



(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) 
1-0019881

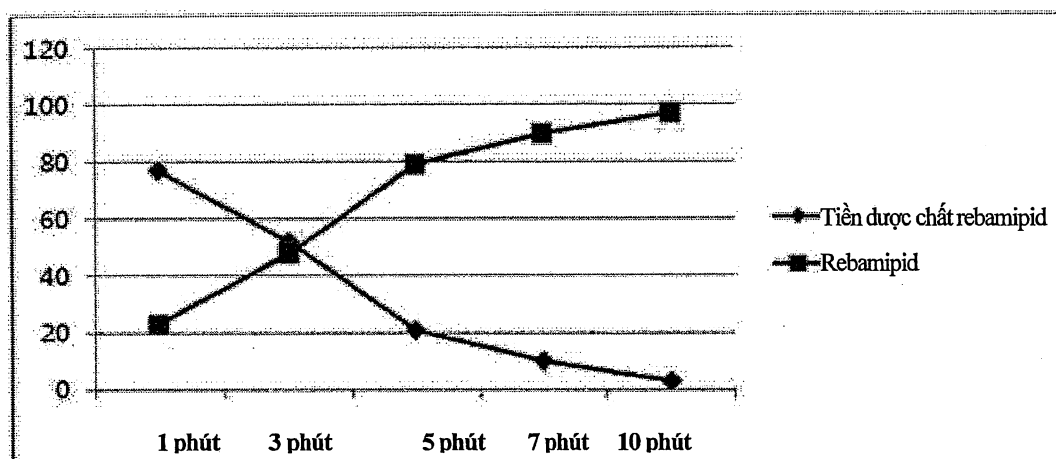
(51)⁷ **C07D 215/227, A61K 31/4704, A61P**
1/04, C07D 413/12

(13) **B**

- (21) 1-2015-00209 (22) 26.06.2013
(86) PCT/KR2013/005622 26.06.2013 (87) WO2014/003424 03.01.2014
(30) 10-2012-0068394 26.06.2012 KR
(45) 25.10.2018 367 (43) 25.03.2015 324
(73) 1. SAMJIN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (KR)
338-8, Seogyo-dong, Mapo-gu, Seoul, 121-836, Republic of Korea
2. ASTECH. Co., Ltd. (KR)
508, Suwon Chomdan Venture Valley, 958, Gosaek-dong, Gwonseon-gu, Suwon-si,
Gyeonggi-do, 441-813, Republic of Korea
(72) CHO, Eui-Hwan (KR), CHOI, Sung Ju (KR), LEE, Sung Woo (KR), SHIN, Hee Jong
(KR), KWON, Ho Seok (KR), LEE, Jae Woong (KR), JOO, Jeong Ho (KR), KIM,
Hyun Tae (KR), SONG, Woo-Heon (KR), YOON, Jong Bae (KR), PARK, Ki Seok
(KR), PARK, Ho Joon (KR), NAM, Ho Tae (KR)
(74) Công ty TNHH Sáng chế ACTIP (ACTIP PATENT LIMITED)

(54) **TIỀN DƯỢC CHẤT REBAMIPID, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA TIỀN DƯỢC CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề xuất tiền dược chất rebamipid và phương pháp điều chế tiền dược chất này. Sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa tiền dược chất rebamipid này làm dược chất. Tiền dược chất rebamipid theo sáng chế có tỷ lệ hấp thu tăng 25 lần so với rebamipid, và có thể được dùng để phòng hoặc điều trị bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, hoặc béo phì.



Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến tiền dược chất rebamipid, phương pháp điều chế và dược phẩm chứa tiền dược chất này. Cụ thể hơn, sáng chế đề cập đến tiền dược chất rebamipid mà có hiệu quả dược dụng giống như rebamipid, nhưng độ sinh khả dụng được cải thiện, và phương pháp đơn giản để điều chế tiền dược chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Rebamipid, được đặt tên theo danh pháp hệ thống là axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolon-4-yl] propionic, là chất trị liệu rất tốt dùng để điều trị bệnh loét đường tiêu hóa, bao gồm loét dạ dày, viêm dạ dày cấp, và tổn thương niêm mạc dạ dày gây ra bởi sự viêm cấp tính bùng phát của bệnh viêm dạ dày mạn tính. Thuốc này thực hiện chức năng bảo vệ dạ dày bằng cách kích thích quá trình sinh tổng hợp PGE2 trong niêm mạc dạ dày và thúc đẩy sự phát triển của các tế bào nội mô. Cụ thể là, thuốc này được chỉ định cho các bệnh nhân bị viêm dạ dày gây ra bởi vi khuẩn *Helicobacter Pyroli* vì nó ngăn không cho vi khuẩn này bám và xâm nhập vào các tế bào niêm mạc dạ dày.

Cơ chế bảo vệ dạ dày của rebamipid là dựa trên tác động kép bao gồm tăng cường yếu tố bảo vệ và kháng viêm. Rebamipid kích thích sự sinh tổng hợp prostaglandin để nâng cao yếu tố bảo vệ, và, trong số các chất nâng cao yếu tố bảo vệ, hoạt động như là chất chống oxy hóa để bảo vệ chống lại sự viêm gây ra do *Helicobacter*. Do đó, rebamipid được sử dụng rất hiệu quả cho các bệnh nhân bị loét hoặc viêm dạ dày với sự giảm đáng kể thời gian điều trị và tỷ lệ tái phát. Thử nghiệm trước đây trên chuột bị loét dạ dày gây ra do axit axetic đã chứng minh rằng rebamipid làm giảm kích thước và tỷ lệ tái phát của vết loét đồng thời nâng cao tỷ lệ chữa khỏi.

Có nhiều phương pháp đã được bộc lộ để tổng hợp rebamipid hoặc sản xuất rebamipid với độ tinh khiết cao. Ví dụ, patent Hàn Quốc số 10-0669823 bộc lộ quy trình điều chế axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-[2(1H)-quinolinon-4-yl]propionic và hợp chất trung gian của nó, và patent Hàn Quốc số 10-1032600 đề xuất quy trình điều chế rebamipid có độ tinh khiết cao trong khi thực hiện các phản ứng sao cho rebamipid có thể được tạo ra với sản lượng cao và chi phí sản xuất thấp với độ tinh khiết là 99,95 %.

Ngoài các bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính và viêm dạ dày mạn tính, rebamipid còn được biết đến là có các tác dụng phòng và trị các bệnh khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp và viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, rebamipid còn thu hút được sự quan tâm rất lớn dùng làm chất chống béo phì khi các nghiên cứu gần đây đã chứng minh hiệu quả ức chế của rebamipid lên chứng bệnh béo phì. Tương tự, nhiều dược phẩm khác nhau dựa trên rebamipid đã được phát triển.

Rebamipid tự do hòa tan trong dimetylformamit, ít tan trong metanol và etanol, nhưng hầu như không tan trong ete và nước. Khả năng hòa tan trong nước của rebamipid được báo là 0,0001 % (trọng lượng/thể tích) ở độ pH là 3 và khoảng 0,013 % (trọng lượng/thể tích) ở độ pH là 7. Theo Hệ thống phân loại sinh dược học (Biopharmaceutics Classification System - BCS), rebamipid được phân loại ở nhóm IV do độ tan thấp và khả năng thấm vào ruột thấp. Với sự hấp thu rất kém vào hệ thống tuần hoàn, rebamipid được báo cáo có độ khả dụng sinh học là khoảng 5%. Do sự hấp thu và độ sinh khả dụng kém, các dược phẩm, như được mô tả ở trên, có các hiệu quả khác nhau cần chứa một lượng tương đối lớn rebamipid, do đó gây ra nhiều bất tiện cho bệnh nhân khi dùng thuốc, và làm giảm hiệu quả tương đối của liều dùng. Các nỗ lực đã được thực hiện để làm tăng độ sinh khả dụng qua đường miệng, đặc biệt là những nỗ lực hướng tới việc sử dụng các chất tăng cường sự hấp thu và các chất bổ trợ, hoặc hướng tới việc điều chế thành các dạng muối khác nhau. Công bố đơn sáng chế Hàn Quốc số 10-2004-0104020 đề xuất rebamipid lysinat, rebamipid argininat và dược phẩm chứa các hoạt chất này, nhưng độ hấp thu của chúng trong cơ thể vẫn còn bị nghi ngờ. Các kỹ thuật

khác để làm tăng hiệu quả độ sinh khả dụng của rebamipid vẫn chưa được phát hiện.

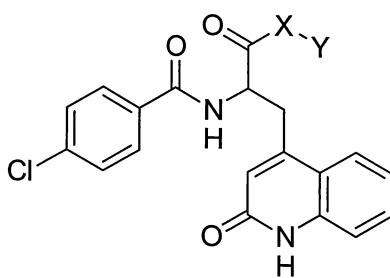
Theo sáng chế, rebamipid, hợp chất có tỷ lệ hấp thu rất kém, dù có hiệu quả điều trị nhiều triệu chứng khác nhau như được đề cập ở trên, được đề xuất dưới dạng tiền dược chất rebamipid có tỷ lệ hấp thu tăng lên gấp 25 lần so với bản thân rebamipid, và phương pháp điều chế tiền dược chất này, và sáng chế còn mô tả cách sử dụng tiền dược chất rebamipid này.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất tiền dược chất rebamipid mà được cải thiện tỷ lệ hấp thu.

Mục đích khác của sáng chế là đề xuất phương pháp điều chế tiền dược chất rebamipid được cải thiện tỷ lệ hấp thu này, và ngoài ra sáng chế còn mô tả cách sử dụng tiền dược chất rebamipid này.

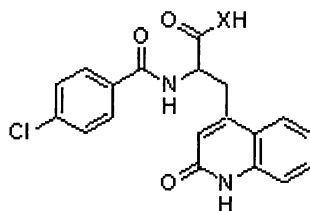
Cụ thể hơn, theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học I sau đây, hoặc muối được dụng, chất đồng phân, hay hydrat hoặc solvat của nó:



(I)

trong đó, X và Y như được xác định trong phần mô tả sau đây.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học I, bao gồm bước cho hợp chất có công thức hóa học II sau đây phản ứng với hợp chất có công thức hóa học III sau đây:



(II)

Y-Z

(III)

trong đó,

X và Y như được xác định trong phần mô tả sau đây, và Z là nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm amin, nguyên tử halogen, hoặc nhóm rời chuyển.

Theo khía cạnh khác nữa, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để phòng hoặc điều trị bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, bệnh khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, mỡ máu cao, tình trạng bệnh lý với lượng triglycerit trong máu cao, bệnh tiểu đường, hội chứng ruột kích thích, và bệnh béo phì, chứa tiền dược chất rebamipid làm hoạt chất.

Hiệu quả có lợi của sáng chế

Như được mô tả trên đây, tiền dược chất rebamipid theo sáng chế cải thiện tốt về hiệu quả hấp thu vào cơ thể. Đồng thời, sáng chế còn đề xuất phương pháp điều chế tiền dược chất rebamipid, và mô tả cách sử dụng tiền dược chất rebamipid này.

Cụ thể hơn, khi ở dạng muối, tiền dược chất rebamipid theo sáng chế có hiệu quả hấp thu vào cơ thể tăng đáng kể so với dạng axit tự do. Do đó, ngay cả với một lượng nhỏ muối của tiền dược chất rebamipid thì vẫn có hiệu quả ngăn ngừa hoặc điều trị các loại bệnh khác nhau bao gồm loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, bệnh khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, béo phì, mỡ máu cao, tình trạng bệnh lý với lượng triglycerit trong máu cao, bệnh tiểu đường, và hội chứng ruột kích thích.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

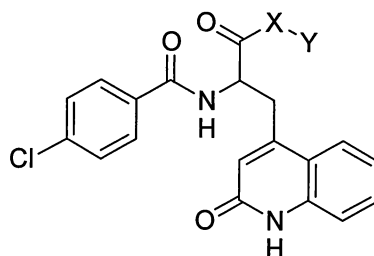
Fig.1 là đồ thị thể hiện mức chuyển hóa tiền dược chất rebamipid theo ví dụ 47 thành rebamipid (thuốc hoạt động) trong máu toàn phần ở chuột thí nghiệm được theo dõi theo thời gian.

Mô tả chi tiết sáng chế

Sau đây, sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn.

Theo một khía cạnh, sáng chế đề xuất tiền dược chất của rebamipid, mà là thuốc dùng để điều trị loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, bệnh khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, và viêm khớp dạng thấp.

Theo một phương án, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức hóa học I dưới đây, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân, hydrat hoặc solvat của nó:



(I)

trong đó,

X là nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

Y là gốc được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, (C₁-C₃ alkyloxy)C₁-C₆ alkyl, (C₂-C₆ alkenyloxy)C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylcarbonyloxy)C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylsulfanyl)C₁-C₆ alkyl, (arylsulfanyl)C₁-C₆ alkyl, (arylsulfonyl)C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylamino)C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl)amino]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃

alkyl)(aryl)amino]C₁-C₆ alkyl, {[(C₁-C₃ alkyl)(aryl)C₁-C₃ alkyl]amino}C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)(heteroaryl)amino]C₁-C₆ alkyl, (arylcacbonylamino)C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₂-C₆ oxoalkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, (C₃-C₈ xycloalkyl)C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ xycloalkenyl)C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkyl]C₁-C₆ alkyl, {[(aryl)C₁-C₃ alkyl]C₃-C₈ heteroxycloalkyl}C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₆ alkyloxycarbonyl)C₃-C₈ heteroxycloalkyl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyloxycarbonyl)C₃-C₈ heteroxycloalkyl]C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkenyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkenyl]C₁-C₆ alkyl, (aryl)C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyloxy)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(aryloxy)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkylsulfanyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyloxycarbonyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(aryloxycarbonyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, (aryl)C₃-C₆ alkenyl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl, [(alkyloxycarbonyl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ xycloalkyl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(aryl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, {[(aryl)C₁-C₃ alkyl]heteroaryl}C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkyloxycarbonyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkyloxycarbonyl]C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ heteroxycloalkylcarbonyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkylcarbonyl]C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ xycloalkyl)oxycarbonyloxy]C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ heteroxycloalkyl)oxycarbonyloxy]C₁-C₆ alkyl, (ureido)C₁-C₆ alkyl, (arylureido)C₁-C₆ alkyl, [(aryl)(C₁-C₃ alkylureido)]C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylaminocarbonyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ heteroxycloalkyl)aminocarbonyl]C₁-C₆ alkyl, {[(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkyl]aminocarbonyl}C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)(C₁-C₃ alkyloxy)aminocarbonyl]C₁-C₆ alkyl và (oxoC₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkyl,

với điều kiện là gốc C₁-C₆ alkyl, gốc C₂-C₆ alkenyl, gốc C₂-C₆ alkynyl, gốc C₂-C₆ oxoalkyl, gốc C₃-C₈ xycloalkyl, gốc C₃-C₈ xycloalkenyl, gốc C₃-C₈ heteroxycloalkenyl, gốc aryl hoặc gốc heteroaryl có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃ alkyl, flo, clo, brom, hydroxy, oxo, nitro, và xyano.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxycloalkyl” là chỉ phần nhóm chức mạch vòng, không thơm có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như N, O và S, dưới dạng các nguyên tử cấu thành của (các) vòng ở một hai hoặc ba vị trí liên tiếp hoặc không liên tiếp trong (các) vòng. Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroxycloalkenyl” là chỉ phần nhóm chức mạch vòng, không thơm có một hoặc nhiều nguyên tử khác loại, như N, O và S, dưới dạng các nguyên tử cấu thành của (các) vòng ở một hai hoặc ba vị trí liên tiếp hoặc không liên tiếp trong (các) vòng, và có ít nhất một liên kết đôi trong (các) vòng. Các ví dụ về các gốc heteroxycloalkyl hoặc heteroxycloalkenyl bao gồm aziridin, oxiran, azetidin, oxetan, pyrrolidin, pyrolin, pyrazolidin, pyrazolin, imidazolidin, imidazolin, triazolidin, oxazolidin, tetrahydrofuran, tetrahydrothiophen, thiazolidin, dioxolan, dioxol, oxathiolan, morpholin, thiomorpholin, dithian, piperidin, piperazin, pyran, dioxan, và azepan, nhưng không bị giới hạn ở các hợp chất này.

Thuật ngữ “aryl”, như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định bao gồm benzen, naphthalen, antraxen, hoặc phenantren, nhưng không chỉ giới hạn ở các chất này.

Như được sử dụng ở đây, thuật ngữ “heteroaryl” là chỉ phần nhóm chức có ít nhất một vòng thơm trong đó ít nhất một nguyên tử khác loại, như N, O và S, dưới dạng nguyên tử cấu thành, có mặt ở một, hai hoặc ba vị trí liên tiếp hoặc không liên tiếp. Các ví dụ về các phần nhóm chức heteroaryl bao gồm pyrol, imidazol, pyrazol, triazol, furan, thiophen, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, oxadiazol, thiadiazol, pyridin, pyrimidin, pyrazin, pyridazin, triazin, azepin, indol, benzimidazol, indazol, benzoxazol, benzoisoxazol, benzothiazol, benzotriazol, benzofuran, benzothiophen, quinolin, isoquinolin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, naphthyridin, phtalazin, benzopyran, benzoxazin, benzotriazin, croman, cremen, benzodioxan, atridin, phenothiazin, phenoxazin, và carbazol, nhưng không bị giới hạn ở các hợp chất này.

Theo sáng chế, X-Y là axit amin hoặc (C_1 - C_3 alkyl) este của axit amin. Axit amin bao

gồm glyxin, leuxin, methionin, valin, alanin, isoleuxin, prolin, tryptophan, phenylalanin, serin, threonin, asparagin, axit glutamic, lysin, histidin, và tyrosin.

Các ví dụ minh họa cụ thể về hợp chất có công thức hóa học I bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở các hợp chất sau đây:

- 1) metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 2) etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 3) 3-metylbutyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 4) hexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 5) 2-bromoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 6) 2-hydroxyetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 7) metoxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 8) 2-metoxyetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 9) 2-vinyloxyetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 10) 2-axetoxetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 11) 2-metylsulfanyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 12) 2-phenylsulfanyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 13) 2-metylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

- 14) 2-dimetylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 15) 2-dimetylamino-1-metyl-etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 16) 2-dietylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 17) 2-diisopropylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 18) 3-dimetylaminoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 19) 2-(metyl phenyl amino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;
- 20) 2-(benzyl etyl amino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;
- 21) 2-(benzoxazol-2-ylmetyl amino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 22) 2-benzoylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 23) alyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 24) but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 25) 3-metylbut-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

- 26) 3-prop-2-ynyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 27) 2-oxopropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 28) 2-oxobutyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 29) xyclopentyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 30) xyclohexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 31) xyclopropylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 32) xyclobutylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 33) xyclohexylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 34) xyclopent-3-enylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 35) oxiranylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 36) 3-metyloxetan-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 37) 2-(1-metylpyrolidin-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;
- 38) 2-pyrolidin-1-yl-etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-

yl)propionat;

39) tetrahydrofuran-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

40) [1,3]dioxolan-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

41) 2-[1,3]-dioxolan-2-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

42) 1-metylpiperidin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

43) 1-metylpiperidin-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

44) 2-piperidin-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

45) tetrahydropyran-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

46) 2-[1,3]dioxan-2-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

47) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

48) 3-morpholin-4-ylpropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

49) 4-morpholin-4-ylbutyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)

propionat;

50) 6-morpholin-4-ylhexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)

propionat;

51) (4-methylpiperazin-1-yl)methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

52) 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

53) 4-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]butyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

54) (4-*tert*-butyloxycarbonylpiperazin-1-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

55) 2-azepan-1-ylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

56) 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

57) (2-oxooxazolidin-5-yl)methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

58) 4-morpholin-4-yl-*cis*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

59) 4-morpholin-4-yl-*trans*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

60) 5-methyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-ylmethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-

đihydroquinolin-4-yl)propionat;

61) benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

62) phenetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

63) 2-metylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

64) 3-metylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

65) 3,4-đimetylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

66) 3,5-đimetylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

67) 3-flobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

68) 2,5-điflobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

69) 3-xyanobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

70) 3-nitrobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

71) 4-metoxybenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

72) 3-phenoxybenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

73) 4-metylsulfanylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

74) (4-metyloxycacbonyl)benzyl 4-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

75) (3-phenyloxycacbonyl)benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

76) naphtalen-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

77) antraxen-9-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

78) 2-pyrol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

79) (2-etoxycacbonyl)furan-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

80) 2-thiophen-2-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

81) 2-thiophen-3-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

82) 2-imidazol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

83) 5-xyclopropyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

- 84) 3,5-dimetylisoxazol-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;
- 85) 2-(5-metyl-4-phenyloxazol-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 86) 2-metylthiazol-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;
- 87) 2-(4-metylthiazol-5-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;
- 88) pyrimidin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 89) pyrimidin-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 90) pyrimidin-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 91) 2-(pyrimidin-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 92) quinolin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 93) quinolin-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 94) 2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

- 95) benzothiazol-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 96) 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 97) carbazol-9-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 98) metylcarbamoylemetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 99) 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 100) 1-(4-metylpiperazin-1-cabonyl)propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 101) 2-morpholin-4-yl-2-oxoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 102) (metoxymetylcarbamoylemetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 103) 2-etoxycabonyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 104) 2-etoxycabonyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 105) 2-morpholin-4-yl-etoxycabonylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

106) 2-morpholin-4-yletyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionyloxy]butyrat;

107) 2-(1,3-dioxo-1,3-dihydroisoindol-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

108) xyclohexyloxycacbonylloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

109) 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonylloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

110) 2-ureidoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

111) 2-(3-phenyl-ureido)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

112) 2-(3-benzyl-ureido)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

113) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic;

