, $[MH]^+ = 338$.
Chất đồng phân 2: LCMS (2 phút Formic): thời gian lưu = 0,62 phút, $[MH]^+ = 338$.
Ví dụ 599: rac-1-((2S,3S,4R)-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(phenylamino)-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon



Bromobenzen (0,037ml, 0,356mmol) và natri tert-butoxit (52,5mg, 0,546mmol) được thêm vào dung dịch chứa rac-1-((2S,3S,4R)-4-amino-2-xyclopropyl-3-metyl-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)etanon (về phương pháp điều chế xem chất trung gian 422, 58mg, 0,237mmol) trong toluen (3ml). Dung dịch thu được này được khử khí chân không dưới N_2, bổ sung $Pd(QPhos)_2$ (18,13mg, 0,012mmol), phản ứng chân không được khử

khí dưới N_2 và được gia nhiệt đến 50 °C dưới N_2 trong 4 giờ. Phản ứng này được làm nguội mát đến nhiệt độ trong phòng, được cho trực tiếp vào cột silica loại 10g và được rửa giải bằng xyclohexan:EtOAc (0 - 25%). Sản phẩm chứa các phần được làm bay hơi trong chân không thành chất rắn màu nâu nhạt (48mg).

LCMS (2 phút TFA): thời gian lưu = 1,19 phút, $[MH]^+ = 321$.

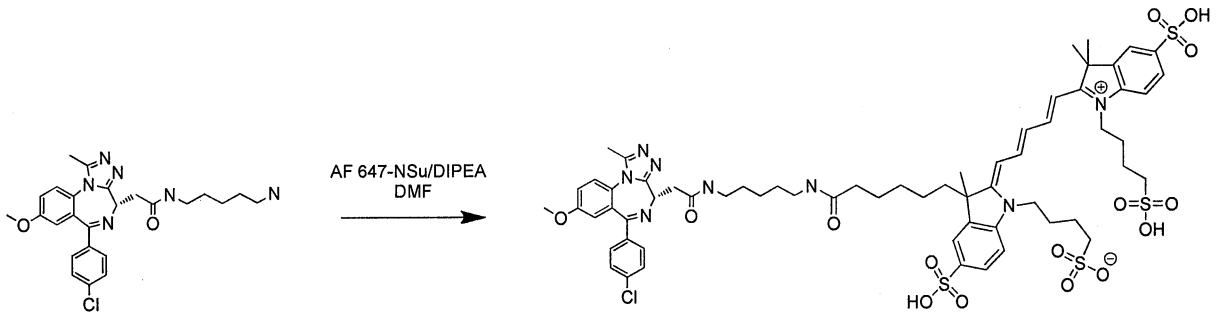
Các phương pháp thử nghiệm sinh học

Các hợp chất có công thức (I) có thể được thử nghiệm theo một hoặc nhiều thử nghiệm dưới đây:

Thử nghiệm truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian (TR-FRET)

Sự gắn kết được đánh giá bằng cách sử dụng thử nghiệm gắn kết truyền năng lượng cộng hưởng huỳnh quang phân giải theo thời gian. Phương pháp này sử dụng đích tinh chế 6 His ở đầu N của các protein làm epitop cho kháng thể kháng 6 His được đánh dấu Europium chelate (PerkinElmer AD0111) cho phép gắn kết Europium vào các protein mà hoạt động như phần tử cho fluorophore. Chất gắn kết phân tử nhỏ, ái lực cao của các bromodomain BRD2, BRD3, BRD4 và BRDT được đánh dấu Alexa Flo647 (Hợp chất tham khảo X) và hoạt động như chất nhận trong cặp FRET.

Hợp chất tham khảo X: 4-((Z)-3-(6-((5-(2-((4S)-6-(4-clophenyl)-8-metoxy-1-metyl-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-yl)acetamido)pentyl)amino)-6-oxohexyl)-2-((2E,4E)-5-(3,3-dimetyl-5-sulfo-1-(4-sulfobutyl)-3H-indol-1-ium-2-yl)penta-2,4-dien-1-yliden)-3-metyl-5-sulfoindolin-1-yl)butan-1-sulphonat)



Bổ sung dung dịch chứa AlexaFlo647-ONSu (2,16mg, 1,966µmol) trong DMF (100µl) vào dung dịch chứa N-(5-aminopentyl)-2-((4S)-6-(4-clophenyl)-8-metoxy-1-metyl-4H-benzo[f][1,2,4]triazolo[4,3-a][1,4]diazepin-4-yl)axetamit (về phương pháp điều chế xem hợp chất tham khảo J, WO2011/054848A1, 1,7mg, 3,53µmol) cũng trong DMF (40µl).