114) *S*-metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

115) *S*-etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

116) *S*-propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

117) *S*-butyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

118) *S*-(3-metylbutyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

119) *S*-hexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

120) *S*-(2-dimetylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

121) *S*-(2-dietylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

122) *S*-(2-diisopropylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

123) *S*-(2-dimetylamino)propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

124) *S*-(2-benzoylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat oxalate;

125) *S*-metoxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

126) *S*-(2-benzoyloxy)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

127) *S*-(2-metylsulfanyl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

128) *S*-(2-phenylsulfanyl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

129) *S*-(2-benzensulfonyl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

130) *S*-(2-oxobutyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

- 131) *S*-(2-ureido)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 132) *N,N*-dimetyl S-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)]thiocarbamat;
- 133) *S*-alyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 134) *S*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 135) *S*-prop-2-ynyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 136) *S*-xyclopentyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 137) *S*-xyclohexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 138) *S*-xyclopropylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 139) *S*-xyclobutylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 140) *S*-xyclohexylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 141) *S*-(xyclopent-3-enyl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 142) *S*-oxiranylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-

yl)thiopropionat;

143) *S*-(tetrahydrofuran-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

144) *S*-(2-pyrolidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

145) *S*-[2-(1-metylpyrolidin-2-yl)]etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

146) *S*-([1,3]dioxolan-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

147) *S*-(2-[1,3]dioxolan-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

148) *S*-(2-piperidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

149) *S*-(1-metylpyriderin-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

150) *S*-{4-[4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl]-butyl} 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

151) *S*-(2-morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionat;

152) *S*-(tetrahydropyran-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

153) *S*-(2-[1,3]-dioxan-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-

4-yl) thiopropionat;

154) *S*-(2-azepan-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

155) *S*-(5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

156) *S*-benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

157) *S*-phenetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

158) *S*-(2-metylbenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

159) *S*-(3-metylbenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

160) *S*-(3,4-dimetylbenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

161) *S*-(4-flobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

162) *S*-(2,5-diflobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

163) *S*-(3-clobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

164) *S*-(3,5-dibromobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

165) *S*-(3-xyanobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

166) *S*-(4-xyanobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

167) *S*-(3-metoxybenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

168) *S*-(4-metoxybenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

169) *S*-(3-phenoxybenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

170) *S*-(3-metoxycacbonyl)benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

171) *S*-(3-phenyloxycacbonyl)benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

172) *S*-[2-(4-metylthiazol-5yl)etyl] 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

173) *S*-(pyrimidin-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

174) *S*-(pyrimidin-3-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) thiopropionat;

175) *S*-(3-phenylalyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

- 176) *S*-etoxy-3-oxopropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl) thiopropionat;
- 177) etyl [2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]axetat;
- 178) axit [2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]axetic;
- 179) etyl 4-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]butyrat;
- 180) etyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]-4-metyl pentanoat;
- 181) etyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]-3-phenyl propionat;
- 182) etyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]-3-(1H-indol-3-yl)propionat;
- 183) dietyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino] pentan-1,5-dioat;
- 184) axit dietyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)propionylamino]pentan-1,5-dioic;
- 185) 4-clo-N-[1-[2-(3H-imidazol-4-yl)etylcarbamoil]-2-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)etyl]benzamid;
- 186) 4-clo-N-[2-(2-oxo-1,2-diidroquinolin-4-yl)-1-(2-pyrolidin-1-yl-etylcarbamoil)etyl] benzamid; và

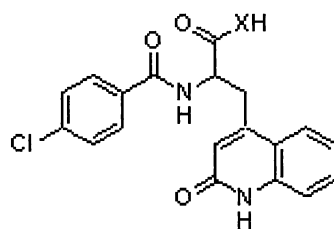
187) 4-clo-N-[1-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)ethyl] benzamit.

Các tiền dược chất rebamipid theo sáng chế có thể ở dạng muối, và tốt nhất là muối được dụng. Muối hữu dụng nhất theo sáng chế là muối cộng axit được tạo ra với axit tự do được dụng. Axit tự do có thể là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Các ví dụ về các axit hữu cơ bao gồm, nhưng không giới hạn, axit xitric, axit axetic, axit lactic, axit tartaric, axit maleic, axit fumaric, axit formic, axit propionic, axit oxalic, axit trifloaxetic, axit benzoic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit glycolic, axit suxinic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit glutamic, axit asparatic, axit salixylic, axit malonic, axit malic, và axit benzosulfonic. Các axit vô cơ có thể là trong số các axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric và axit phosphoric, nhưng không chỉ giới hạn ở các axit này.

Ngoài ra, các chất đồng phân của các hợp chất có công thức hóa học I cũng thuộc phạm vi của sáng chế. Ví dụ, các hợp chất có công thức hóa học I có thể có nguyên tử cacbon bất đối xứng (tâm không đối xứng), và do đó có thể tồn tại các chất đồng phân đối quang có cấu hình R hoặc S, các raxemat, các đồng phân không đối quang, các raxemat không đối quang, hoặc các chất đồng phân không quang hoạt. Các chất đồng phân này và các chất đồng phân quang học khác, và các hỗn hợp của chúng, đều thuộc phạm vi của sáng chế.

Đồng thời, hợp chất có công thức hóa học I có thể ở dạng solvat hoặc hydrat, các dạng này cũng thuộc phạm vi của sáng chế.

Theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất phương pháp điều chế hợp chất có công thức hóa học I, bao gồm bước cho hợp chất có công thức hóa học II dưới đây phản ứng với hợp chất có công thức hóa học III dưới đây:



(II)

Y-Z

(III)

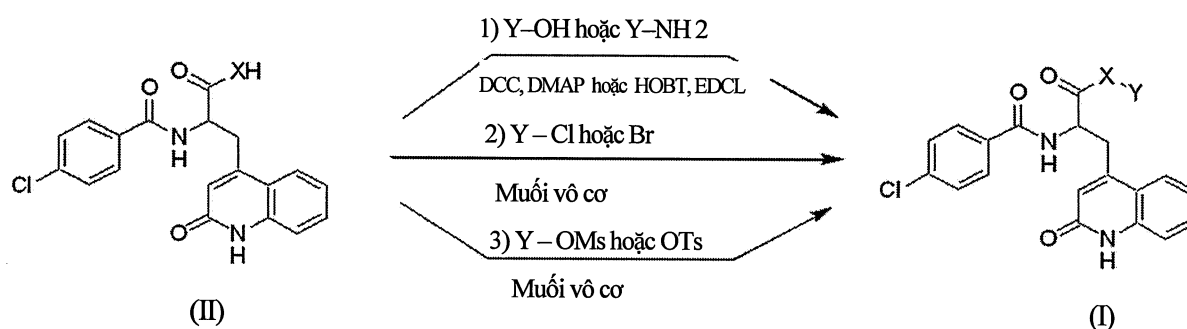
trong đó,

X và Y là như được xác định ở trên, và Z là nhóm hydroxyl, nhóm amino, nhóm amin, nguyên tử halogen, hoặc nhóm rời chuyển.

Theo một phương án của sáng chế, Z là hydroxyl, -NH₂, Cl, Br, alkylsulfonyl hoặc arylsulfonyl.

Cụ thể, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế như được minh họa bởi sơ đồ phản ứng 1 dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở sơ đồ này.

Sơ đồ phản ứng 1



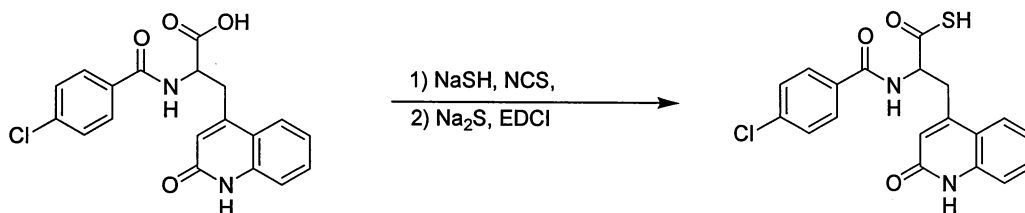
(trong đó, X là nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử lưu huỳnh)

Hợp chất có công thức hóa học II, sử dụng dưới dạng nguyên liệu đầu trong sơ đồ phản ứng 1, có thể được tổng hợp sử dụng như phương pháp đã được bộc lộ trong patent Hoa Kỳ

số US 4,578,381. Muối vô cơ được sử dụng trong sơ đồ phản ứng 1 có thể là muối kim loại kiềm vô cơ như natri bicacbonat, natri cacbonat, kali bicacbonat, kali cacbonat, hoặc xesi cacbonat. Phản ứng có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 10 đến 100°C trong thời gian từ 1 đến 24 giờ trong dung môi, như axeton, đimetylformamit, đimetylsulfoxit, hoặc axetonitril. Trong sơ đồ phản ứng 1, DCC có nghĩa là đixyclohexylcarbodiimít; DMAP là 4-đimetylaminopyridin; HOBT là 1-hydroxybenzotriazol; và EDCI là 1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimít HCl. Y-OMs hoặc Y-OTs là nhóm sulfonyl như nhóm alkylsulfonyl, ví dụ, metansulfonyl; hoặc nhóm arylsulfonyl, như paratoluen sulfonyl, benzen sulfonyl hoặc 4-nitrobenzen sulfonyl.

Trong sơ đồ phản ứng 1, khi X là lưu huỳnh, hợp chất có công thức hóa học II có thể được tổng hợp theo sơ đồ phản ứng 2 sau đây:

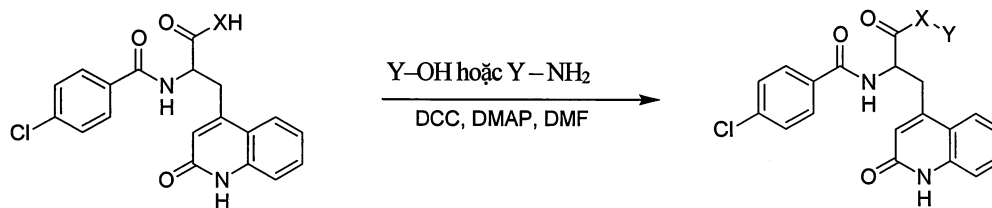
Sơ đồ phản ứng 2



Trong sơ đồ phản ứng 2, natri hydrosulfua được sử dụng với lượng từ 1 đến 10 đương lượng, và tốt hơn là với lượng từ 4 đến 5 đương lượng, trong khi natri sulfua được sử dụng với lượng từ 1 đến 5 đương lượng và tốt hơn là với lượng từ 2 đến 5 đương lượng. Phản ứng này có thể được thực hiện ở nhiệt độ từ 10 đến 100°C trong thời gian từ 1 đến 24 giờ, với đimetylformamit, đimetylsulfoxit hoặc axetonitril làm dung môi. Trong sơ đồ phản ứng, NCS có nghĩa là N-closuxinimit.

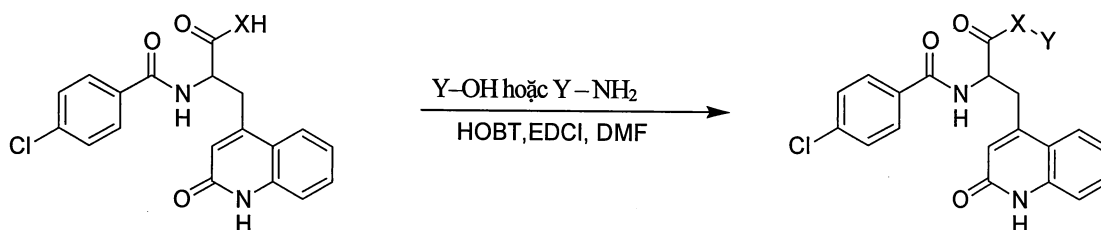
Cụ thể hơn, hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế theo các quá trình thực nghiệm tổng quát như được mô tả dưới đây.

Quá trình thực nghiệm A



Hợp chất có công thức hóa học II được hòa tan ở nhiệt độ cao trong DMF (đimetylformamit, khoảng 8 đến 10 thể tích hợp chất có công thức hóa học II), và được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung thêm DCC (đixyclohexylcarbodiimide, khoảng 1 đến 1,5 đương lượng) và DMAP (đimetylaminopyridin, khoảng 0,1 đến 0,3 đương lượng). Khi nhiệt độ bên trong trở nên ổn định, rượu hoặc amin (khoảng 1 đến 1,2 đương lượng) được bổ sung từ từ. Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 4 đến 24 giờ. Tiếp theo, sản phẩm được tạo ra được thu gom bằng cách lọc, sau đó loại bỏ DMF trong chân không. Sau đó, phần cặn được phân tách sắc ký cột sử dụng metylen clorua: metanol (9:1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức hóa học I dưới dạng chất rắn. Thực hiện kết tinh lại nếu cần.

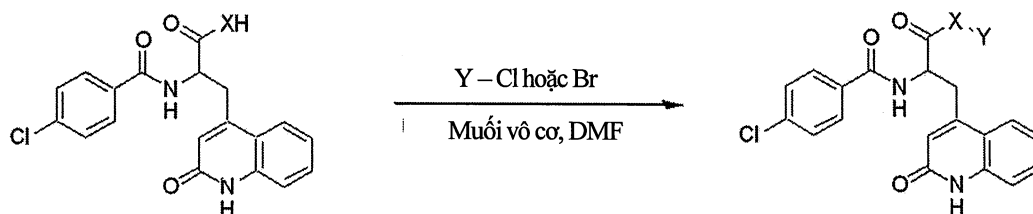
Quá trình thực nghiệm B



Hợp chất có công thức hóa học II được hòa tan ở nhiệt độ cao trong DMF (đimetylformamit, khoảng 8 đến 10 thể tích hợp chất có công thức hóa học II), và được làm lạnh đến 0°C. Hỗn hợp này được bổ sung thêm EDCI (1-ethyl-3-(3-đimetylaminopropyl) carbodiimide HCl, khoảng 1 đến 3 đương lượng) và HOBT (1-hydroxybenzotriazol, khoảng 1 đến 3 đương lượng). Khi nhiệt độ bên trong trở nên ổn định, rượu hoặc amin (khoảng 1 đến 1,5 đương lượng) được bổ sung từ từ. Khuấy đều hỗn hợp thu được ở nhiệt độ phòng trong thời gian từ 4 đến 24 giờ. Tiếp theo, sản phẩm được tạo ra được thu gom bằng cách lọc, sau

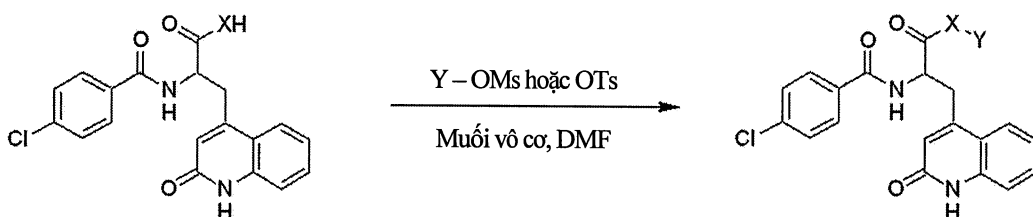
đó loại bỏ DMF trong chân không. Sau đó, phần cặn được phân tách sắc ký cột sử dụng metylen clorua:metanol (9:1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức hóa học I dưới dạng chất rắn. Thực hiện kết tinh lại nếu cần.

Quá trình thực nghiệm C



Bổ sung lần lượt DMF (đimetylformamit, khoảng 8 đến 10 thể tích hợp chất có công thức hóa học II), hợp chất halogen (khoảng 1 đến 1,5 đương lượng), và muối vô cơ (khoảng 1 đến 2 đương lượng) vào hợp chất có công thức hóa học II, hỗn hợp thu được để phản ứng ở nhiệt độ $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ trong thời gian khoảng 1 đến 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm được thu gom bằng cách lọc, sau đó loại bỏ DMF trong chân không. Phần cặn được phân tách sắc ký cột sử dụng metylen clorua: metanol (9:1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức hóa học I dưới dạng chất rắn. Thực hiện kết tinh lại nếu cần.

Quá trình thực nghiệm D



Bổ sung lần lượt DMF (đimetylformamit, khoảng 8 đến 10 thể tích hợp chất có công thức hóa học II), hợp chất sulfonat (khoảng 1 đến 1,5 đương lượng), và muối vô cơ (khoảng 1 đến 2 đương lượng) vào hợp chất có công thức hóa học II, hỗn hợp thu được để phản ứng ở nhiệt độ $20\sim 80^{\circ}\text{C}$ trong thời gian khoảng 1 đến 24 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, sản phẩm được thu gom bằng cách lọc, sau đó loại bỏ DMF trong chân không. Phần cặn được

phân tách sắc ký cột sử dụng metylen clorua: metanol (9:1, thể tích/thể tích) để thu được hợp chất có công thức hóa học I dưới dạng chất rắn. Thực hiện kết tinh lại nếu cần.

Cụ thể hơn, hợp chất theo ví dụ 113, axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)-thiopropionic, có thể được điều chế theo quá trình thực nghiệm A hoặc B như sau:

Quá trình thực nghiệm A

Trong 400 mL DMF (đimetylformamit), hòa tan 50 g (134,8 mmol) rebamipid ở nhiệt độ cao, và dung dịch được để nguội đến nhiệt độ phòng. Dung dịch được khuấy, cùng với 28,1 g (1,0 đương lượng, 134,8 mmol) DCC (đixyclohexylcarbodiimit) trong thời gian 30 phút, và sau đó, cùng với 16,0 g (1,0 đương lượng, 134,8 mmol) NaSH (natri hydrosulfua) ở nhiệt độ phòng trong thời gian 15 giờ. Sau khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được bổ sung với 800 mL nước, và sau đó được chiết ba lần với 800 mL etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô bằng magie sulfat khan, lọc và cô đặc. Bổ sung vào phần cặn cô đặc 800 mL etyl axetat, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng. Kết tủa tạo ra được lọc, và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (42,0 g).

Quá trình thực nghiệm B

Trong 80 mL DMF (đimetylformamit), hòa tan 10 g (26,97 mmol) rebamipid ở nhiệt độ cao, và dung dịch được làm lạnh đến 0°C. Dung dịch được trộn với 5,69 g (1,1 đương lượng, 29,67 mmol) EDCI (1-etyl-3-(3-đimetylaminopropyl)carbodiimit HCl) và 13,6 g (3,0 đương lượng, 80,9 mmol) Na₂S (natri sulfua), sau đó loại bỏ bể đá trước khi khuấy ở nhiệt độ phòng trong thời gian 3 giờ. Khi phản ứng hoàn thành, hỗn hợp phản ứng được bổ sung với 160 mL nước, và sau đó được chiết ba lần với 160 mL etyl axetat. Pha hữu cơ được làm khô với magie sulfat khan, lọc và cô đặc. Bổ sung vào phần cặn cô đặc 200 mL etyl axetat, sau đó khuấy ở nhiệt độ phòng. Kết tủa tạo ra được lọc, và sấy khô để thu được hợp chất nêu ở tiêu

đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (6,5 g).

Trong khi đó, muối của tiền dược chất rebamipid theo sáng chế có thể được điều chế theo quá trình thực nghiệm E được thiết lập từ trước như dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở các axit này.

Quá trình thực nghiệm E



Hòa tan hợp chất công thức hóa học I vào đimethylsulfoxit hoặc đimethylformamit (khoảng 3 đến 10 thể tích của hợp chất có công thức hóa học I). Axit hữu cơ hoặc axit vô cơ (1 đương lượng) được bổ sung vào dung dịch, và được khuấy đều để thu được hợp chất có công thức hóa học III là chất rắn.

Hợp chất có công thức hóa học I theo sáng chế có tỷ lệ hấp thu vào cơ thể cao hơn so với rebamipid ở trạng thái tự do, có thể được hữu dụng trong thực tế thay cho rebamipid, để phòng hoặc chữa bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, hoặc béo phì. Vì các bệnh này đã được biết đến hoặc được coi là có thể điều trị hoặc chữa được với rebamipid, nên các tiền dược chất rebamipid theo sáng chế có nhiều khả năng điều trị hiệu quả các bệnh này. Do đó, theo khía cạnh khác, sáng chế đề xuất được phẩm dùng để phòng hoặc chữa bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, hoặc béo phì, chứa hợp chất có công thức hóa học I hoặc muối được dụng của nó làm hoạt chất.

Liều dùng hàng ngày có tác dụng dược lý là khoảng từ 0,5 mg/kg thể trọng đến 100

mg/kg thể trọng, và tốt hơn là từ khoảng 1 mg/kg thể trọng đến 30 mg/kg thể trọng rebamipid hoặc muối được dụng của nó. Tuy nhiên, liều dùng có tác dụng dược lý có thể thay đổi phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau bao gồm mức độ nghiêm trọng của bệnh, tuổi của bệnh nhân, trọng lượng, điều kiện sức khỏe, và giới tính, đường dùng thuốc và thời gian dùng thuốc.

Đồng thời, dược phẩm theo sáng chế có thể còn chứa chất phụ gia được dụng. Thuật ngữ “dược dụng”, như được sử dụng ở đây, đề cập đến tính tương hợp sinh lý và không gây ra rối loạn tiêu hóa, phản ứng dị ứng như hoa mắt, chóng mặt, hoặc các phản ứng tương tự sau khi dùng thuốc ở người. Chất phụ gia có thể là một trong số chất mang, tá dược, và chất pha loãng, tiêu biểu là lactoza, đextroza, sucroza, sorbitol, manitol, xylitol, erythritol, maltitol, tinh bột, gồm acacia, alginat, gelatin, canxi phosphat, canxi silicat, xenluloza, metyl xenluloza, polyvinylpyrrolidon, nước, metylhydroxybenzoat, propylhydroxybenzoat, đá tan, magie stearat, và dầu khoáng. Chất độn, chất chống đông tụ, chất bôi trơn, chất giữ ẩm, chất tạo hương, chất nhũ hóa, và chất bảo quản có thể được sử dụng trong dược phẩm theo sáng chế.