Hỗn hợp này được bazơ hóa bằng DIPEA (1µL, 5,73µmol) và được lắc qua đêm trên máy trộn xoáy.

Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khi khô. Chất rắn được hòa tan trong axetonitril/nước/axit axetic (5/4/1, <1ml) được lọc và được đưa vào cột điều chế Phenomenex Jupiter C18 và được rửa giải bằng gradien sau đây (A = axit trifloaxetic 0,1% trong nước, B= nước TFA/90% axetonitril/10% 0,1%): Tốc độ dòng chảy = 10ml/phút., AU = 20/10 (214nm):

Từ 5 đến 35%, t=0phút: B = 5%; t=10phút: B = 5%; t=100phút: B = 35%; t=115phút: B = 100% (gradien tách: 0,33%/phút)

Phân đoạn chính được rửa giải trong khoảng từ 26 đến 28% B nhưng thể hiện là có hai đỉnh. Phân đoạn giữa (F1.26) mà phải bao gồm "cả hai" thành phần được phân tích bằng HPLC (Spherisorb ODS2, từ 1 đến 35% trong 60 phút): rửa giải thành phần riêng rẽ trong 28%B.

Các phân đoạn F1.25/26&27 được kết hợp và được làm bay hơi đến khi khô. Được chuyển bằng DMF, được làm bay hơi đến khi khô, được nghiền bằng ete khan và chất rắn màu xanh lam được làm khô qua đêm ở <0,2mbar: 1,54mg.

HPLC phân tích (Sphersisorb ODS2, từ 1 đến 35%B trong 60 phút): MSM10520-1: $[M+H]^+$ (obs): 661,8/- tương ứng với M-29. Sản phẩm này bằng với $[(M+2H)/2]^+$ về khối lượng theo lý thuyết là 1320,984 mà là M-29. Đây là điều kiện xuất hiện tiêu chuẩn với thuốc nhuộm Alexa Flo 647 và thể hiện sự mất đi theo lý thuyết hai nhóm metylen dưới các điều kiện của phổ khối kế.

Nguyên tắc thử nghiệm: với sự vắng mặt của hợp chất cạnh tranh, sự kích thích Europium khiến các phần tử cho phát xạ ở λ618nm mà kích thích hợp chất gắn kết bromodomain được đánh dấu bằng Alexa làm gia tăng sự truyền năng lượng mà có thể đo được ở λ647nM. Với sự có mặt của nồng độ đủ của hợp chất mà có thể gắn kết các protein này, sự tương tác bị đứt quãng gây ra những khoảng rơi có thể định lượng được trong quá trình truyền năng lượng từ huỳnh quang.

Việc gắn kết của các hợp chất có công thức (I) với các bromodomain BRD2, BRD3, BRD4 và BRDT được đánh giá bằng cách sử dụng các protein đột biến để phát hiện gắn kết khác nhau vào vùng gắn kết 1 (BD1) hoặc vùng gắn kết 2 (BD2) trên bromodomain đó. Những đột biến gốc riêng lẻ trong nhóm gắn kết axetyl lysin làm giảm đáng kể ái lực của phối tử flo (hợp chất tham khảo X) trong miền đột biến (tính chọn lọc

cao gấp >1000 lần miền không bị đột biến). Vì vậy trong các điều kiện thử nghiệm cuối cùng, việc gắn kết của các phối tử flo với miền đột biến không thể phát hiện được và kết quả là thử nghiệm này là phù hợp để xác định sự gắn kết của các hợp chất đối với bromodomain không đột biến riêng lẻ.

Sản xuất Protein: Các bromodomain người tái tổ hợp [(BRD2 (1-473) (Y113A) và (Y386A), BRD3 (1-435) (Y73A) và (Y348A) BRD4 (1-477) (Y97A) và (Y390A) và BRDT (1-397) (Y66A) và (Y309A)] được biểu hiện trong các tế bào E. coli (trong vectơ pET15b trong BRD2/3/4 và trong vectơ pET28a trong BRDT) với đích 6-His ở đầu N. Viên bromodomain đích His được tạo huyền phù lại trong HEPES 50mM (pH7,5), NaCl 300mM, imidazol 10mM & dung dịch chất ức chế hỗn hợp proteaza 1µl/ml và được chiết từ tế bào E. coli bằng cách siêu âm và được tinh chế bằng cách sử dụng cột sepharoza niken hiệu năng cao, các protein được rửa và sau đó được rửa giải bằng gradien tuyến tính imidazol từ 0 đến 500mM với chất đệm HEPES 50mM (pH7,5), NaCl 150mM, 500mM imidazol, trên 20 thể tích cột. Bước tinh chế cuối cùng được hoàn thành bởi cột Superdex 200 không bao gồm kích thước điều chế gradien. Protein đã được tinh chế được giữ ở -80^{0}C trong 20mM HEPES độ pH bằng 7,5 và NaCl 100mM. Tính đồng nhất của protein được xác nhận bởi khối lượng peptit và khối lượng phân tử dự đoán được xác nhận bởi khối phổ kế.

Quy trình thử nghiệm đột biến bromodomain BRD2, 3, 4 và T, BD1 + BD2: tất cả các thành phần của thử nghiệm này được hòa tan trong chế phẩm đệm chứa HEPES 50mm có độ pH = 7,4, NaCl50mM, Glyxerol 5%, DTT 1mM và CHAPS 1mM. Nồng độ cuối cùng của các protein bromodomain là 10nM và phối tử Alexa Flo647 là Kd. Các thành phần này được trộn sơ bộ và bổ sung 5µl hỗn hợp phản ứng này vào tất cả các lỗ chứa 50nl các nồng độ của hợp chất thử nghiệm hoặc tá dược DMSO (nồng độ DMSO cuối cùng là 0,5%) trong đĩa vi chuẩn độ Greiner loại 384 lỗ màu đen thể tích nhỏ và ủ trong bóng tối trong 30 phút ở nhiệt độ trong phòng. 5µl hỗn hợp chất phát hiện chứa Europium chelat kháng 6His có nồng độ cuối là 1,5nM được thêm vào tất cả các lỗ và tiếp tục ủ trong bóng tối ít nhất 30 phút. Sau đó, các đĩa được đọc trên thiết bị đọc đĩa Envision, (γex = 317nm, phần tử cho có γem = 615nm; phần tử nhận có γem = 665nm; Dichroic LANCE kép). Việc đo mật độ huỳnh quang phân giải theo thời gian được tiến hành cả ở bước sóng phát ra và tỉ lệ phần tử nhận/phần tử cho được tính toán và sử dụng trong phân tích dữ liệu. Tất cả các dữ liệu được chuẩn hóa đến mức trung bình của 16 lỗ

chứa mẫu đối chứng cao (chất ức chế đối chứng – ví dụ 11 trong công bố đơn quốc tế WO 2011/054846A1) và 16 lỗ chứa mẫu đối chứng thấp (DMSO) trên mỗi đĩa. Sau đó, lấy khớp đồ thị đường cong bốn tham số theo công thức sau đây được áp dụng:

y = a + ((b – a) / (1 + (10 ^ x / 10 ^ c) ^ d)

Trong đó 'a' là giá trị cực tiểu, 'b' là hệ số góc, 'c' là pIC_{50} và 'd' là giá trị cực đại.

Mỗi trong số tất cả các hợp chất (các ví dụ từ 1 đến 599), ngoại trừ các hợp chất của ví dụ 122, 135 và 137, được thử nghiệm trong các thử nghiệm BRD4 BD1 và BRD4 BD2 TR-FRET được mô tả trên đây.

Tất cả các hợp chất đã được thử nghiệm đều được phát hiện là có trị số $pIC_{50} \geq 4,0$ trong ít nhất một thử nghiệm.

Các hợp chất của ví dụ 23, 25b, 27b, 29b, 48, 49, 50, 53, 54, 65, 67, 68, 71a, 91b, 102b, 107-113, 114b, 127, 138b, 146b, 147a, 183, 187, 188, 189b, 210, 211, 218, 220, 221, 227, 228, 239b, 298, 316, 332, 348, 387, 391, 397, 408, 422, 441, 503, 517, 519, 522, 531, 532, 533, 551a, 591, 592, 593, 596b, và 598b được phát hiện là có trị số $pIC_{50} \geq 4,0$ và $< 6,0$ trong thử nghiệm BRD4 BD2.

Tất cả các hợp chất đã được thử nghiệm khác được phát hiện là có trị số $pIC_{50} \geq 6,0$ trong thử nghiệm BRD4 BD2.