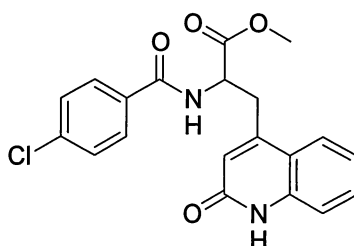
Ngoài ra, dược phẩm theo sáng chế có thể được bào chế thành dược phẩm thích hợp để sử dụng để giải phóng hoạt chất theo cách tức thời, kéo dài hoặc trì hoãn. Dược phẩm có thể ở dạng bột, hạt, viên nén, nhũ tương, sirô, khí dung, viên nang mềm hoặc viên nang gelatin cứng, dược phẩm tiêm vô trùng, hoặc bột vô trùng.

Dược phẩm theo sáng chế có thể được chỉ định dùng qua nhiều đường khác nhau, bao gồm đường miệng, hấp thu qua da, đặt dưới da, tiêm tĩnh mạch, và tiêm bắp. Liều dùng của hoạt chất có thể được xác định phụ thuộc vào các yếu tố khác nhau như đường dùng thuốc, tuổi của bệnh nhân, giới tính và thể trọng, mức độ nghiêm trọng của bệnh cần điều trị, v.v.. Dược phẩm theo sáng chế có thể được chỉ định dùng kết hợp với hợp chất đã biết để phòng hoặc điều trị bệnh liên quan.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả một cách chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau đây chỉ với mục đích minh họa mà không làm giới hạn sáng chế.

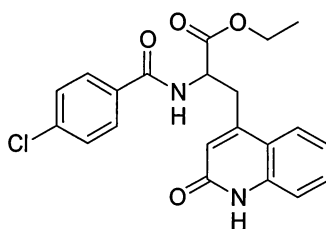
Ví dụ 1: Điều chế methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,36 g (1,5 đương lượng, 0,40 mmol) methyl iodua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,55(d, 2H), 7,31(d, 1H), 7,24(dd, 1H), 6,44(s, 1H), 4,79(m, 1H), 3,69(s, 3H), 3,47(dd, 1H), 3,27(q, 1H).

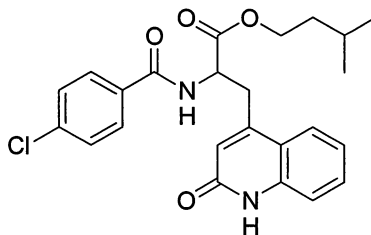
Ví dụ 2: Điều chế ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,62 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) iodoetan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,82(m, 3H), 7,55(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,12(q, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,28(q, 1H), 1,17(t, 3H).

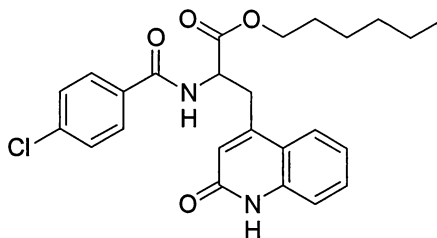
Ví dụ 3: Điều chế 3-metylbutyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,60 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-bromo-3-metylbutan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,84-7,80(m, 3H), 7,58-7,50(m, 2H), 7,50(t, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,24-7,21(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,77-4,74(m, 1H), 4,09(t, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 1,57-1,53(m, 1H), 1,43-1,40(m, 2H), 0,83(q, 6H).

Ví dụ 4: Điều chế hexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat

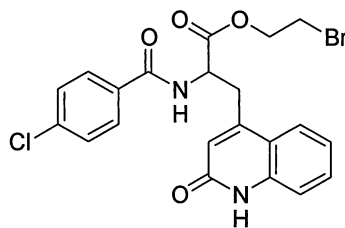


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,66 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-bromohexan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,82(q, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,06(t, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 1,51(t, 3H), 1,19(br-s, 6H), 0,81(t, 3H).

Ví dụ 5: Điều chế 2-bromoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-

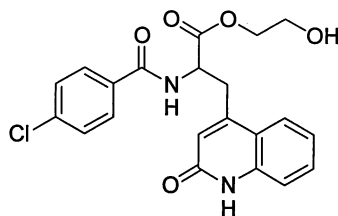
yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm A, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,33 g (1,0 đương lượng, 2,69 mmol) 2-bromoetanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,11(d, 1H), 8,03(d, 1H), 7,85(m, 3H), 7,74(d, 1H), 7,55(m, 4H), 7,44(m, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,47(s, 1H), 4,83(m, 3H), 4,52(m, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,33(m, 1H).

Ví dụ 6: Điều chế 2-hydroxyetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

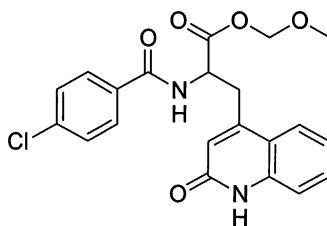


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,50 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-bromoetanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,85-7,82(m, 3H), 7,57(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,88(t, 1H), 4,16-4,11(m, 2H), 3,61-3,58(m, 2H), 3,51(dd, 1H), 3,26(q, 1H).

Ví dụ 7: Điều chế metoxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-

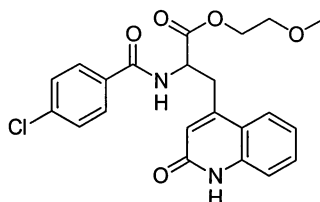
yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,32 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) clometyl metyl ete được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,11(d, 1H), 7,83(br-s, 3H), 7,59-7,51(m, 3H), 7,32(d, 1H), 7,25(t, 1H), 6,47(s, 1H), 5,29(s, 2H), 4,80(m, 1H), 3,56-3,49(m, 5H).

Ví dụ 8: Điều chế 2-metoxyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

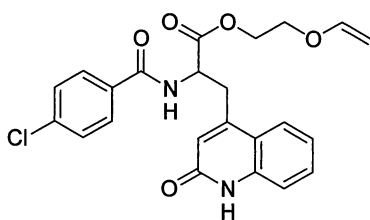


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,38g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-cloetyl metyl ete được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,21(m, 2H), 3,56-3,49(m, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 3,24(s, 3H).

Ví dụ 9: Điều chế 2-vinyloxyetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-

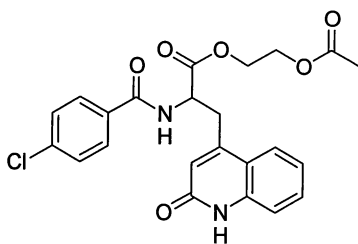
yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,43 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-cloetyl vinyl ete được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,84-7,81(m, 3H), 7,57(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,52(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,21(m, 1H), 6,49(q, 1H), 6,45(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,36-4,27(m, 2H), 4,19(dd, 1H), 3,97(dd, 1H), 3,94-3,84(m, 2H), 3,45(dd, 1H), 3,28(q, 1H).

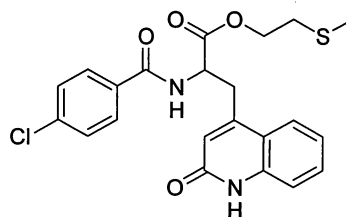
Ví dụ 10: Điều chế 2-axetoxyetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,49 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-cloetyl axetat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,36-4,29(m, 2H), 4,22-4,18(m, 2H), 3,45(dd, 1H), 3,28(q, 1H), 1,99(s, 3H).

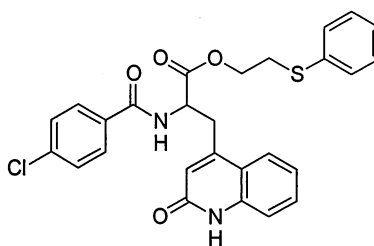
Ví dụ 11: Điều chế 2-methylsulfanylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,44 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-cloetyl methyl sulfua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,84(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,25(m, 2H), 3,48(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 2,72(t, 2H), 2,07(s, 3H).

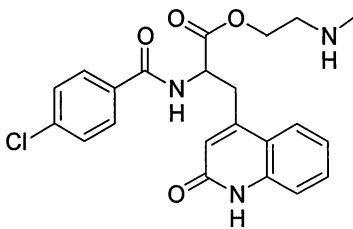
Ví dụ 12: Điều chế 2-phenylsulfanylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,69 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-cloetyl phenyl sulfua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,58(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,39-7,30(m, 5H), 7,25-7,18(m, 2H), 6,45(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,25(m, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,29-3,22(m, 3H).

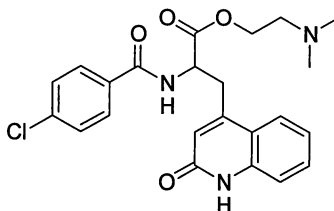
Ví dụ 13: Điều chế 2-methylaminoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm B, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,24 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) (2-methylamino)etanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,61(s, 1H), 8,84(d, 1H), 8,17(q, 1H), 7,91(d, 1H), 7,86(d, 2H), 7,55(d, 2H), 7,48(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,23(m, 1H), 6,46(s, 1H), 4,79(m, 1H), 3,44(dd, 1H), 3,14(q, 1H), 2,90(d, 3H).

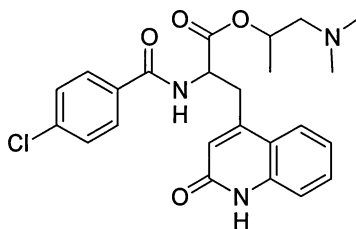
Ví dụ 14: Điều chế 2-đimethylaminoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,57 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (2-đimethylamino)etylclorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,61(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(m, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,15(m, 2H), 3,45(dd, 1H), 3,28(q, 1H), 2,43(m, 2H), 2,13(s, 6H).

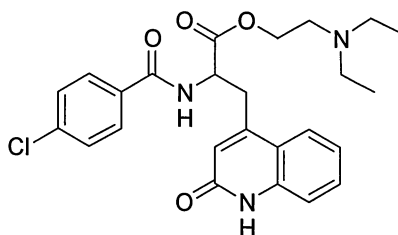
Ví dụ 15: Điều chế 2-(dimethylamino)-1-methyl-ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm B, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,33 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 1-(dimethylamino)-2-propanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,83(m, 3H), 7,56(m, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,22(m, 1H), 6,46(t, 1H), 4,77(m, 1H), 4,18(m, 1H), 3,94(m, 1H), 3,46(dd, 1H), 3,30(m, 1H), 2,75(m, 1H), 2,15(dd, 6H), 1,16(m, 1H), 0,89(q, 2H).

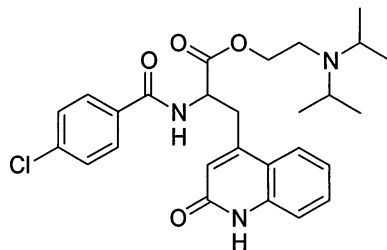
Ví dụ 16: Điều chế 2-(diethylamino)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,69 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(diethylamino)ethyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,50(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,11(m, 2H), 3,49(dd, 1H), 3,28(m, 1H), 2,60(m, 2H), 2,48(q, 4H), 0,90(t, 6H).

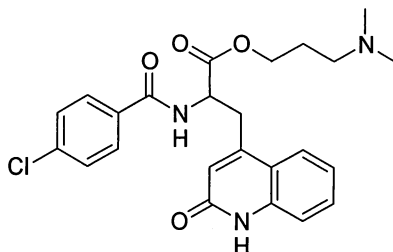
Ví dụ 17: Điều chế 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,80 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(điisopropylamino)etyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,02(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,80(m, 1H), 3,98(m, 2H), 3,46(dd, 1H), 3,27(m, 1H), 2,93(m, 2H), 2,55(t, 2H), 0,93(s, 6H), 0,91(s, 6H).

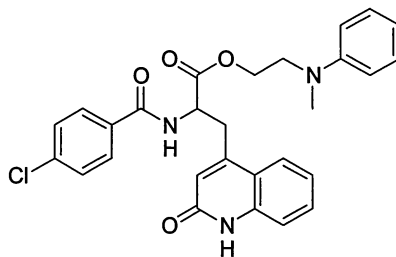
Ví dụ 18: Điều chế 3-(đimetylaminopropyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm B, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,33 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 3-(đimetylaminopropyl) 1-propanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,83(m, 3H), 7,54(m, 3H), 7,32(d, 1H), 7,23(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,09(m, 1H), 3,46(dd, 1H), 3,30(m, 1H), 2,16(t, 2H), 2,06(s, 6H), 1,66(m, 2H).

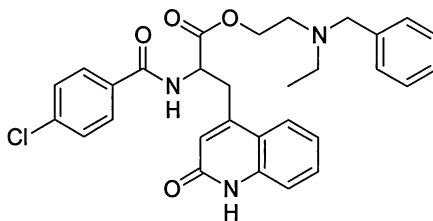
Ví dụ 19: Điều chế 2-(metyl phenyl amino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm B, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,49 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 2-(metylphenylamino)etanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,80(d, 2H), 7,73(d, 1H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,21(t, 1H), 7,13(t, 2H), 6,70(d, 2H), 6,59(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,25(m, 2H), 3,66-3,54(m, 2H), 3,38(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,87(s, 3H).

Ví dụ 20: Điều chế 2-(benzyl etyl amino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

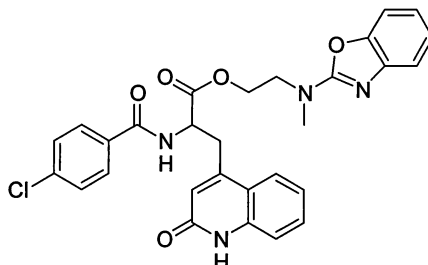


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,61 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(benzyl etylamino)etyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,83(d, 2H), 7,79(d, 1H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,33(d, 1H), 7,27-7,24(m, 4H), 7,20(q, 2H), 6,47(s, 1H), 4,83-4,79(m, 1H), 4,22-4,14(m, 2H), 3,56(s, 2H), 3,46(dd, 1H), 3,28(q, 1H), 2,69-2,64(m, 2H),

2,51-2,43(m, 2H), 0,92(t, 3H).

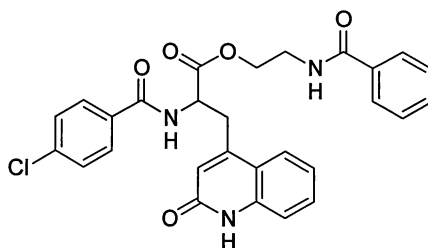
Ví dụ 21: Điều chế 2-(benzoxazol-2-ylmetyl amino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,85 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) benzoxazol-2-yl-(2-cloetyl)metyl amin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 8,99(d, 1H), 7,96(s, 1H), 7,75(d, 2H), 7,63(d, 1H), 7,50(d, 2H), 7,46(t, 1H), 7,33(d, 1H), 7,27(d, 1H), 7,22(d, 1H), 7,09(t, 1H), 6,95(t, 1H), 6,38(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,41(m, 2H), 3,83(m, 2H), 3,38(dd, 1H), 3,17(dd, 1H), 3,14(s, 3H).

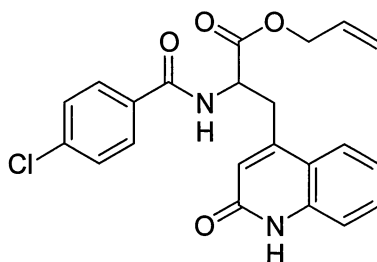
Ví dụ 22: Điều chế 2-benzoylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,74 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-cloetyl benzamit được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 8,67(d, 1H), 8,64(t, 1H), 7,84-7,77(m, 5H), 7,54-7,43(m, 6H), 7,29(d, 1H), 7,13(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,38(m, 1H), 4,23(m, 1H), 3,61-3,50(m, 3H), 3,21(q, 1H).

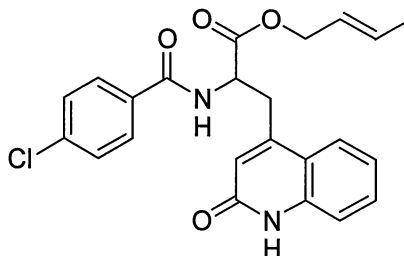
Ví dụ 23: Điều chế allyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,48 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) allylbromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,84-7,81(m, 3H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 5,94-5,84(m, 1H), 5,32-5,27(m, 1H), 5,22-5,19(dd, 1H), 4,85-4,80(m, 1H), 4,63-4,62(m, 2H), 3,47(dd, 1H), 3,30(q, 1H).

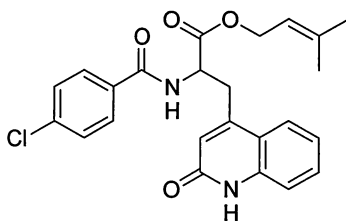
Ví dụ 24: Điều chế but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,36 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-clo-2-buten được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,02(d, 1H), 7,84-7,80(m, 3H), 7,57(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,43(s, 1H), 5,78-5,71(m, 1H), 5,55-5,48(m, 1H), 4,83-4,66(m, 1H), 4,54(d, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 1,65(t, 3H).

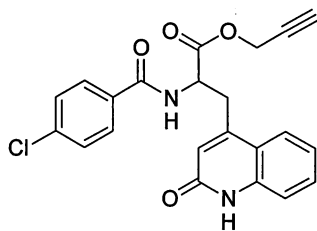
Ví dụ 25: Điều chế 3-metylbut-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,42 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-clo-3-metyl-2-buten được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,00(d, 1H), 7,84-7,82(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,52-7,50(m, 2H), 7,49-7,46(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,22-7,20(m, 1H), 6,44(s, 1H), 5,26-5,25(m, 1H), 4,80-4,77(m, 1H), 4,60-4,59(m, 2H), 3,42(dd, 1H), 3,27(q, 1H), 1,71(s, 3H), 1,65(s, 3H).

Ví dụ 26: Điều chế 3-prop-2-ynyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

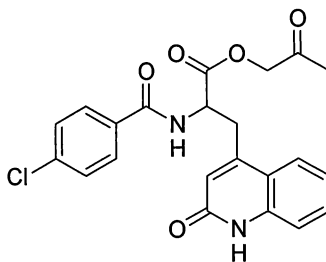


Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,84 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) propargyl tosylat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở

tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,84-7,80(m, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,81-4,76(m, 2H), 3,50-4,3(m, 1H), 3,32-3,26(m, 3H).

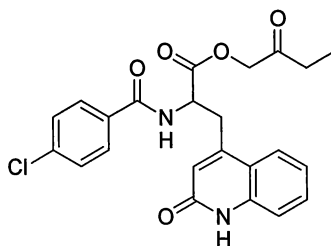
Ví dụ 27: Điều chế 2-oxopropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,37 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) cloaxeton được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,11(d, 1H), 7,84(t, 1H), 7,83(t, 1H), 7,81(d, 1H), 7,57(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,53-7,51(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,26-7,24(m, 1H), 6,50(s, 1H), 4,95-4,86(m, 3H), 3,58(dd, 1H), 3,31(q, 1H), 2,15(s, 3H).

Ví dụ 28: Điều chế 2-oxobutyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

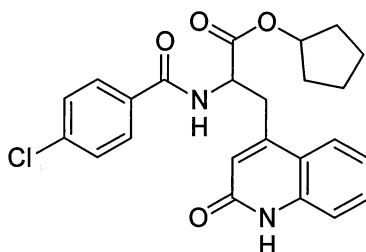


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,43 g (1,5 đương

lượng, 4,03 mmol) 1-clo-2-butanon được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,25(t, 1H), 6,50(s, 1H), 4,97-4,85(m, 3H), 3,58(dd, 1H), 3,31(q, 1H), 2,47(q, 2H), 0,96(t, 3H).

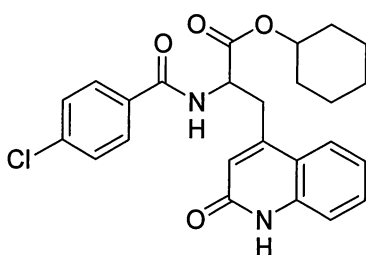
Ví dụ 29: Điều chế xyclopentyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,42 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) cloxyclopentan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,02(d, 1H), 7,83(d, 2H), 7,81(d, 1H), 7,57(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,11-5,10(m, 1H), 4,71-4,68(m, 1H), 3,40(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 1,81-1,74(m, 2H), 1,65-1,62(m, 1H), 1,58-1,55(m, 5H).

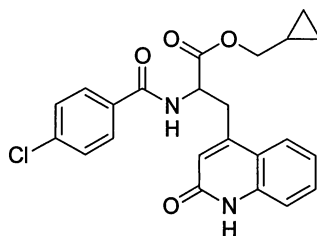
Ví dụ 30: Điều chế xyclohexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,47 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) cloxyclohexan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,01(d, 1H), 7,85-7,81(m, 3H), 7,58(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,75-4,70(m, 1H), 3,45-3,37(m, 2H), 3,28(q, 1H), 1,75-1,56(m, 4H), 1,44-1,27(m, 6H).

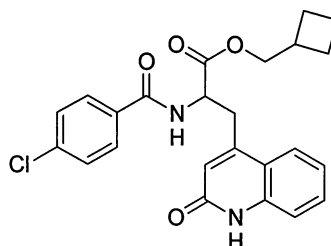
Ví dụ 31: Điều chế xyclopropylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,36 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (clometyl)xyclopropan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,86-7,80(m, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,78(m, 1H), 3,93(d, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,28(q, 1H), 1,10-1,01(m, 1H), 0,51-0,45(m, 2H), 0,29-0,23(m, 2H).

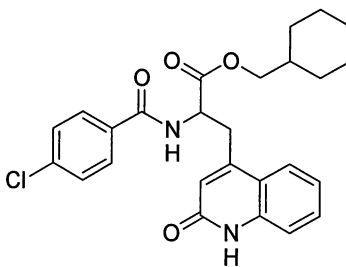
Ví dụ 32: Điều chế xyclobutylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm A, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,28 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) xyclobutanmetanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,84(t, 1H), 7,82(t, 1H), 7,81(d, 1H), 7,57(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,53-7,50(m, 1H), 7,321(dd, 1H), 7,24-7,22(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,77-4,75(m, 1H), 4,05-4,02(m, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 2,55-2,51(m, 1H), 1,94-1,90(m, 2H), 1,83-1,79(m, 1H), 1,75-1,69(m, 3H).

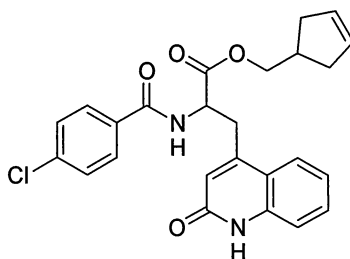
Ví dụ 33: Điều chế xyclohexylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,37 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) xyclohexanmetanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,84(t, 1H), 7,83(t, 1H), 7,81(d, 1H), 7,58(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,53-7,50(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,24-7,22(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,79-4,76(m, 1H), 3,87(d, 2H), 3,42(dd, 1H), 3,31(q, 1H), 1,63-1,55(m, 5H), 1,50-1,49(m, 1H), 1,18-1,12(m, 2H), 1,07-1,03(m, 1H), 0,89-0,85(m, 2H).

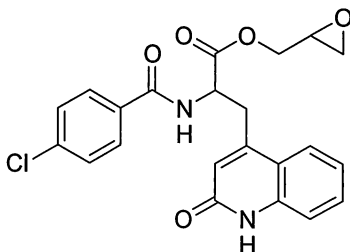
Ví dụ 34: Điều chế xyclopent-3-enylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,02 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (xyclopent-3-enyl)metyl tosylat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,84(t, 1H), 7,82(t, 1H), 7,80(d, 1H), 7,58(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,53-7,50(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,25-7,22(m, 1H), 6,44(s, 1H), 5,64(s, 2H), 4,77-4,73(m, 1H), 4,02-3,97(m, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 2,53-2,51(m, 1H), 2,39-2,35(m, 2H), 2,05-2,01(m, 2H).

Ví dụ 35: Điều chế oxiranylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat

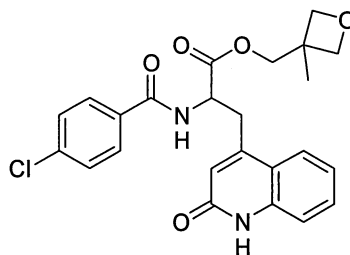


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,37 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(clometyl)oxiran được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,81(m, 3H), 7,57(s, 1H), 7,56(d, 1H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,09(m, 1H), 4,80(m, 1H), 4,60(t, 1H), 4,47-4,31(m, 3H), 4,22-4,18(m, 2H), 3,47(dd, 1H), 3,28(q, 1H).

Ví dụ 36: Điều chế 3-metyloxetan-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-

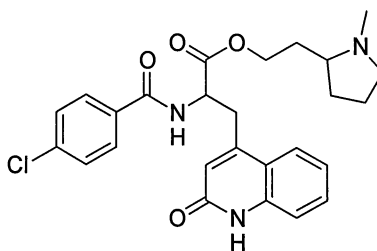
đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,72 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-metyl-3-oxetanmetyl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,82(d, 3H), 7,58-7,50(m, 3H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,36(t, 2H), 4,21(t, 4H), 3,48(dd, 1H), 3,36-3,30(m, 1H).

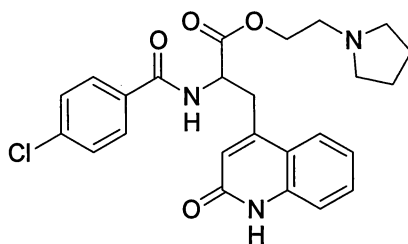
Ví dụ 37: Điều chế 2-(1-metylpyrrolidin-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,83 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-metyl-2-pyrrolidin etylmetansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,95(m, 1H), 4,70(m, 1H), 3,41(dd, 1H), 3,30(m, 2H), 2,51-2,36(m, 3H), 2,20(s, 3H), 1,99-1,81(m, 2H), 1,70-1,51(m, 4H).

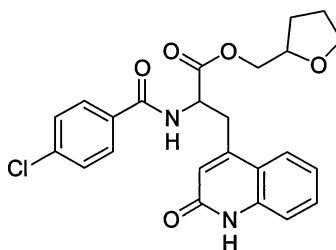
Ví dụ 38: Điều chế 2-pyrrolidin-1-yl-ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,78 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-pyrrolidin etylmetansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,50(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(m, 1H), 6,46(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,18(m, 2H), 3,46(dd, 1H), 3,30(m, 2H), 2,60(m, 1H), 2,41(d, 4H), 1,59(m, 4H).

Ví dụ 39: Điều chế tetrahydrofuran-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

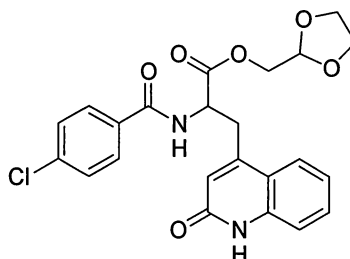


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,48 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(clometyl)tetrahydrofuran được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,85-7,81(m, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,79(m, 1H), 4,12-3,98(m, 32H), 3,72-3,58(m, 2H), 3,45(dd, 1H), 3,32(q, 1H), 1,93-1,78(m, 1H), 1,77-1,72(m, 2H),

1,61-1,49(m, 1H).

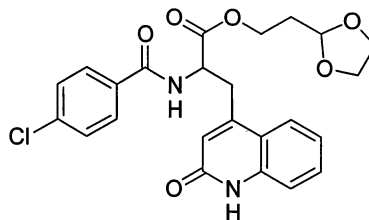
Ví dụ 40: Điều chế [1,3]đioxolan-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,49 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-clometyl-1,3-đioxolan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,84-7,82(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,53-7,51(m, 2H), 7,50-7,47(m, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23-7,21(m, 1H), 6,46(s, 1H), 5,07(t, 1H), 4,83-4,80(m, 1H), 4,17-4,10(m, 2H), 3,90-3,87(m, 2H), 3,84-3,80(m, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,29(q, 1H).

Ví dụ 41: Điều chế 2-[1,3]-đioxolan-2-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

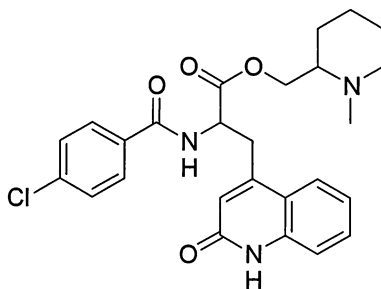


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,73 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(2-bromoetyl)-1,3-đioxolan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,82(d, 3H), 7,56(d, 2H),

7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,83(t, 1H), 4,76(m, 1H), 4,19(m, 2H), 3,89-3,86(m, 2H), 3,76-3,72(m, 2H), 3,47(dd, 1H), 3,26(q, 1H), 1,88(q, 2H).

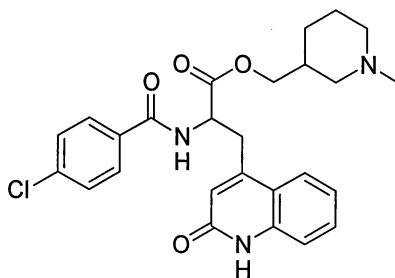
Ví dụ 42: Điều chế 1-metylpiperidin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,83 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-metyl-2-piperidinmetyl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,85-7,81(m, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,77-4,69(m, 1H), 4,09-4,05(m, 1H), 3,45-3,40(m, 1H), 3,33-3,27(m, 4H), 2,73-2,67(m, 1H), 2,47-2,44(m, 2H), 1,99-1,91(m, 1H), 1,62-1,47(m, 4H), 1,41-1,38(m, 1H), 1,20-1,15(m, 1H).

Ví dụ 43: Điều chế 1-metylpiperidin-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat

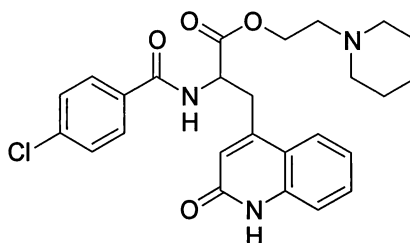


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,74 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-clometyl-1-metylpiperidin HCl được thực hiện phản ứng để thu được

hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,07(dd, 1H), 7,86-7,81(m, 3H), 7,59(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,00-3,82(m, 2H), 3,47-3,40(m, 1H), 3,35-3,28(m, 1H), 2,58-2,50(m, 2H), 2,05(s, 3H), 1,77-1,72(m, 2H), 1,63-1,39(m, 4H), 0,92-0,84(m, 1H).

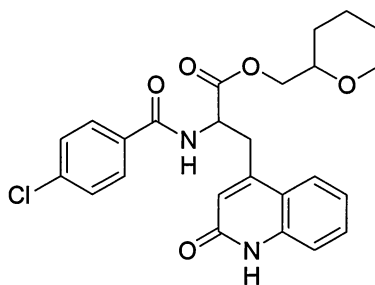
Ví dụ 44: Điều chế 2-piperidin-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,74 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-(2-cloetyl)piperidin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,83(m, 3H), 7,58(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,50(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,23(m, 1H), 6,47(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,24(m, 1H), 4,12(m, 1H), 3,47(dd, 1H), 3,31(m, 2H), 2,48(m, 1H), 2,33(br-s, 4H), 1,40(m, 4H), 1,32(m, 2H).

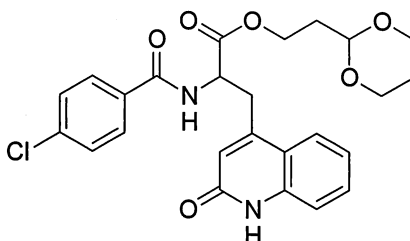
Ví dụ 45: Điều chế tetrahydropyran 2 ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,54 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(clometyl)tetrahydro-2H-pyran được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,07(dd, 1H), 7,85-7,82(m, 3H), 7,58(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,52(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,09-3,98(m, 2H), 3,89-3,86(m, 2H), 3,82(d, 1H), 3,47-3,39(m, 2H), 3,34-3,27(m, 2H), 1,74(br-s, 1H), 1,50-1,36(m, 4H), 1,21-1,17(m, 1H).

Ví dụ 46: Điều chế 2-[1,3]đioxan-2-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

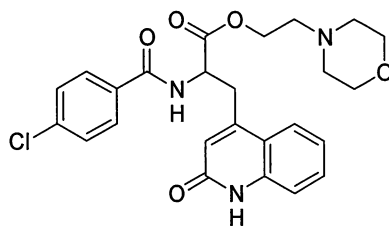


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,78 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(2-bromoetyl)-1,3-đioxan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,57(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,54(t, 1H), 4,12(m, 2H), 3,95(dd, 2H), 3,62-3,56(m, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,28(q, 1H), 1,89-1,74(m, 3H), 1,28(d, 1H).

Ví dụ 47: Điều chế 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-

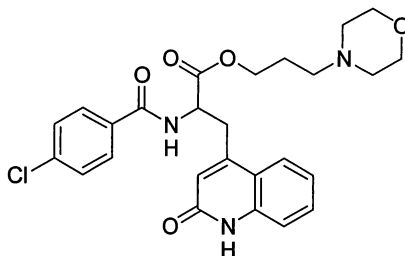
đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,75 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(2-cloetyl)morpholin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,0(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,53(m, 4H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,78-4,72(m, 1H), 4,26-4,14(m, 2H), 3,74(t, 1H), 3,66(t, 1H), 3,46(t, 6H), 3,30-3,24(m, 2H), 3,01-2,95(m, 2H).

Ví dụ 48: Điều chế 3-morpholin-4-ylpropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl) propionat

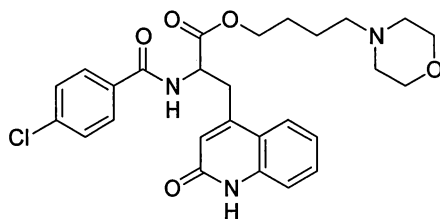


Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,90 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-(morpholin-4-yl)propyl HCl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,81(d, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,17(t, 2H), 4,05(t, 2H), 3,53(t, 4H), 3,46(dd, 1H), 3,38-3,26(m, 6H), 1,89(m, 2H).

Ví dụ 49: Điều chế 4-morpholin-4-ylbutyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-

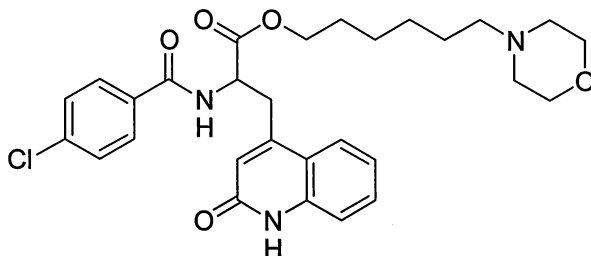
đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,89 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(4-bromobutyl)morpholin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(d, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,13-4,08(m, 2H), 3,98(t, 2H), 3,52(m, 5H), 3,36-3,26(m, 5H), 1,61-1,54(m, 4H).

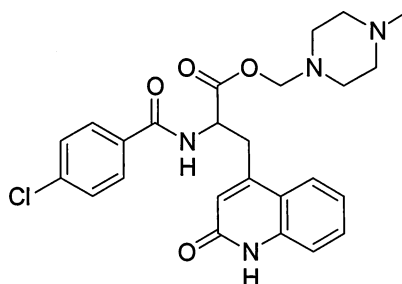
Ví dụ 50: Điều chế 6-morpholin-4-ylhexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,01 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(6-bromohexyl)morpholin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,82(m, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,06(m, 2H), 3,54(t, 4H), 3,43(dd, 1H), 3,35-3,27(m, 2H), 2,27(br-s, 4H), 2,16(t, 2H), 1,52(m, 2H), 1,31(m, 2H), 1,21(s, 4H).

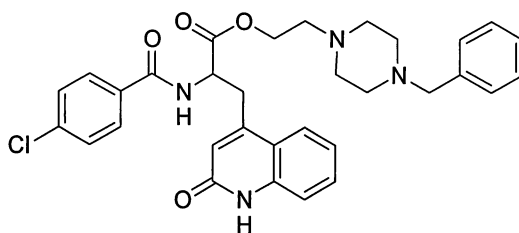
Ví dụ 51: Điều chế (4-methylpiperazin-1-yl)methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,60 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-clometyl-4-methylpiperazin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,85-7,82(m, 3H), 7,58-7,56(m, 2H), 7,52(t, 1H), 7,33(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,75-4,72(m, 1H), 3,42(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 1,76-1,57(m, 4H), 1,45-1,31(m, 6H).

Ví dụ 52: Điều chế 2-(4-benzylpiperazin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

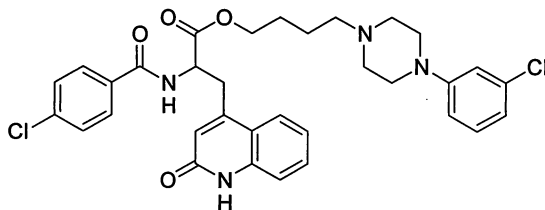


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,96 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-benzyl-4-(2-cloetyl)piperazin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83-7,81(m, 3H), 7,55-7,53(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,33-7,30(m, 3H), 7,26-7,24(m, 3H), 7,21(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,77-4,74(m, 1H), 4,25-4,22(m, 1H), 4,17-4,13(m, 1H), 3,47(dd, 1H), 3,38(s, 2H), 3,28(q, 1H),

2,57-2,48(m, 4H), 2,41-2,26(m, 6H).

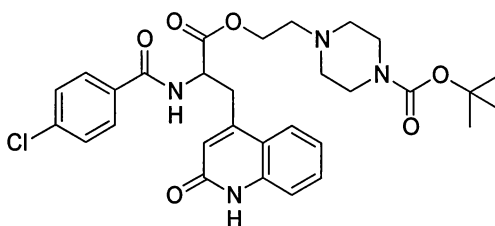
Ví dụ 53: Điều chế 4-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]butyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,70 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-[4-(3-clophenyl)piperazin-1-yl]butyl toluensulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,84(m, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,22(m, 2H), 6,91(br-s, 1H), 6,86(dd, 1H), 6,77(dd, 1H), 6,46(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,11(m, 2H), 3,45(dd, 1H), 3,56-3,28(m, 3H), 3,12(t, 4H), 2,40(t, 4H), 2,28(t, 2H), 1,72(m, 2H).

Ví dụ 54: Điều chế (4-*tert*-butyloxycarbonylpiperazin-1-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

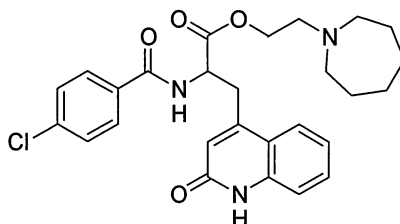


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,18 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) *tert*-butyl 4-(2-bromoethyl)piperazin-1-carboxylat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,85-7,81(m, 3H), 7,58-

7,56(m, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,77-4,74(m, 1H), 4,25-4,16(m, 2H), 3,47(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 3,19(t, 4H), 2,74-2,50(m, 2H), 2,32(m, 4H), 1,38(s, 9H).

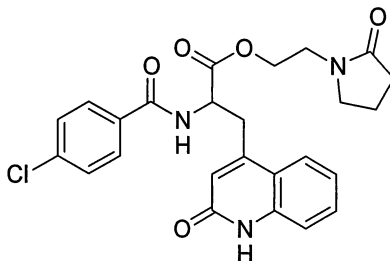
Ví dụ 55: Điều chế 2-azepan-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,80 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(hexametylenimino)etyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,84(t, 3H), 7,58(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(m, 1H), 6,47(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,19(m, 1H), 4,11(m, 1H), 3,47(dd, 1H), 3,32(m, 1H), 2,57(m, 4H), 1,47(s, 8H).

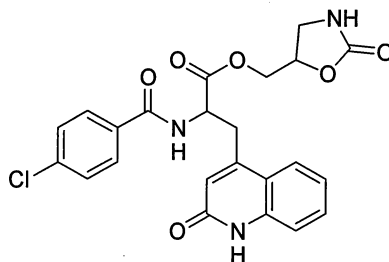
Ví dụ 56: Điều chế 2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,77 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-(2-bromoetyl)pyrrolidin-2-on được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,24(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,30-4,17(m, 2H), 3,50-3,45(m, 3H), 3,32(t, 2H), 3,24(q, 1H), 2,17-2,09(m, 2H), 1,86-1,78(m, 2H).

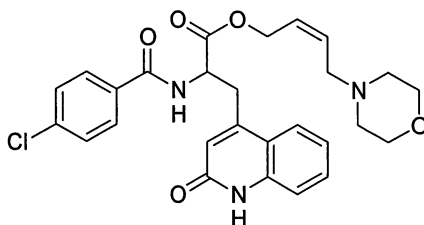
Ví dụ 57: Điều chế (2-oxooxazolidin-5-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,54 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 5-clometyl-2-oxazolidinon được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,82(d, 3H), 7,59-7,49(m, 4H), 7,31(d, 1H), 7,27-7,23(m, 1H), 6,46(s, 1H), 4,84-4,79(m, 2H), 4,31(d, 1H), 4,27(q, 1H), 3,62-3,53(m, 1H), 3,52(-3,47(m, 1H), 3,30-3,25(m, 2H).

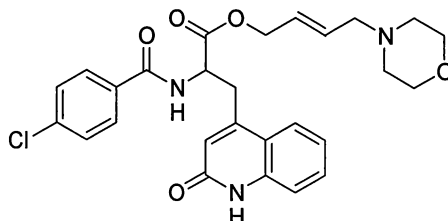
Ví dụ 58: Điều chế 4-morpholin-4-yl-*cis*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,88 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(4-bromo-*cis*-but-2-enyl)morpholin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,76-5,62(m, 2H), 4,78(m, 1H), 4,60(m, 2H), 3,52(t, 4H), 3,44(dd, 1H), 3,30(m, 2H), 2,89(d, 2H), 2,28(s, 4H).

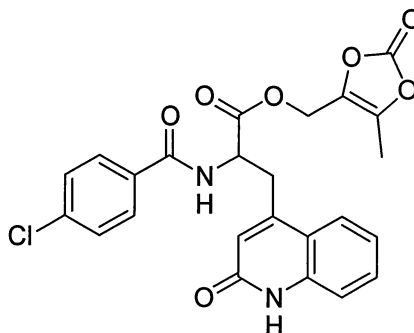
Ví dụ 59: Điều chế 4-morpholin-4-yl-*trans*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,88 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(4-bromo-*trans*-but-2-enyl)morpholin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,82(t, 3H), 7,56(d, 2H), 7,50(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,75-5,63(m, 2H), 4,60(m, 2H), 3,52(t, 3H), 3,44(dd, 1H), 3,39-3,27(m, 2H), 2,89(d, 2H), 2,28(s, 3H).

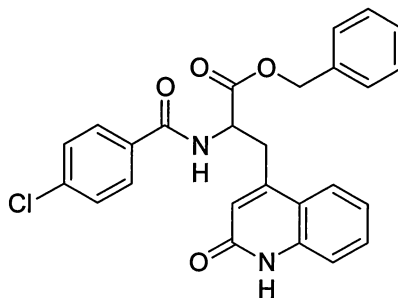
Ví dụ 60: Điều chế 5-metyl-2-oxo-[1,3]đioxol-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,60 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-clometyl-5-metyl-1,3-đioxol-2-on được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,82(m, 3H), 7,56(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,33(d, 1H), 7,20(t, 1H), 6,51(s, 1H), 5,05(s, 2H), 4,80(m, 1H), 3,47(dd, 1H), 3,32(m, 1H), 2,16(s, 3H).