Các hợp chất của ví dụ 1-9, 12, 13, 15, 16, 20, 22, 25a, 27a, 29a, 30, 32, 57-60, 62, 69, 70, 71b, 72, 74, 77, 80, 81, 85, 87, 91a, 92, 94, 97-99, 115, 119, 124, 134, 136a, 138a, 139, 141, 143, 146a, 147b, 150, 161, 166-169, 177, 181, 189a, 192, 197, 214, 230, 231, 235, 237, 239a, 240, 243, 248, 249, 252-254, 256, 261, 262, 265-267, 269-274, 279, 283, 285, 291, 300-304, 306- 311, 314, 318, 320-323, 331, 337-341, 350, 352-357, 359, 360, 362-365, 367- 375, 378, 379, 381-384, 390, 392, 394-396, 399, 400, 403, 407, 411, 413, 418, 424-426, 430, 433, 436-440, 443-448, 451b, 452-467, 469, 471, 473-476, 479, 480, 484, 488, 489, 492, 493, 495-498, 501, 504, 506, 509, 518, 523, 527, 528, 540-542, 545-548, 555, 557, 559-566, 571, 575-578, 581, 582, 588 và 590 được phát hiện là có trị số $pIC_{50} \geq 7,0$ trong thử nghiệm BRD4 BD2.

Tính độ chọn lọc đối với BRD4 BD2 trên BRD4 BD1

Độ chọn lọc đối với BRD4 BD2 trên BRD4 BD1 được tính như sau đây:

Độ chọn lọc = BRD4 BD2 pIC_{50} – BRD4 BD1 pIC_{50}

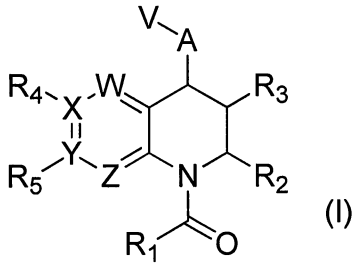
Các trị số pIC_{50} được thể hiện là các đơn vị log_{10}.

Ngoại trừ các hợp chất của ví dụ 23, 24, 25b, 27b, 29b, 71a, 83, 91b, 102b, 112, 114b, 127, 138b, 140, 142, 143, 147a, 154, 166, 167, 169, 173, 174, 180, 183, 189b, 200, 202, 213, 217, 221, 230, 232, 233, 236, 237, 239b, 242, 332, 348, 397, 404, 412, 415, 422, 430, 440, 442, 460, 462, 466, 517, 532, 533, 541, 542, 544, 548, 551a, 552, 554, 591, 596b và 598b), tất cả các hợp chất đã thử nghiệm đều được phát hiện là có độ chọn lọc đối với BRD4 BD1 trên BRD4 BD2 ≥ 1 đơn vị log trong ít nhất một trong các thử nghiệm TR-FRET được mô tả trên đây, vì vậy có độ chọn lọc gấp ít nhất 10 lần đối với BRD4 BD2 trên BRD4 BD1.

Các hợp chất của ví dụ 3, 25a, 26, 27a, 28, 29a, 30-37, 55-57, 61, 63, 64, 66, 85-90, 91a, 92-96, 102a, 116, 117, 119, 124, 133, 136a,146a,152, 158, 161, 162, 164, 189a, 191, 192, 204, 207, 223, 224, 235, 238, 243, 245, 248-251-263, 279, 280, 281, 286, 287, 289, 290, 296, 297, 301-309, 312, 315, 318-323, 326, 337, 339, 340, 350-353, 357-360, 363, 364, 367, 368a, 368b, 371, 374, 375, 378, 382, 390, 392, 393, 416, 419, 421, 424-426, 432, 438, 480, 481, 492-496, 499, 512, 513, 516, 520, 523, 524, 539, 586, và 587 được phát hiện là có độ chọn lọc đối với BRD4 BD1 trên BRD4 BD2 ≥ 2 đơn vị log trong ít nhất một trong các thử nghiệm TR-FRET được mô tả trên đây, vì vậy có độ chọn lọc gấp ít nhất 100 lần đối với BRD4 BD2 trên BRD4 BD1.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



(I)

hoặc muối của nó

trong đó:

R_1 là C_{1-4}alkyl;

R_2 là C_{1-4}alkyl, C_{3-7}xycloalkyl, $-CH_2CF_3$, $-CH_2OCH_3$ hoặc heteroxyclyl;

R_3 là C_{1-4}alkyl, $-CH_2F$, $-CH_2OH$ hoặc $-CH_2OC(O)CH_3$;

R_4 nếu có mặt là xyano, $-CO_2H$, hoặc $-CONH_2$,;

R_5 nếu có mặt là H, halo, hydroxy hoặc C_{1-6}alkoxy;