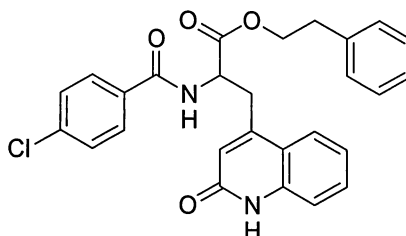
Ví dụ 61: Điều chế benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,69 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) benzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,84-7,82(m, 3H), 7,58-7,56(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,37-7,32(m, 6H), 7,21(t, 1H), 6,47(s, 1H), 5,16(q, 2H), 4,87-4,84(m, 1H), 3,50(dd, 1H), 3,33(q, 1H).

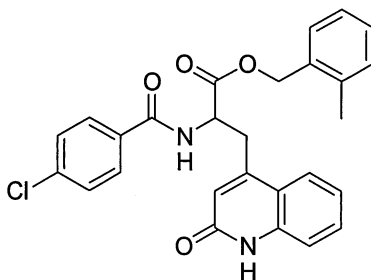
Ví dụ 62: Điều chế phenetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,74 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (1-bromoetyl)benzen được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,01(d, 1H), 7,83(t, 1H), 7,81(t, 1H), 7,72(d, 1H), 7,58(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,52(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,25-7,19(m, 6H), 6,43(s, 1H), 4,72(m, 1H), 4,39-4,02(m, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,89(t, 2H).

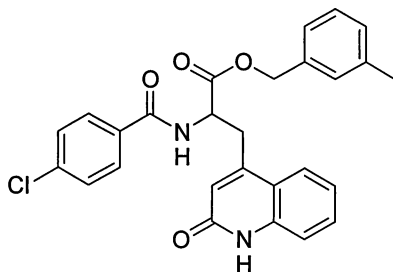
Ví dụ 63: Điều chế 2-metylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,56 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-metylbenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,81(d, 2H), 7,80(s, 1H), 7,57-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,27(d, 1H), 7,25-7,19(m, 3H), 7,16(t, 1H), 6,45(s, 1H), 5,21-5,12(q, 2H), 4,84-4,82(m, 1H), 3,48(dd, 1H), 3,32(q, 1H), 2,24(s, 3H).

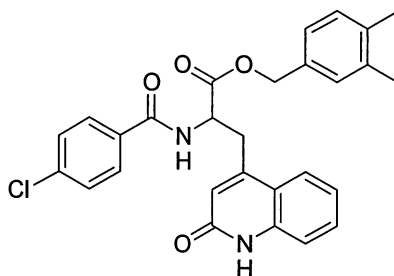
Ví dụ 64: Điều chế 3-metylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,56 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-metylbenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,84-7,81(m, 3H), 7,58-7,56(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24-7,20(q, 2H), 7,13-7,09(m, 3H), 6,45(s, 1H), 5,15-5,07(q, 2H), 4,85-4,81(m, 1H), 3,48(dd, 1H), 3,32(q, 1H), 2,25(s, 3H).

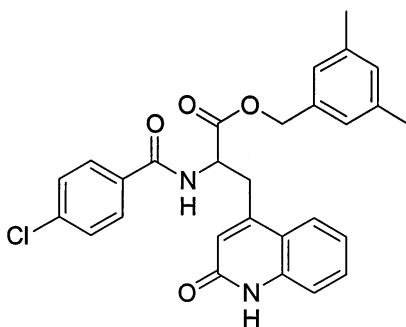
Ví dụ 65: Điều chế 3,4-đimethylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,62 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3,4-đimethylbenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,84-7,79(m, 3H), 7,58-7,56(m, 2H), 7,52-7,51(m, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23-7,20(m, 1H), 7,14(t, 1H), 7,09(d, 1H), 7,06-7,03(m, 2H), 6,44(d, 1H), 5,11-5,03(q, 2H), 4,82(br-s, 1H), 3,48(dd, 1H), 3,32(q, 1H), 2,19(s, 3H), 2,16(s, 3H).

Ví dụ 66: Điều chế 3,5-đimethylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat

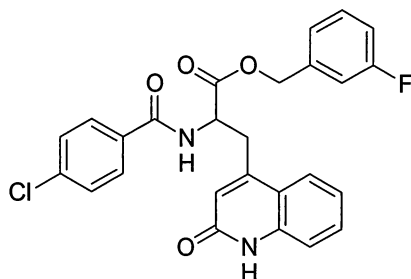


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,62 g (1,5 đương

lượng, 4,03 mmol) 3,5-đimetylbenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,11(d, 1H), 7,84(d, 2H), 7,81(d, 1H), 7,57(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,93(s, 1H), 6,89(d, 1H), 6,46(s, 1H), 5,11-5,01(q, 2H), 4,83-4,82(m, 1H), 3,48(dd, 1H), 3,33(q, 1H), 2,21(s, 6H).

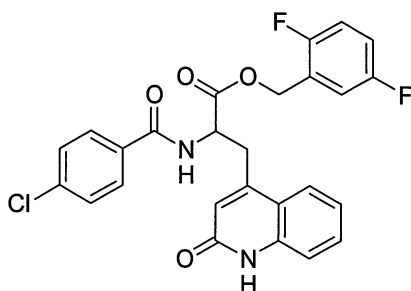
Ví dụ 67: Điều chế 3-flobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,58 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-flobenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,11(d, 1H), 7,83-7,81(m, 3H), 7,57-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,39(q, 1H), 7,31(d, 1H), 7,21(t, 1H), 7,18-7,14(m, 3H), 6,45(s, 1H), 5,23-5,15(q, 2H), 4,88-4,84(m, 1H), 3,51(dd, 1H), 3,33(q, 1H).

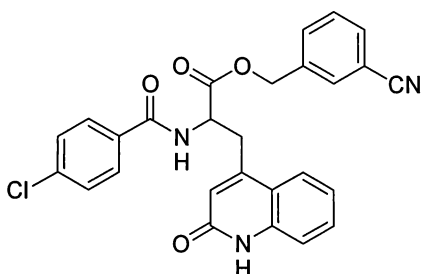
Ví dụ 68: Điều chế 2,5-điflobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,83 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2,5-điflobenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,79(d, 3H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,50(t, 1H), 7,32-7,18(m, 5H), 6,44(s, 1H), 5,20(q, 2H), 4,86-4,83(m, 1H), 3,48(dd, 1H), 3,29(q, 1H).

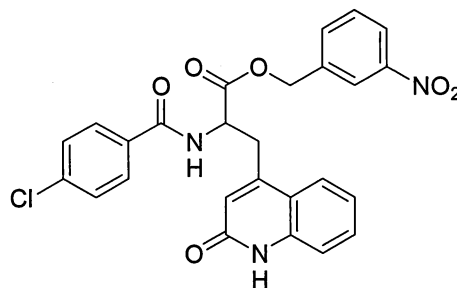
Ví dụ 69: Điều chế 3-xyanobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,79 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-metylbenzyl clorua 3-(bromometyl)benzonitril được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,11(d, 1H), 7,84-7,80(m, 5H), 7,67(d, 1H), 7,60-7,55(m, 3H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,24-7,20(m, 1H), 6,45(s, 1H), 5,18(q, 2H), 4,87(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,33(q, 1H).

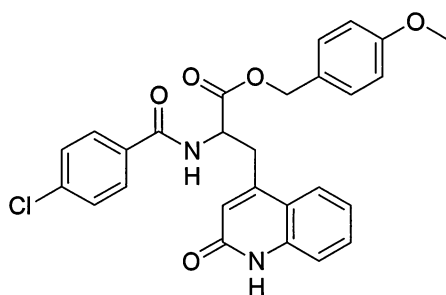
Ví dụ 70: Điều chế 3-nitrobenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,87 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-nitrobenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,13(d, 1H), 8,23(d, 1H), 8,18((dd, 1H), 7,83-7,80(m, 3H), 7,79(d, 1H), 7,66(t, 1H), 7,57-7,55(m, 2H), 7,51-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,21(t, 1H), 6,43(s, 1H), 5,35-5,28(q, 2H), 4,88-4,85(m, 1H), 3,51(dd, 1H), 3,33(q, 1H).

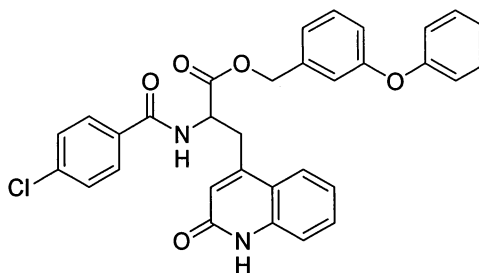
Ví dụ 71: Điều chế 4-metoxibenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,63 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-metoxibenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,82-7,79(m, 3H), 7,57-7,55(m, 2H), 7,50(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,26(d, 2H), 7,21(t, 1H), 6,91-6,89(m, 2H), 6,44(s, 1H), 5,12-5,06(q, 2H), 4,81-4,79(m, 1H), 3,75(s, 3H), 3,46(dd, 1H), 3,28(q, 1H).

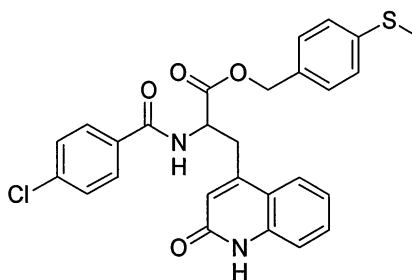
Ví dụ 72: Điều chế 3-phenoxybenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,88 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-phenoxybenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,07(d, 1H), 7,81-7,78(m, 3H), 7,52(d, 2H), 7,50(t, 1H), 7,38-7,30(m, 4H), 7,19(t, 1H), 7,121(t, 2H), 7,03(s, 1H), 6,95(d, 2H), 6,93(dd, 1H), 6,44(s, 1H), 5,22-5,13(q, 2H), 4,83(m, 1H), 3,46(dd, 1H), 3,29(q, 1H).

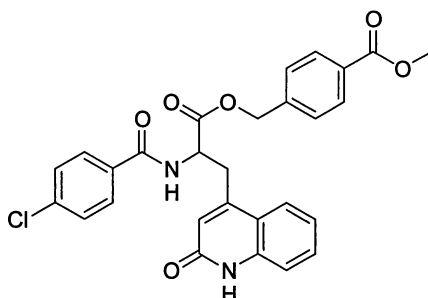
Ví dụ 73: Điều chế 4-metylsulfanylbenzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,69 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(metylthio)benzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,82-7,80(m, 3H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,28-7,19(m, 5H), 6,45(s, 1H), 5,11(q, 2H), 4,86-4,80(m, 1H), 3,47(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 2,47(s, 3H).

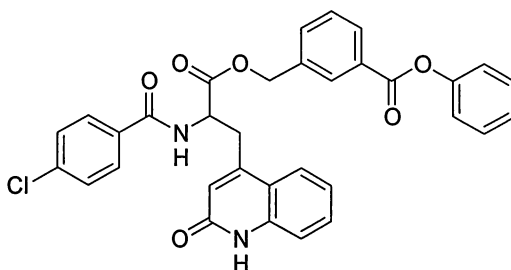
Ví dụ 74: Điều chế (4-metyloxyacabonyl)benzyl 4-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,92 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) metyl(4-bromometyl)benzoat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,96(d, 1H), 7,93-7,90(m, 1H), 7,83-7,79(m, 3H), 7,60(d, 1H), 7,57-7,48(m, 4H), 7,32(dd, 1H), 7,23-7,19(m, 1H), 6,44(s, 1H), 5,30-5,21(q, 2H), 4,88-4,82(m, 1H), 3,84(s, 3H), 3,50(dd, 1H), 3,31(q, 1H).

Ví dụ 75: Điều chế (3-phenyloxyacabonyl)benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat

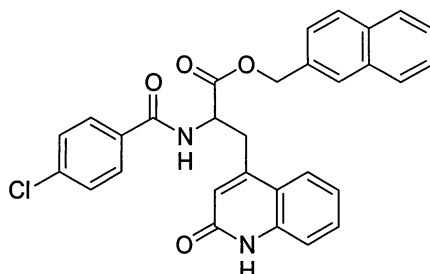


Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,11 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (3-phenyloxyacabonyl)benzyl mesylat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,10(d, 1H), 8,15(s, 1H), 8,08(d, 1H), 7,83-7,79(m, 3H), 7,69(d, 1H), 7,58(t, 1H), 7,58-7,46(m, 5H), 7,35-7,26(m, 4H), 7,21-

7,17(m, 1H), 6,45(s, 1H), 5,30(q, 2H), 4,90-4,84(m, 1H), 3,51(dd, 1H), 3,30(q, 1H).

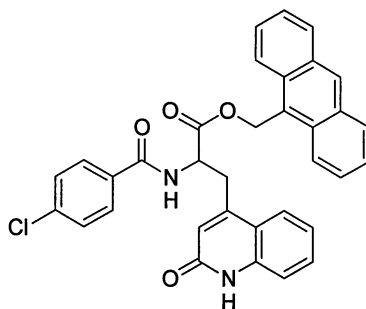
Ví dụ 76: Điều chế naphthalen-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,71 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (1-clometyl)naphthalen được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,12(d, 1H), 7,93-7,82(m, 7H), 7,58-7,45(m, 6H), 7,31(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,48(s, 1H), 5,29(q, 2H), 4,88(m, 1H), 3,53(dd, 1H), 3,32(q, 1H).

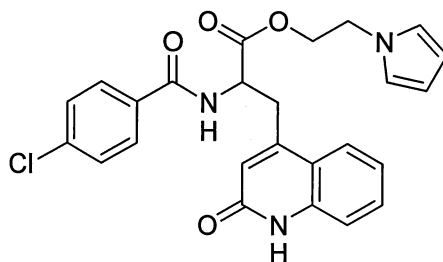
Ví dụ 77: Điều chế anthraxen-9-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,91 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (9-clometyl)anthraxen được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,01(d, 1H), 8,71(s, 1H), 8,32(d, 2H), 8,12(d, 2H), 7,70(t, 3H), 7,68-7,45(m, 7H), 7,28(d, 1H), 7,08(t, 1H), 6,40(s, 1H), 6,15(dd, 2H), 4,69(m, 1H), 3,40(dd, 1H), 3,22(q, 1H).

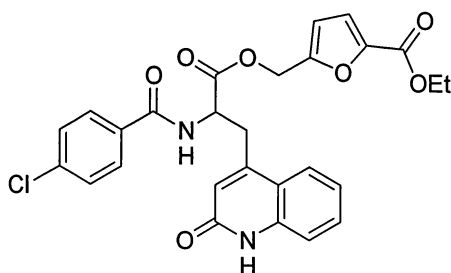
Ví dụ 78: Điều chế 2-pyrol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,70 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-(2-bromoetyl)pyrrol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,83(t, 1H), 7,57(t, 1H), 7,73(d, 1H), 7,52(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,24(m, 1H), 6,76(t, 2H), 6,44(s, 1H), 5,93(t, 2H), 4,74-4,73(m, 1H), 4,40-4,35(m, 1H), 4,33-4,27(m, 1H), 4,17-4,13(m, 2H), 3,37(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

Ví dụ 79: Điều chế (2-etoxyacabonyl)furan-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

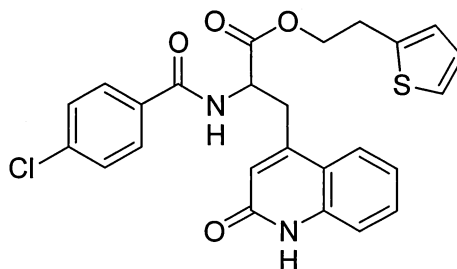


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,76 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) etyl 5-(clometyl)-2-furancarboxylat được thực hiện phản ứng để thu được

hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,79(d, 3H), 7,56(t, 2H), 7,50(t, 1H), 7,31-7,26(m, 2H), 7,21(t, 1H), 6,71(d, 1H), 6,43(s, 1H), 5,26-5,21(m, 2H), 4,82(br-s, 1H), 4,27(q, 2H), 3,45(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 1,27(t, 3H).

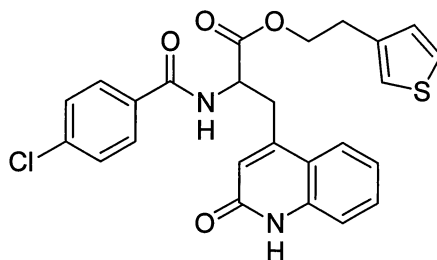
Ví dụ 80: Điều chế 2-thiophen-2-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,83 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-thiophenyl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,83(t, 1H), 7,83(s, 1H), 7,81(s, 1H), 7,76(d, 1H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,34-7,32(m, 2H), 7,25(t, 1H), 6,92-6,90(m, 2H), 6,45(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,37-4,26(m, 2H), 3,41(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 3,14(t, 2H).

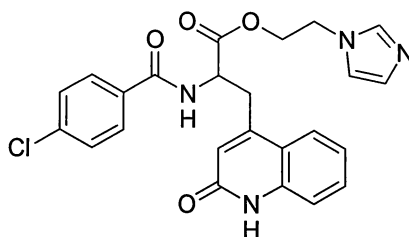
Ví dụ 81: Điều chế 2-thiophen-3-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,83 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-thiophentyl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,83(t, 1H), 7,84(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,42(q, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24-7,21(m, 2H), 7,03(dd, 2H), 6,45(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,38-4,26(m, 2H), 3,37(dd, 1H), 3,23(q, 1H), 2,90(t, 2H).

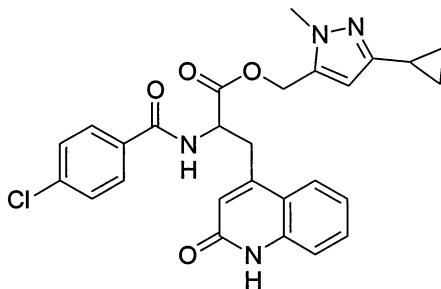
Ví dụ 82: Điều chế 2-imidazol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm A, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,45 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 1-(2-hydroxyetyl)imidazol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,04(d, 1H), 7,80(d, 2H), 7,73(d, 1H), 7,66(s, 1H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,25(t, 1H), 7,18(s, 1H), 6,85(s, 1H), 6,43(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,40(m, 2H), 4,28(m, 2H), 3,42(dd, 1H), 3,21(q, 1H).

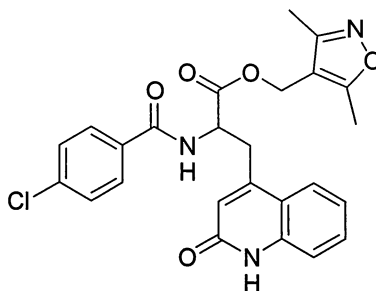
Ví dụ 83: Điều chế 5-Xyclopropyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,68 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 5-clometyl-3-xyclopropyl-1-metyl-1*H*-pyrazol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,79(d, 3H), 7,55(d, 2H), 7,49(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,99(s, 1H), 5,12(q, 2H), 4,80(m, 1H), 3,63(s, 3H), 3,46(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 1,80(m, 1H), 0,81(m, 2H), 0,57(m, 2H).

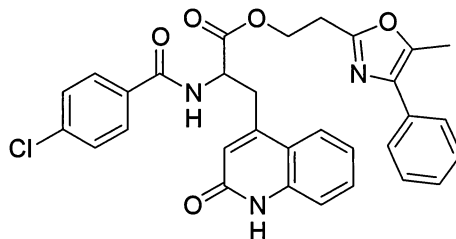
Ví dụ 84: Điều chế 3,5-đimetylisoxazol-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,58 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-clometyl-3,5-đimetylisoxazol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,05(d, 1H), 7,78(m, 3H), 7,57(t, 1H), 7,52(t, 1H), 7,50(m, 1H), 7,30(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,42(s, 1H), 4,99(q, 2H), 4,78(m, 1H), 3,43(dd, 1H), 3,27(q, 1H), 2,36(s, 3H), 2,13(s, 3H).

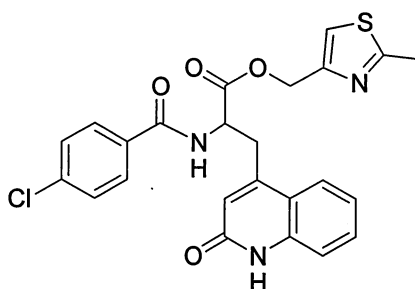
Ví dụ 85: Điều chế 2-(5-metyl-4-phenyloxazol-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,07 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(2-bromoetyl)-5-metyl-4-phenyloxazol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 8,98(d, 1H), 7,87(m, 2H), 7,79(s, 1H), 7,77(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,52-7,46(m, 6H), 7,30(d, 1H), 7,16(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,38(m, 1H), 4,36(m, 1H), 3,43(dd, 1H), 3,22(dd, 1H), 2,80(t, 2H), 2,25(s, 3H).

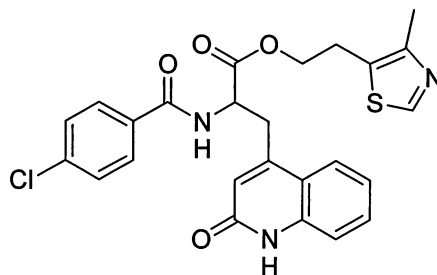
Ví dụ 86: Điều chế 2-metylthiazol-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm A, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,42 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 2-metyl-4-thiazolmetanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,81(d, 3H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,46(s, 1H), 7,36(d, 1H), 7,30(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,19(s, 2H), 4,84(m, 1H), 3,48(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 2,64(s, 3H).

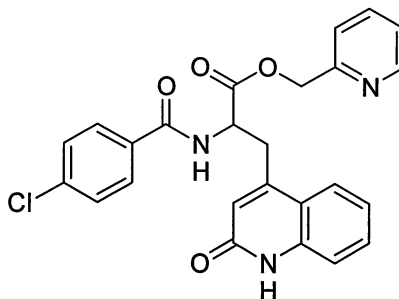
Ví dụ 87: Điều chế 2-(4-Metylthiazol-5-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm A, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,46 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 4-metyl-5-thiazol etanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,04(d, 1H), 8,82(s, 1H), 7,81(d, 3H), 7,76(d, 1H), 7,56(d, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,80-4,77(m, 1H), 4,30-4,24(m, 2H), 3,42(dd, 1H), 3,24(q, 1H), 3,13-3,08(m, 2H), 2,30(s, 3H).

Ví dụ 88: Điều chế pyrimidin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat

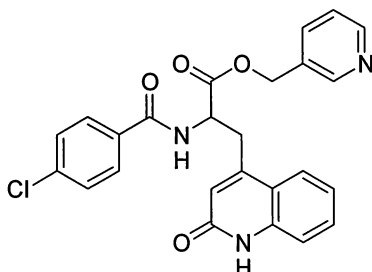


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,66 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(clometyl)pyridin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,13(d, 1H), 8,55(d, 1H), 7,86-7,78(m, 4H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,36(d, 1H), 7,34(m, 1H), 7,22(t, 1H), 6,48(s, 1H),

5,26(s, 2H), 4,92(m, 1H), 3,56(dd, 1H), 3,32-3,41(m, 1H).

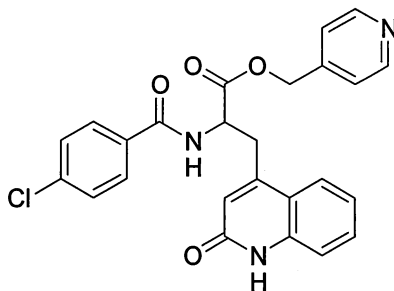
Ví dụ 89: Điều chế pyrimidin-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,66 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 23-(clometyl)pyridin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,09(d, 1H), 8,58(d, 1H), 8,54(dd, 1H), 7,83(t, 3H), 7,74(m, 1H), 7,57(m, 2H), 7,48(m, 1H), 7,39(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,21(m, 1H), 6,45(s, 1H), 5,21(q, 2H), 4,86(m, 1H), 3,50(dd, 1H), 3,33(m, 1H).

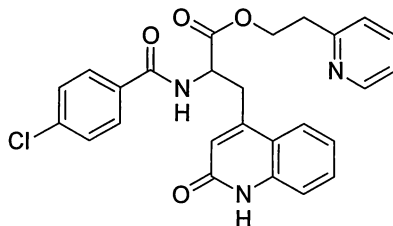
Ví dụ 90: Điều chế pyrimidin-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,66 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 4-(clometyl)pyridin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,14(d, 1H), 8,55(d, 2H), 8,54(d, 1H), 7,85(t, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,32(m, 3H), 7,21(t, 1H), 6,48(s, 1H), 5,23(q, 2H), 4,93(m, 1H), 3,54(dd, 1H), 3,38(m, 1H).

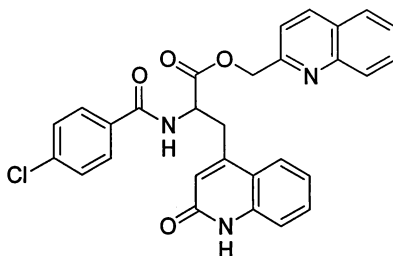
Ví dụ 91: Điều chế 2-(pyrimidin-2-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,81 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-pyridinetyl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 8,99(d, 1H), 8,55(d, 2H), 8,48(s, 1H), 7,78(d, 2H), 7,66-7,51(m, 5H), 7,32-7,20(m, 4H), 6,42(s, 1H), 4,69(br-s, 1H), 4,54-4,45(m, 2H), 3,34(d, 1H), 3,18(d, 1H), 3,06(d, 2H).

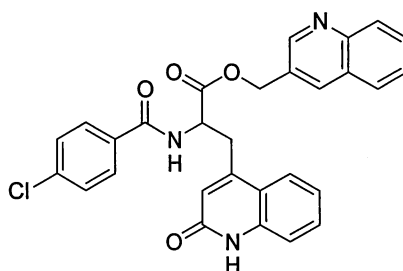
Ví dụ 92: Điều chế quinolin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,86 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(clometyl)quinolin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g),

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,16(d, 1H), 8,38(d, 2H), 7,99(t, 2H), 7,88(t, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,78(m, 1H), 7,62(m, 1H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 2H), 7,32(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,52(s, 1H), 5,47(s, 2H), 4,97(m, 1H), 3,67(dd, 1H), 3,39(m, 1H).

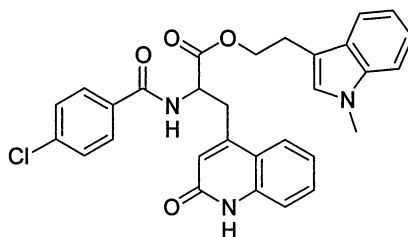
Ví dụ 93: Điều chế quinolin-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,66 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 3-(clometyl)pyridin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,31(s, 1H), 9,15(d, 1H), 8,13(d, 2H), 7,87-7,84(m, 4H), 7,81-7,78(m, 1H), 7,75(s, 1H), 7,72-7,68(m, 1H), 7,58-7,77(m, 2H), 7,52-7,48(m, 1H), 7,23(q, 1H), 7,21-7,20(m, 1H), 6,50(s, 1H), 5,39(q, 2H), 4,97-4,91(m, 1H), 3,57(dd, 1H), 3,37(m, 1H).

Ví dụ 94: Điều chế 2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat

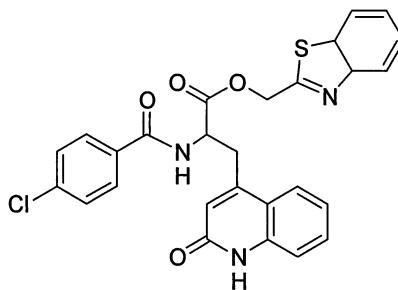


Theo quá trình thực nghiệm B, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,56 g (1,2 đương

lượng, 3,23 mmol) 3-(2-hydroxyethyl)-1-metylinđol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,84(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,73(d, 1H), 7,57(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,34(q, 2H), 7,19(t, 1H), 7,13(t, 1H), 7,11(s, 1H), 6,99(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,40-4,27(m, 2H), 3,65(s, 3H), 3,39(dd, 1H), 3,24(m, 1H), 2,98(t, 2H).

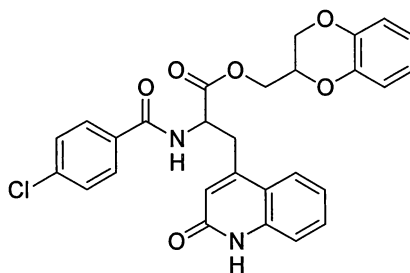
Ví dụ 95: Điều chế benzothiazol-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,74 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(clometyl)benzothiazol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,17(d, 1H), 8,12(d, 2H), 8,01(d, 1H), 7,88-7,82(m, 3H), 7,56(d, 2H), 7,53-7,46(m, 3H), 7,31(d, 1H), 7,20(t, 1H), 6,50(s, 1H), 5,59(s, 2H), 4,93(m, 1H), 3,59(dd, 1H), 3,35(q, 1H).

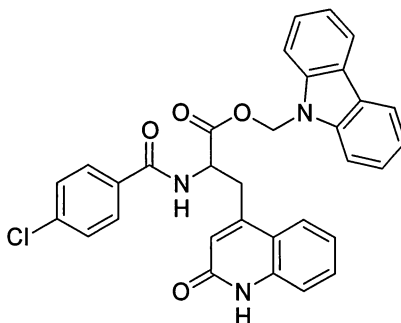
Ví dụ 96: Điều chế 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,92 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-(bromometyl)-1,4-benzodioxan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(d, 1H), 9,09(dd, 1H), 7,81(t, 3H), 7,55-7,50(m, 3H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,78(m, 1H), 7,62(m, 1H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 2H), 7,32(q, 1H), 7,18(q, 1H), 6,88-6,81(m, 4H), 6,46(d, 1H), 4,81(m, 1H), 4,46-4,29(m, 4H), 4,06-3,98(m, 1H), 3,51-3,47(m, 1H), 3,36-3,30(m, 1H).

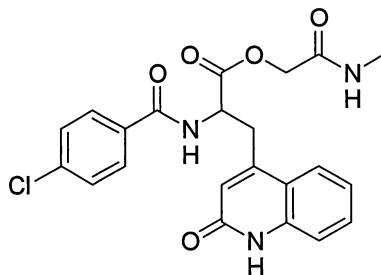
Ví dụ 97: Điều chế carbazol-9-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm B, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,64 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 9H-carbazol 9-metanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 8,85(d, 1H), 8,13(d, 2H), 7,71(d, 2H), 7,65(d, 1H), 7,53-7,46(m, 4H), 7,36(t, 2H), 7,29(d, 1H), 7,18-7,12(m, 3H), 6,33(s, 1H), 4,64(m, 2H), 3,09(dd, 1H), 2,95(dd, 1H).

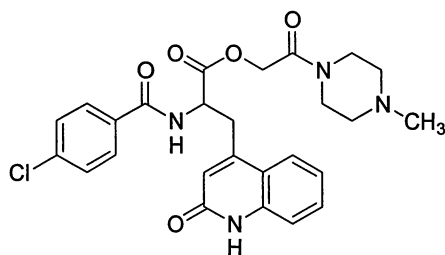
Ví dụ 98: Điều chế methylcarbamoylmethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,43 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-clo-N-metylxetamit được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,95(m, 1H), 7,84-7,81(m, 3H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,47(s, 1H), 4,96-4,90(m, 1H), 4,59(s, 2H), 3,58(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 2,64(d, 3H).

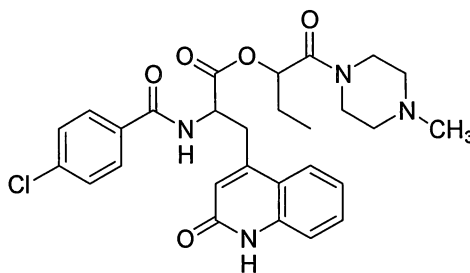
Ví dụ 99: Điều chế 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,38 mmol) rebamipid và 1,40 g (1,2 đương lượng, 6,48 mmol) 1-(2-bromoaxetyl)-4-metylpiperazin-1-ium bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,10(d, 1H), 7,81(t, 3H), 7,53(m, 4H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,48(s, 1H), 4,93-4,90(m, 2H), 4,23(t, 1H), 3,45-3,42(m, 4H), 2,71-2,50(m, 2H), 2,29-2,25(m, 4H), 2,12(s, 3H).

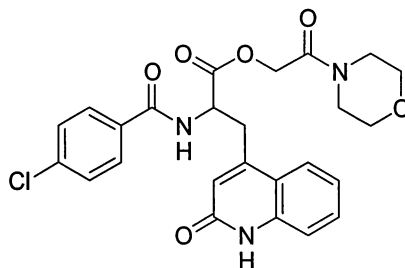
Ví dụ 100: Điều chế 1-(4-methylpiperazin-1-cacbonyl)propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,38 mmol) rebamipid và 1,60 g (1,2 đương lượng, 6,48 mmol) 1-(2-bromobutanoyl)-4-methylpiperazin-1-ium bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 9,09(d, 1H), 7,81(t, 3H), 7,53(m, 4H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 7,25-7,23(m, 1H), 6,48(d, 1H), 5,06-4,78(m, 1H), 4,52-4,50(m, 1H), 3,33-3,30(m, 4H), 2,60-2,51(m, 6H), 2,16-2,10(m, 5H), 1,10(t, 3H).

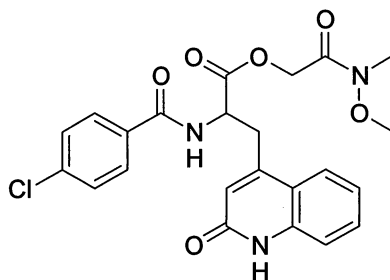
Ví dụ 101: Điều chế 2-morpholin-4-yl-2-oxoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,66 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-(2-cloaxetyl)morpholin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,53(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,26(t, 1H), 6,52(s, 1H), 4,93(dd, 2H), 4,87(m, 1H), 3,65(dd, 1H), 3,58(br-s, 4H), 3,44(m, 4H), 3,29(m, 1H).

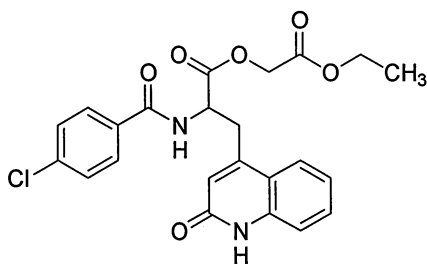
Ví dụ 102: Điều chế (metoxymethylcarbamoyl)methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,55 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 2-clo-N-metoxymethylacetamid được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,86-7,81(m, 3H), 7,59-7,51(m, 3H), 7,33(dd, 1H), 7,26(m, 1H), 6,52(s, 1H), 5,09-4,89(m, 3H), 3,74(s, 3H), 3,63(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 3,14(s, 3H).

Ví dụ 103: Điều chế 2-etoxyacetyl methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

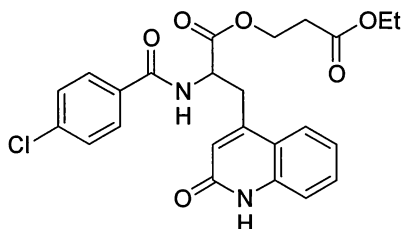


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,49 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) etyl cloacetat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,85(t, 1H), 7,83-7,80(m, 2H), 7,77(d, 1H), 7,57(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,54-7,50(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,27-7,23(m, 1H), 6,51(s, 1H), 4,95-4,89(m, 1H), 4,81(q, 2H), 4,16(q, 2H), 3,55(dd, 1H), 3,30(q, 1H), 1,21(t,

3H).

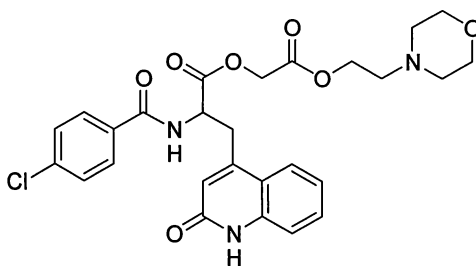
Ví dụ 104: Điều chế 2-etoxyacarbonyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,55 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) etyl 3-clopropionat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,82(t, 1H), 7,81(t, 1H), 7,77(d, 1H), 7,57(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,52-7,50(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,23-7,21(m, 1H), 6,45(s, 1H), 4,77-4,73(m, 1H), 4,34-4,30(m, 2H), 4,01(q, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,26(q, 1H), 2,69-2,66(m, 2H), 1,13(t, 3H).

Ví dụ 105: Điều chế 2-morpholin-4-yl-etoxyacarbonylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

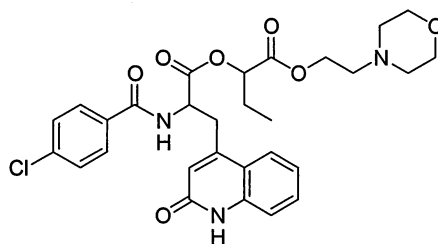


Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,07 g (1,2 đương lượng, 3,23 mmol) 4-[2-(2-bromoaxetox)etyl]morpholin-4-ium bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,09(d, 1H), 7,81(t, 3H), 7,53(m, 3H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H),

6,48(s, 1H), 4,87-4,80(m, 2H), 4,23(t, 1H), 3,57-3,52(m, 4H), 3,31-3,25(m, 2H), 3,14(t, 4H), 2,62(t, 4H).

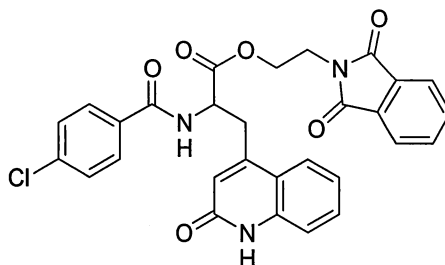
Ví dụ 106: Điều chế 2-morpholin-4-yletyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionyloxy]butyrat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,38 mmol) rebamipid và 1,8 g (1,2 đương lượng, 6,47 mmol) etyl cloaxetat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,09(d, 1H), 7,81(t, 3H), 7,53(m, 3H), 7,31(d, 1H), 7,25-7,23(m, 1H), 6,48(d, 1H), 5,06-4,78(m, 1H), 4,30-4,11(m, 1H), 3,61-3,24(m, 8H), 3,35-3,25(m, 4H), 2,54-2,35(m, 2H), 1,90-1,75(m, 2H), 0,95(t, 3H).

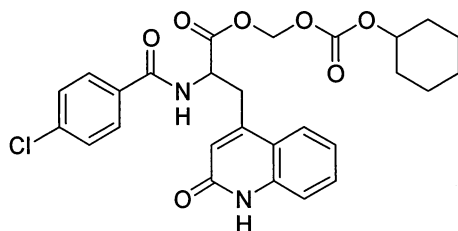
Ví dụ 107: Điều chế 2-(1,3-đioxo-1,3-dihydroisoinđol-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,79 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) N-(clometyl)phtalimit được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 8,94(d, 1H), 7,82(s, 4H), 7,76-7,70(m, 3H), 7,52-7,48(m, 3H), 7,29(dd, 1H), 7,21(m, 1H), 6,41(s, 1H), 4,71(m, 1H), 4,48-4,42(m, 1H), 4,36-4,31(m, 1H), 3,92(t, 2H), 3,43(dd, 1H), 3,15(dd, 1H).

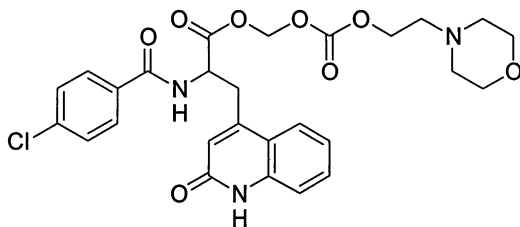
Ví dụ 108: Điều chế xyclohexyloxycacbonylxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,77 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) etyl clometyl xyclohexyl cacbonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,81(m, 3H), 7,52(m, 3H), 7,33(d, 1H), 7,21(m, 1H), 6,45(s, 1H), 5,77(s, 2H), 4,81(m, 1H), 4,53(m, 1H), 3,28-3,49(m, 2H), 1,80(m, 2H), 1,63(m, 2H), 1,14-1,51(m, 6H).

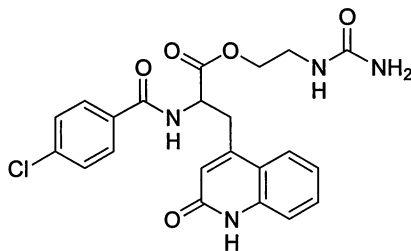
Ví dụ 109: Điều chế 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonylxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,38 mmol) rebamipid và 1,68 g (1,2 đương lượng, 6,47 mmol) clometyl(2-morpholin-4-yl)etyl cacbonat HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,1 g).

^1H NMR (DMSO- d_6): δ 9,09(d, 1H), 7,81(t, 3H), 7,53(m, 4H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 7,26-6,95(m, 3H), 6,48(s, 1H), 4,23(t, 1H), 3,57-3,52(m, 4H), 3,31-3,25(m, 2H), 3,14(t, 4H), 2,62(t, 4H).

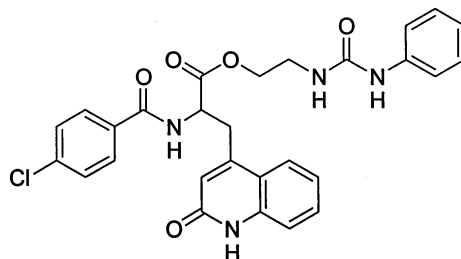
Ví dụ 110: Điều chế 2-ureidoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,67 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) (2-bromoethyl)ure được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,01(d, 1H), 8,64(t, 1H), 7,87-7,82(m, 3H), 7,57(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,52(m, 1H), 7,31(d, 1H), 7,26(m, 1H), 6,46(s, 1H), 6,12(t, 1H), 5,57(s, 2H), 4,81(m, 1H), 4,13(m, 1H), 4,06(m, 1H), 3,53(dd, 1H), 3,28-3,22(m, 3H).

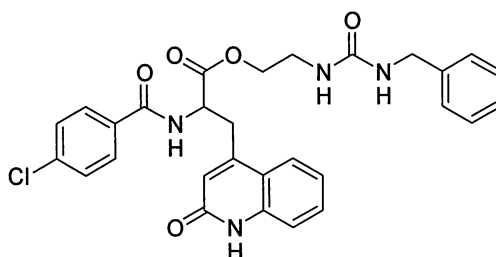
Ví dụ 111: Điều chế 2-(3-Phenyl-ureido)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 0,98 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-(2-bromoethyl)-3-phenyl ure được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,02(d, 1H), 8,60(s, 1H), 7,83(t, 3H), 7,54(s, 1H), 7,52(s, 1H), 7,49(t, 1H), 7,40(s, 1H), 7,38(s, 1H), 7,30(d, 1H), 7,21-7,15(m, 3H), 6,88(t, 1H), 6,45(s, 1H), 6,30(t, 1H), 4,83(m, 1H), 4,25(m, 1H), 4,13(m, 1H), 3,56(dd, 1H), 3,41(t, 2H), 3,27(m, 1H).

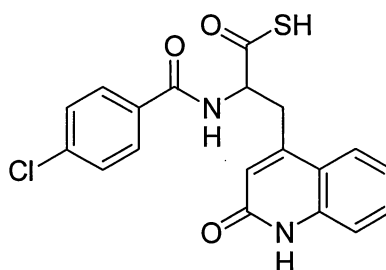
Ví dụ 112: Điều chế 2-(3-benzyl-ureido)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 1,0 g (2,69 mmol) rebamipid và 1,04 g (1,5 đương lượng, 4,03 mmol) 1-(2-bromoetyl)-3-benzyl ure được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 9,03(d, 1H), 7,87-7,82(m, 3H), 7,55(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,33-7,17(m, 6H), 6,52(t, 1H), 6,46(s, 1H), 6,15(t, 1H), 4,82(m, 1H), 4,23-4,17(m, 3H), 4,07(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,33(m, 2H), 3,24(dd, 1H).