A là –NH-, -O-, -S-, -SO-, $-SO_2$-, $-N(C_{1-4}alkyl)$- hoặc $-NC(O)(CH_3)$-;

V là phenyl, dị vòng thơm hoặc pyridon mà mỗi trong số chúng có thể tùy ý được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-6}alkyl, flo, clo, C_{1-6}alkoxy, hydroxy, xyclopropyl, xyano, $-CO_2CH_3$, heteroxyclyl, $-CO_2H$, $-CH_2NR_6R_7$, $-NR_6R_7$, $-C(O)NR_6R_7$, $-NR_6C(O)R_7$, $-CF_3$, $-NO_2$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$, $-SO_2CH_3$, $-CH_2$heteroxyclyl, $-OCH_2CH_2NHC(O)CH_3$, $-OCH_2CH_2OH$, $-OCH_2CH_2NH_2$, -C(O)NHheteroaromatic, $-C(O)NHCH_2$heteroxyclyl, $-C(O)NHCH_2CH_2OH$, $-C(O)NHCH_2CH_2NH_2$, $-C(O)NHCH_2CH_2SO_2Me$, $-C(O)NHCH_2CH(OH)CH_3$, -C(O)heteroxyclyl và -C(O)NHheteroxyclyl, trong đó vòng heteroxyclyl tùy ý được thế bằng -OH;

mỗi R_6 và R_7 độc lập được chọn từ H và C_{1-4}alkyl;

W là CH hoặc N;

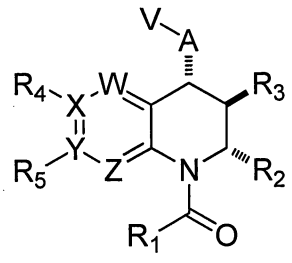
X là C hoặc N;

Y là C hoặc N; và

Z là CH hoặc N;

với điều kiện không nhiều hơn 2 trong số W, X, Y và Z là N.

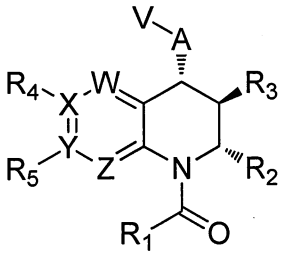
2. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 1 mà là hỗn hợp raxemic có công thức (Ia):



(Ia)

hoặc muối của nó.

3. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm 2 mà là chất đồng phân đối ảnh có công thức (Iaa)



(Iaa)

hoặc muối của nó.

4. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_1 là metyl.

5. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_2 là xyclopropyl.

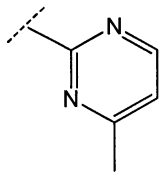
6. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_3 là metyl.

7. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_4 là $–C(O)NH_2$.

8. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó R_5 là H.

9. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó A là –NH-.

10. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó V là:



11. Hợp chất hoặc muối của nó theo điểm bất kỳ trong số các điểm nêu trên, trong đó W là CH; X là C; Y là C; và Z là CH.

12. Hợp chất mà được chọn từ:

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((6-(hydroxymetyl)pyridin-2-yl)amino)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

2-(((2S,3R,4R)-1-axetyl-6-xyano-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-4-yl)amino)nicotinamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((3-(2-aminoetoxy)phenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-cacbonitril;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyano-2-flophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-etyl-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-N-(1,1-dioxidotetrahydro-2H-thiopyran-4-yl)-2-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N,3-dimetyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-etyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxyetyl)-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;

(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-floropyridin-2-yl)amino)-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-4-((5-floropyridin-2-yl)amino)-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-N-(oxetan-3-yl)-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-N-(2-hydroxypropyl)-3-metyl-4-(pyrimidin-2-ylamino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit;
(2S,3R,4R)-1-axetyl-4-((4-xyanophenyl)amino)-2-xyclopropyl-N-(2-metoxyetyl)-3-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit; và
hoặc muối của nó.

13. Hợp chất hoặc muối của nó, mà là axit (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxylic hoặc muối của nó.

14. Hợp chất hoặc muối của nó, mà là (2S,3R,4R)-1-axetyl-2-xyclopropyl-3-metyl-4-((4-metylpyrimidin-2-yl)amino)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-6-carboxamit hoặc muối của nó.

15. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, hoặc muối dược dụng của nó.

16. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 15 và một hoặc nhiều chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược dược dụng.

17. Dược phẩm kết hợp chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 15 cùng với một hoặc nhiều hoạt chất điều trị bệnh khác.

18. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó theo điểm 15 để điều trị bệnh.