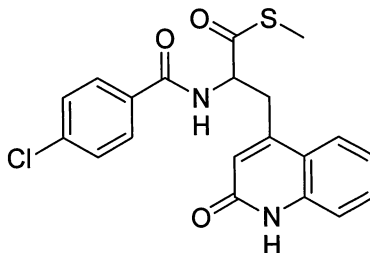
Ví dụ 113: Điều chế axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic



Theo quá trình thực nghiệm A hoặc B, hợp chất nêu ở tiêu đề được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (200 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,52(s, 1H), 8,40(d, 1H), 8,22(d, 1H), 7,81(dd, 2H), 7,54(d, 1H), 7,52(d, 1H), 7,48(m, 1H), 7,28(d, 1H), 7,22(m, 1H), 6,37(s, 1H), 4,65-4,60(m, 1H), 4,11(q, 1H), 3,72(dd, 1H), 2,93(q, 1H).

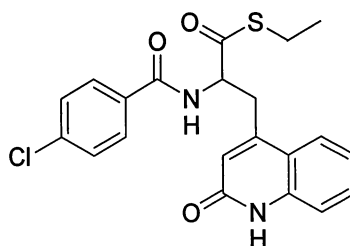
Ví dụ 114: Điều chế *S*-metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,10 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) iodometan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(s, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,97-4,92(m, 1H), 3,54(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 2,28(s, 3H).

Ví dụ 115: Điều chế *S*-etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

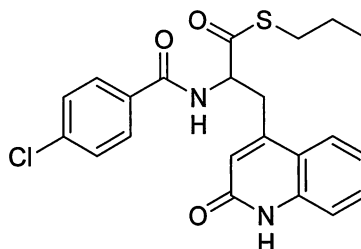


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,21 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) iodoetan

được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,68(s, 1H), 9,28(d, 1H), 7,88(t, 1H), 7,85(t, 1H), 7,82(t, 1H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,34-7,31(m, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,44(s, 1H), 4,95-4,90(m, 1H), 3,53(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 2,86(q, 2H), 1,19(t, 3H).

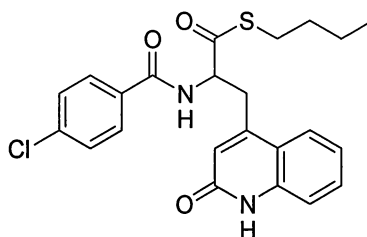
Ví dụ 116: Điều chế *S*-propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,95 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-bromopropan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,22(d, 1H), 7,86-7,79(m, 3H), 7,64(s, 1H), 7,62(s, 1H), 7,49(d, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,93-4,90(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,85(t, 2H), 1,51(q, 2H), 0,91(t, 3H).

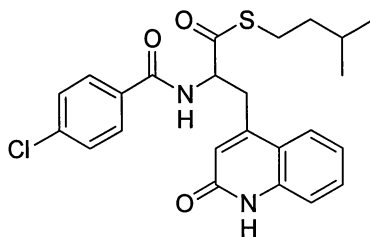
Ví dụ 117: Điều chế *S*-butyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,06 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-bromobutan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,21(d, 1H), 7,87-7,79(m, 3H), 7,58(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,52-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,25-7,20(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,96-4,90(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,87(t, 2H), 1,53-1,46(m, 2H), 1,35-1,24(m, 2H), 0,87(t, 3H).

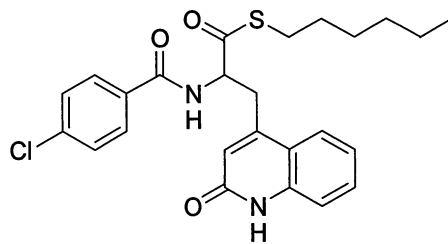
Ví dụ 118: Điều chế *S*-(3-metylbutyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,17 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-bromo-3-metylbutan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,22(d, 1H), 7,86-7,79(m, 3H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,92(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,89-2,85(m, 2H), 1,60-1,55(m, 1H), 1,42-1,37(m, 2H), 0,87(dd, 6H).

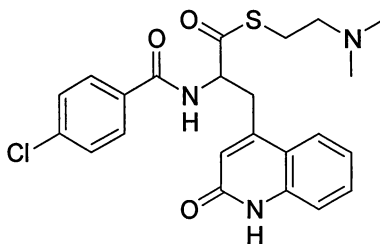
Ví dụ 119: Điều chế *S*-hexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,28 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-bromohexan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,21(d, 1H), 7,86-7,79(m, 3H), 7,58(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,25-7,16(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95-4,90(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,86(t, 2H), 1,54-1,47(m, 2H), 1,34-1,8(m, 6H), 0,85(t, 3H).

Ví dụ 120: Điều chế *S*-(2-đimetylamin)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

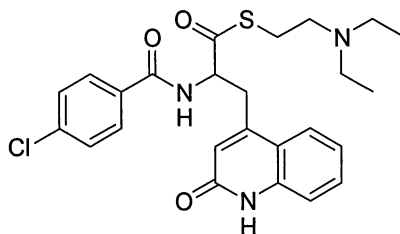


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,12 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(đimetylamin)etyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,87-7,84(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,58(d, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95-4,92(m, 1H),

3,53(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,99(t, 2H), 2,40(t, 2H), 2,16(s, 6H).

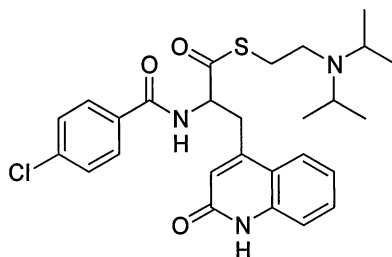
Ví dụ 121: Điều chế *S*-(2-điethylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,33 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(điethylamino)etyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,87(t, 1H), 7,84(t, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(d, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,93-4,90(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,22(q, 1H), 2,97(t, 2H), 2,62-2,58(m, 6H), 0,98(t, 6H).

Ví dụ 122: Điều chế *S*-(2-điisopropylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

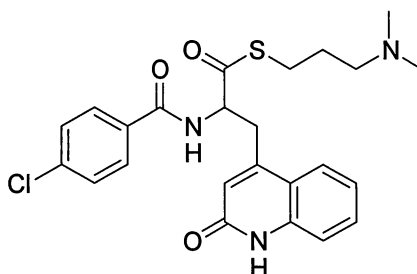


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,55 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(điisopropylamino)etyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu

đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,64(s, 1H), 7,62(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,96-4,91(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 3,00(br-s, 2H), 2,87(br-s, 2H), 2,51(br-s, 2H), 0,99(d, 12H).

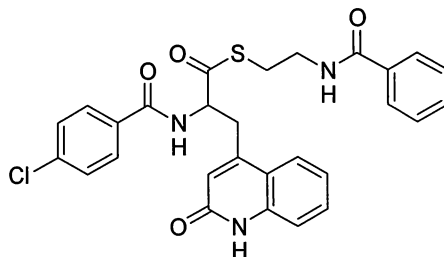
Ví dụ 123: Điều chế *S*-(2-đimetylaminopropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,22 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-đimetylaminopropyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,22(d, 1H), 7,86(t, 1H), 7,84(t, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,23-7,20(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95-4,90(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,88(t, 2H), 2,25(t, 2H), 2,09(s, 6H), 1,68(m, 2H).

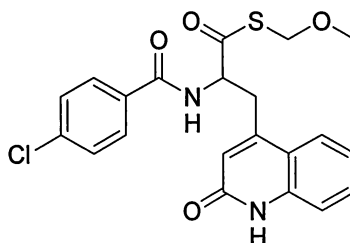
Ví dụ 124: Điều chế *S*-(2-benzoylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat oxalat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,42 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) N-(2-cloethyl)benzamid được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,24(d, 1H), 8,66(t, 1H), 7,85-7,83(m, 4H), 7,77(d, 1H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,51-7,44(m, 3H), 7,30(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,97-4,91(m, 1H), 3,55-3,42(m, 3H), 3,20(q, 1H), 3,11(t, 2H).

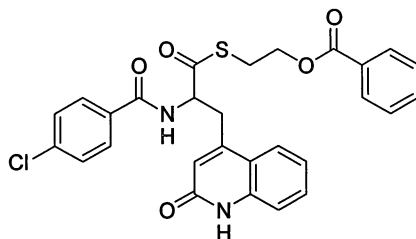
Ví dụ 125: Điều chế *S*-metoxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,62 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) clometyl metyl ete được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,29(d, 1H), 7,86-7,80(m, 3H), 7,60-7,58(dd, 2H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(d, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,43(s, 1H), 5,08(s, 2H), 4,99-4,93(m, 1H), 3,54(dd, 1H), 3,24(q, 2H), 3,22(s, 3H).

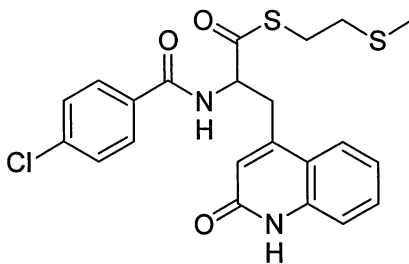
Ví dụ 126: Điều chế *S*-(2-benzoyloxy)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,43 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-cloetyl benzoat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,27(d, 1H), 7,96(s, 1H), 7,94(d, 1H), 7,84(s, 1H), 7,82(s, 1H), 7,72(d, 1H), 7,66(t, 1H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,50(q, 3H), 7,30(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,42(s, 1H), 4,95(m, 1H), 4,41(t, 2H), 3,49(dd, 1H), 3,34-3,30(m, 2H), 3,19(q, 1H).

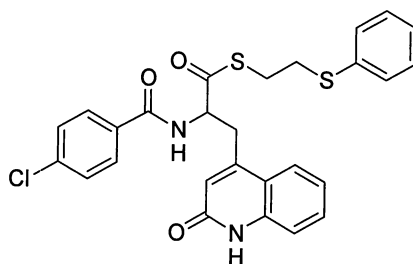
Ví dụ 127: Điều chế *S*-(2-metylsulfanyl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,86 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-cloetyl methyl sulfua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,86(t, 1H), 7,84(t, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,97-4,92(m, 1H), 3,53(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 3,12-3,08(m, 2H), 2,65-2,49(m, 2H), 2,11(s, 3H).

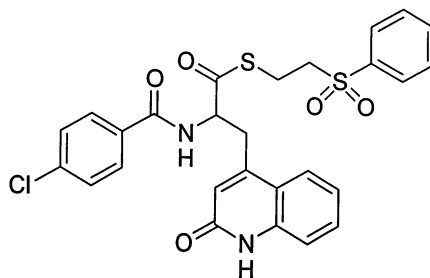
Ví dụ 128: Điều chế *S*-(2-phenylsulfanyl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,68 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-bromoetyl phenyl sulfua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,39(dd, 2H), 7,33(q, 3H), 7,25-7,21(m, 2H), 6,43(s, 1H), 4,98-4,93(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,22(q, 1H), 3,15-3,07(m, 4H).

Ví dụ 129: Điều chế *S*-(2-benzensulfonyl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

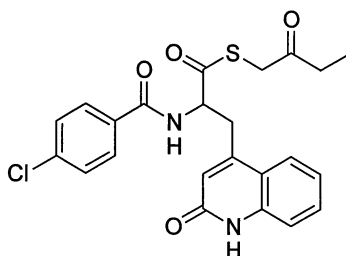


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-

1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,68 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-cloetyl phenyl sulfon được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,22(d, 1H), 7,92(t, 2H), 7,83-7,79(m, 2H), 7,76(d, 2H), 7,70-7,64(m, 2H), 7,62-7,58(m, 2H), 7,53-7,47(m, 1H), 7,31(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,39(s, 1H), 4,92-4,86(m, 1H), 3,57-3,47(m, 3H), 3,17(q, 1H), 3,07-3,02(m, 2H).

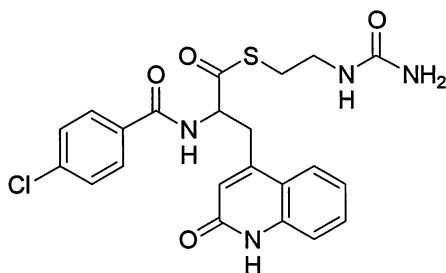
Ví dụ 130: Điều chế *S*-(2-oxobutyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,82 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-clo-2-butanon được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,32(d, 1H), 7,87(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,77(d, 1H), 7,61(s, 1H), 7,59(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,44(s, 1H), 4,96-4,93(m, 1H), 3,91(d, 2H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,58(q, 2H), 0,96(t, 3H).

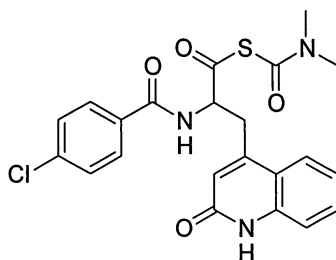
Ví dụ 131: Điều chế *S*-(2-ureido)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,95 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-cloethylure được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,81(t, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,57(d, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 6,14(t, 1H), 5,51(s, 2H), 4,96-4,92(m, 1H), 3,54(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 3,17-3,11(m, 2H), 2,93(t, 2H).

Ví dụ 132: Điều chế N,N-đimetyl S-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)]thiocarbamat

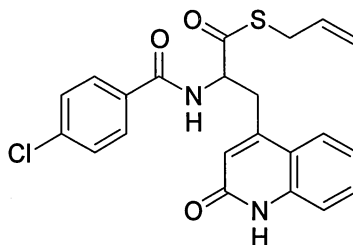


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,83 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) đimetyl carbamyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,61(s, 1H), 8,95(d, 1H), 7,89(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,53-7,47(m, 3H), 7,29(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,44(s, 1H), 5,28-5,22(m, 1H),

3,28(dd, 1H), 3,19(q, 1H), 2,96(s, 3H), 2,84(s, 3H).

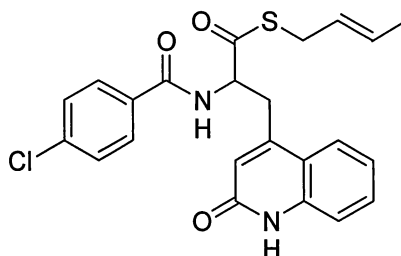
Ví dụ 133: Điều chế *S*-allyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,94 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) allylbromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,86-7,82(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,64-7,58(m, 2H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,32-7,30(dd, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,43(s, 1H), 5,84-5,74(m, 1H), 5,29-5,24(m, 1H), 5,12-5,09(tt, 1H), 4,97-4,92(m, 1H), 3,57-3,52(m, 3H), 3,21(q, 2H).

Ví dụ 134: Điều chế *S*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

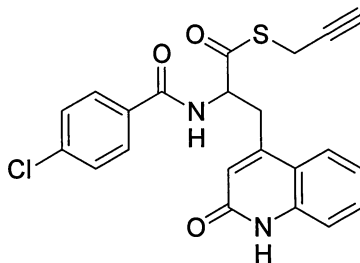


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,05 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-bromo-2-buten được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu

trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,86-7,79(m, 3H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,42(s, 1H), 5,71-5,66(m, 1H), 5,46-5,38(m, 1H), 4,97-4,91(m, 1H), 3,58-3,50(m, 3H), 3,20(q, 2H), 1,65(t, 3H).

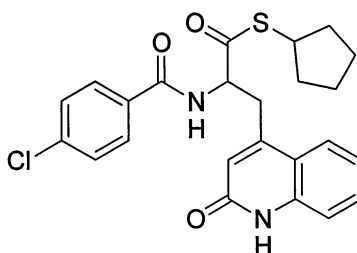
Ví dụ 135: Điều chế *S*-prop-2-ynyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,92 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) progargyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,29(d, 1H), 7,86(t, 1H), 7,83(t, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(d, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,42(s, 1H), 4,99-4,96(m, 1H), 3,72(d, 1H), 3,53(dd, 3H), 3,32(s, 2H), 3,21(q, 2H).

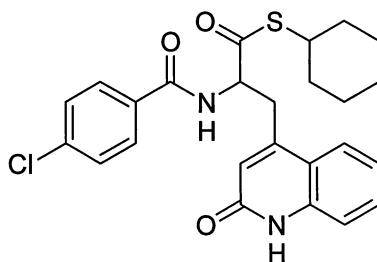
Ví dụ 136: Điều chế *S*-xyclopentyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,81 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) cloxyclopentan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,19(d, 1H), 7,85(d, 1H), 7,83(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,59(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(d, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,42(s, 1H), 4,94-4,88(m, 1H), 3,65-3,62(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,19(q, 2H), 2,09-2,02(m, 2H), 1,64-1,55(m, 4H), 1,49(m, 2H).

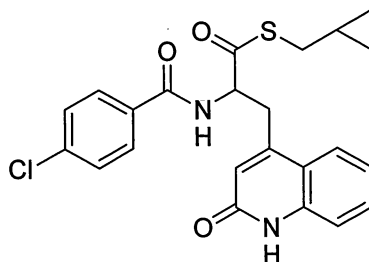
Ví dụ 137: Điều chế *S*-xyclohexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,26 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) bromoxyclohexan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,20(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,42(s, 1H), 4,93-4,88(m, 1H), 3,51(m, 1H), 3,42(m, 1H), 3,18(q, 2H), 1,86-1,82(m, 2H), 1,64-1,52(m, 3H), 1,45-1,32(m, 4H), 1,19(m, 1H).

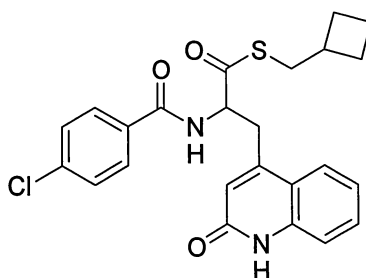
Ví dụ 138: Điều chế *S*-xyclopropylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,70 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) (clometyl)xyclopropan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,88-7,84(m, 2H), 7,80(d, 1H), 7,61-7,58(m, 2H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95(m, 1H), 3,54(dd, 1H), 3,20(q, 2H), 0,98-0,94(m, 1H), 0,53-0,48(m, 2H), 0,25-0,24(m, 2H).

Ví dụ 139: Điều chế *S*-xyclobutylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

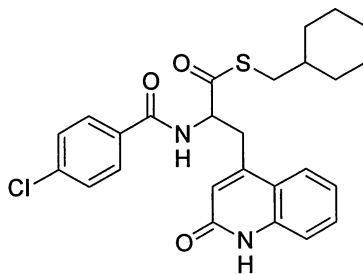


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,12 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) (bromometyl)xyclobutan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,86-7,82(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,60-7,55(m, 2H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,35-7,30(m, 1H), 7,26-7,20(m, 1H), 6,51(s, 1H),

4,95-4,90(m, 1H), 3,51(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,89(d, 2H), 2,46-2,38(m, 1H), 2,03-1,96(m, 2H), 1,83-1,71(m, 2H), 1,68-1,66(m, 2H).

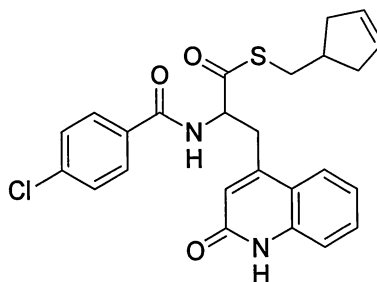
Ví dụ 140: Điều chế *S*-xyclohexylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,37 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) (bromometyl)xyclohexan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,22(d, 1H), 7,86-7,82(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,62-7,58(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,97-4,91(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 1H), 2,78(d, 2H), 1,67(t, 4H), 1,41(d, 1H), 1,40-1,34(m, 3H), 1,22-1,16(m, 2H).

Ví dụ 141: Điều chế *S*-(xyclopent-3-enyl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

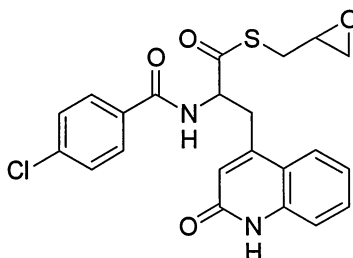


Theo quá trình thực nghiệm D, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,96 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol)

(xyclopent-3-enyl)metyl toluensulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,38(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,86-7,84(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,64-7,62(m, 2H), 7,50(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,50(s, 1H), 5,63(s, 2H), 4,95-4,93(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,21(q, 1H), 2,93(d, 2H), 2,46-2,43(m, 3H), 2,00(dd, 2H).

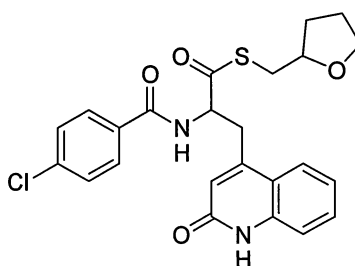
Ví dụ 142: Điều chế *S*-oxiranylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,72 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(clometyl)oxiran được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83-7,72(m, 3H), 7,57-7,41(m, 3H), 7,31(dd, 1H), 7,24-7,20(m, 1H), 6,46(s, 1H), 5,24-5,20(m, 1H), 4,96(m, 1H), 4,81-4,76(m, 1H), 3,87-3,84(m, 2H), 3,45(dd, 1H), 2,86(q, 2H).

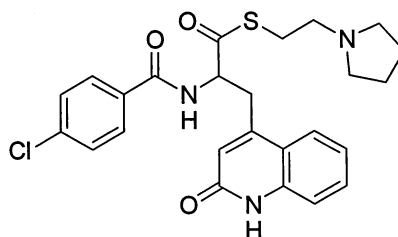
Ví dụ 143: Điều chế *S*-(tetrahydrofuran-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,94 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) tetrahydrofurfuryl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,64(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,97-4,92(m, 1H), 3,89(s, 1H), 3,77(t, 1H), 3,61(t, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,18(q, 2H), 3,09-2,98(m, 2H), 1,97-1,89(m, 1H), 1,87-1,78(m, 2H), 1,54-1,48(m, 1H).

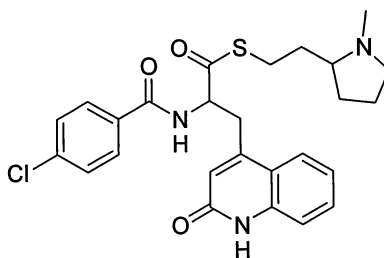
Ví dụ 144: Điều chế *S*-(2-pyrolidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,50 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-pyrolidin etylmetansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,87(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,81(t, 1H), 7,61(s, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58-7,47(m, 1H), 7,30(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,96-4,91(m, 1H), 3,53(dd, 1H), 3,21(q, 2H), 3,01(t, 2H), 2,62-2,50(m, 6H), 1,68(s, 4H).

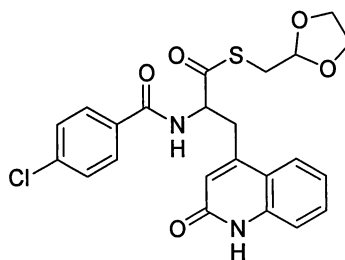
Ví dụ 145: Điều chế *S*-[2-(1-metylpyrolidin-2-yl)]etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,61 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-metyl-2-pyrrolidin etylmetansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,22(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(d, 1H), 7,81(t, 1H), 7,59(d, 1H), 7,58(d, 1H), 7,52-7,48(m, 1H), 7,35-7,30(m, 1H), 7,25-7,18(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,93(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,20(q, 2H), 2,94-2,80(m, 2H), 2,19(s, 3H), 2,09-2,05(m, 2H), 1,90-1,85(m, 1H), 1,77-1,75(m, 1H), 1,64-1,58(m, 2H), 1,50-1,45(m, 2H).

Ví dụ 146: Điều chế *S*-([1,3]-đioxolan-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

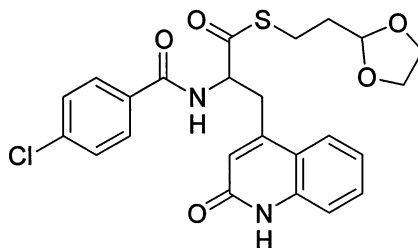


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,30 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-bromometyl-1,3-đioxolan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,27(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,68(d, 1H), 7,61(s, 1H), 7,59(s, 1H), 7,53-7,48(m, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H),

4,97-4,95(m, 1H), 4,33(s, 1H), 3,92-3,89(m, 2H), 3,82-3,78(m, 2H), 3,53(dd, 1H), 3,21(q, 2H), 3,13(d, 2H).

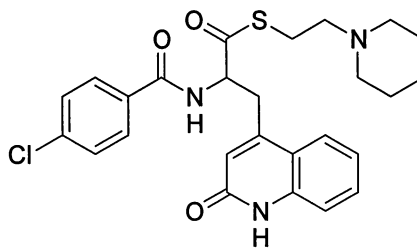
Ví dụ 147: Điều chế *S*-(2-[1,3]-đioxolan-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,40 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(2-bromoetyl)-1,3-đioxolan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,86-7,80(m, 3H), 7,61-7,55(m, 2H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,93-4,91(m, 1H), 4,84(t, 1H), 3,91-3,85(m, 2H), 3,79-3,74(m, 2H), 3,53(dd, 1H), 3,20(q, 2H), 2,91(t, 2H), 1,86-1,82(m, 2H).

Ví dụ 148: Điều chế *S*-(2-piperidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

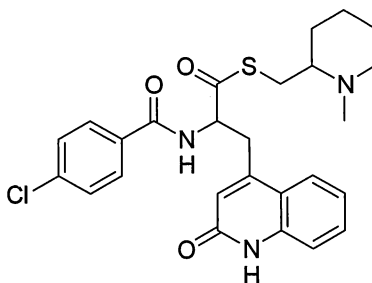


Theo quá trình thực nghiệm D, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,43 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-(2-

cloetyl)piperidin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,27(d, 1H), 7,87-7,79(m, 3H), 7,58-7,48(m, 3H), 7,31(d, 1H), 7,21(t, 1H), 6,45(s, 1H), 4,93(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,21(q, 2H), 3,05(t, 2H), 2,74-2,67(m, 2H), 2,54(br-s, 4H), 1,52-1,44(m, 4H), 1,39-1,34(m, 2H).

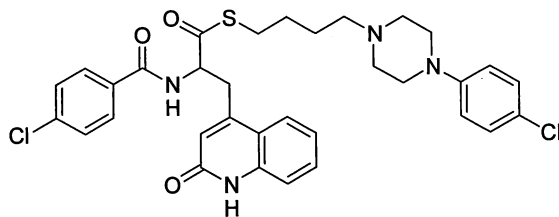
Ví dụ 149: Điều chế *S*-(1-metylpiperidin-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm D, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,61g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 1-metyl-2-piperidinemetyl metansulfonat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,87(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,81(t, 1H), 7,62(s, 1H), 7,61(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95-4,92(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,32(br-s, 2H), 3,21(q, 2H), 3,13-3,06(m, 1H), 2,74-2,71(m, 1H), 2,15-2,02(m, 4H), 2,02-1,97(m, 1H), 1,65-1,47(m, 4H), 1,24-1,16(m, 2H).

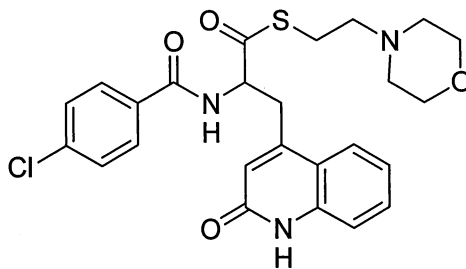
Ví dụ 150: Điều chế *S*-{4-[4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl]-butyl} 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 2,57 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) [4-(4-clophenyl)piperazin-1-yl]butyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,86(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,80(d, 1H), 7,59(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,25-7,18(m, 2H), 6,92(s, 1H), 6,86(d, 1H), 6,77(d, 1H), 6,43(s, 1H), 4,96-4,90(m, 1H), 3,53(dd, 3H), 3,21(q, 1H), 3,14(br-s, 4H), 2,91(t, 2H), 2,33(br-s, 2H), 1,73(br-s, 2H).

Ví dụ 151: Điều chế *S*-(2-morpholin-4-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat

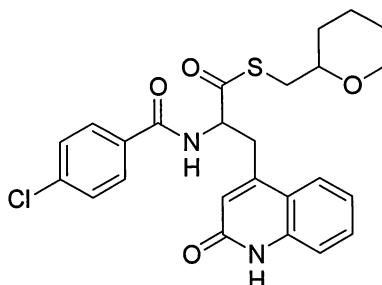


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,44 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 4-(2-cloetyl)morpholin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,87(t, 1H), 7,84(t, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(t, 1H), 7,58(t, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(dd, 1H), 7,26-7,22(m, 1H), 6,43(s, 1H), 4,96-4,90(m, 1H), 3,56-3,51(m, 3H), 3,32(s, 2H), 3,21(q, 1H), 2,12(t, 2H), 2,53(t,

2H), 2,39(br-s, 4H).

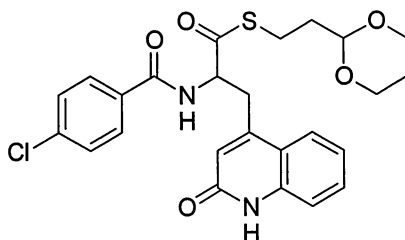
Ví dụ 152: Điều chế *S*-(Tetrahydropyran-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,04 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(clometyl)tetrahydro-2H-pyran được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,25(dd, 1H), 7,87(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,61(t, 1H), 7,59(t, 1H), 7,54-7,49(m, 1H), 7,29(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,97-4,92(m, 1H), 3,84-2,81(m, 1H), 3,53(dd, 1H), 3,33-3,28(m, 2H), 3,21(q, 2H), 3,06-3,00(m, 1H), 2,94-2,86(m, 1H), 1,74(br-d, 1H), 1,60(d, 1H), 1,45-1,40(m, 3H), 1,23-1,16(m, 1H).

Ví dụ 153: Điều chế *S*-(2-[1,3]đioxan-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

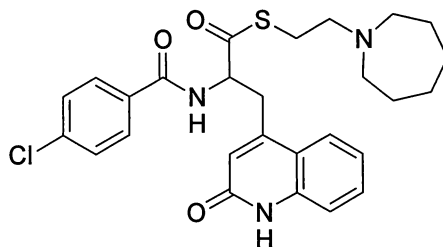


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,51 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(2-

bromoethyl)-1,3-dioxan được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,85(d, 1H), 7,83(d, 1H), 7,79(d, 1H), 7,59(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,30(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,42(s, 1H), 4,93-4,92(m, 1H), 4,56(t, 1H), 4,04-3,97(m, 2H), 3,72-3,66(m, 2H), 3,52(dd, 1H), 2,91-2,87(m, 2H), 1,87-1,72(m, 4H).

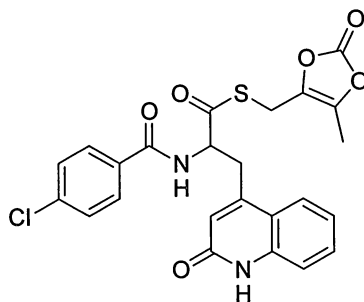
Ví dụ 154: Điều chế *S*-(2-azepan-1-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,54 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(hexamethyleneimino)ethyl clorua HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,87(s, 1H), 7,84(s, 1H), 7,79(d, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,31(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95-4,90(m, 1H), 3,52(dd, 1H), 3,21(q, 2H), 2,98(t, 2H), 2,67-2,62(m, 6H), 1,56-1,51(d, 8H).

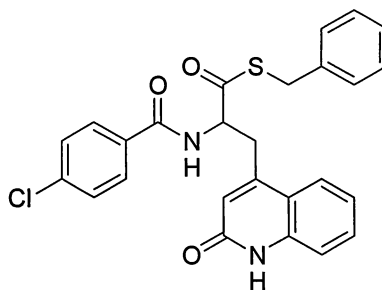
Ví dụ 155: Điều chế *S*-(5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,15 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 4-clometyl-5-metyl-1,3-đioxol-2-on được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,29(d, 1H), 7,85(s, 1H), 7,83(s, 1H), 7,78(d, 1H), 7,60(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,50(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,41(s, 1H), 5,03-4,98(m, 1H), 4,06(s, 2H), 3,55(dd, 1H), 3,22(q, 1H), 2,15(s, 3H).

Ví dụ 156: Điều chế *S*-Benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

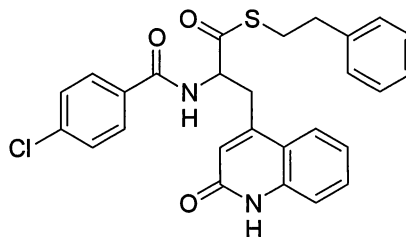


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,33 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) benzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,84-7,80(m, 3H), 7,59-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,35-7,29(m, 5H), 7,28-7,22(m, 2H), 6,42(s, 1H), 5,02-4,96(m, 1H),

4,15(q, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,20(q, 2H).

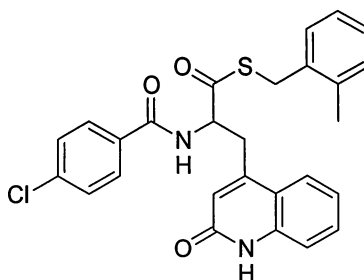
Ví dụ 157: Điều chế *S*-phenetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,43 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) phenetyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,85-7,79(m, 3H), 7,62-7,49(m, 4H), 7,33-7,16(m, 6H), 6,43(s, 1H), 4,96-4,87(m, 1H), 4,34(s, 1H), 3,50(dd, 1H), 3,21(q, 2H), 3,13(t, 1H), 2,90-2,73(m, 2H).

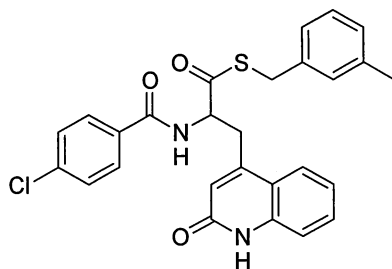
Ví dụ 158: Điều chế *S*-(2-metylbenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,44 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-metylbenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,83-7,79(m, 3H), 7,58-7,54(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(t, 2H), 7,26-7,19(m, 1H), 7,17-7,12(m, 3H), 6,42(s, 1H), 5,02-4,96(m, 1H), 4,16(q, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,21(q, 2H), 2,27(s, 3H).

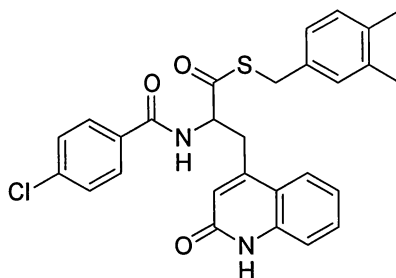
Ví dụ 159: Điều chế *S*-(3-Metylbenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,44 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-metylbenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,83-7,80(m, 3H), 7,58-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,25-7,18(m, 2H), 7,12-7,05(m, 3H), 6,43(s, 1H), 5,02-4,96(m, 1H), 4,11(q, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,20(q, 2H), 2,27(s, 3H).

Ví dụ 160: Điều chế *S*-(3,4-đimetylbenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

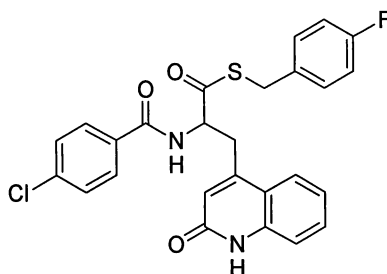


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,20 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3,4-

dimethylbenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,23(d, 1H), 7,87-7,79(m, 3H), 7,58-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 7,13(d, 1H), 7,08-7,02(m, 2H), 6,42(s, 1H), 5,00-4,96(m, 1H), 4,17(d, 1H), 4,08(d, 1H), 3,56(d, 1H), 3,20(t, 1H), 2,22-2,09(m, 6H).

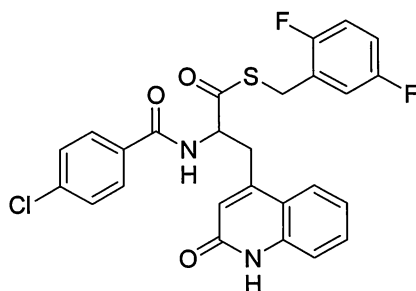
Ví dụ 161: Điều chế *S*-(4-flobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,47 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 4-flobenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,84-7,72(m, 3H), 7,74-7,72(m, 2H), 7,68-7,64(q, 1H), 7,59-7,48(m, 4H), 7,33-7,30(m, 1H), 7,24-7,19(m, 1H), 6,41(s, 1H), 5,03-4,97(m, 1H), 4,21(d, 2H), 3,55(dd, 1H), 3,21(q, 2H).

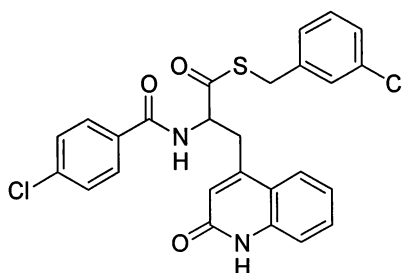
Ví dụ 162: Điều chế *S*-(2,5-điflobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,61 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2,5-diflobenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,84-7,79(m, 3H), 7,59-7,55(m, 1H), 7,52-7,48(m, 1H), 7,35-7,15(m, 5H), 6,41(s, 1H), 5,03-4,97(m, 1H), 4,16(q, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

Ví dụ 163: Điều chế *S*-(3-clobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

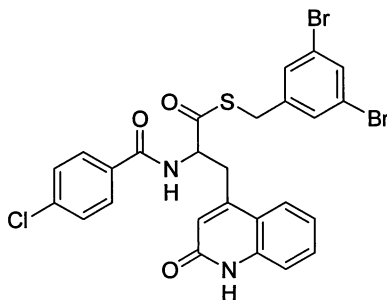


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,59 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-clobenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,84-7,79(m, 3H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,50(t, 1H), 7,40(s, 1H), 7,38-7,28(m, 4H), 7,23(t, 1H), 6,42(s, 1H), 5,00(m,

1H), 4,16(d, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

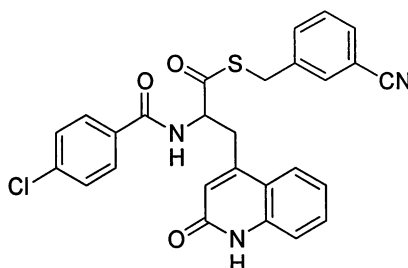
Ví dụ 164: Điều chế *S*-(3,5-đibromobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 2,55 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3,5-đibromobenzyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,84-7,78(m, 4H), 7,59-7,55(m, 4H), 7,50(t, 1H), 7,31(t, 1H), 7,22(t, 1H), 6,42(s, 1H), 5,02-4,97(m, 1H), 4,14(q, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

Ví dụ 165: Điều chế *S*-(3-xyanobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

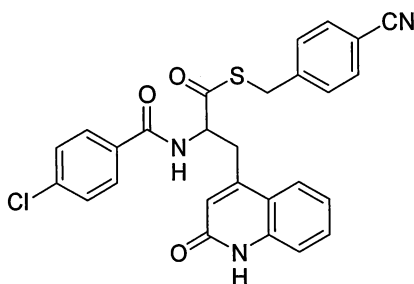


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,28 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-xyanobenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng

chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,84-7,79(m, 3H), 7,59-7,55(m, 2H), 7,53-7,49(m, 1H), 7,38-7,30(m, 3H), 7,25(t, 1H), 7,21-7,12(m, 2H), 6,42(s, 1H), 5,00-4,96(m, 1H), 4,15(d, 2H), 3,55(dd, 1H), 3,20(q, 2H).

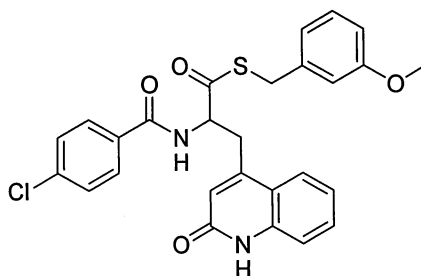
Ví dụ 166: Điều chế *S*-(4-xyanobenzyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,28 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 4-xyanobenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,27(d, 1H), 7,84-7,78(m, 5H), 7,59-7,55(m, 2H), 7,53-7,49(m, 3H), 7,30(d, 1H), 7,22(t, 1H), 6,40(s, 1H), 5,02-4,96(m, 1H), 4,23(s, 2H), 3,54(dd, 1H), 3,21(q, 2H).

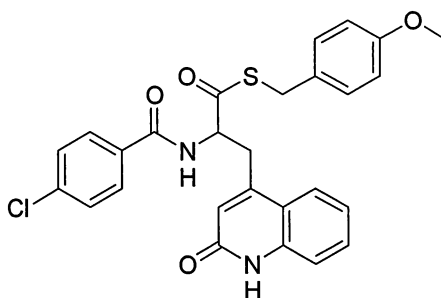
Ví dụ 167: Điều chế *S*-(3-metoxibenzyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,21 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-metoxymethyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,83-7,80(m, 3H), 7,59(s, 1H), 7,58(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,26-7,21(m, 2H), 6,88(d, 2H), 6,81(d, 1H), 6,43(s, 1H), 5,01-4,97(m, 1H), 4,13(q, 2H), 3,71(s, 3H), 3,50(dd, 1H), 3,21(q, 2H).

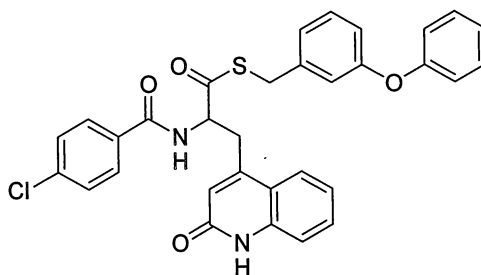
Ví dụ 168: Điều chế *S*-(4-metoxymethyl)2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,21 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 4-metoxymethyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,84-7,79(m, 3H), 7,59-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,53-7,48(m, 1H), 7,35-7,30(m, 1H), 7,25-7,18(m, 3H), 6,87-6,51(dd, 2H), 6,42(s, 1H), 5,00-4,94(m, 1H), 4,10(d, 2H), 3,73(s, 3H), 3,56(dd, 1H), 3,19(q, 2H).

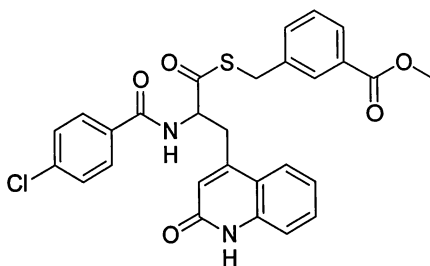
Ví dụ 169: Điều chế *S*-(3-Phenoxybenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,70 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-phenoxybenzyl clorua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,28(d, 1H), 7,84(t, 1H), 7,82(t, 1H), 7,78(d, 1H), 7,59(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,53-7,48(m, 1H), 7,40-7,36(m, 2H), 7,32(t, 2H), 7,25-7,21(m, 1H), 7,16-7,11(m, 1H), 7,10(t, 1H), 7,02(t, 1H), 6,99(t, 2H), 6,89-6,86(m, 1H), 6,43(s, 1H), 5,01-4,95(m, 1H), 4,14(q, 2H), 3,53(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

Ví dụ 170: Điều chế *S*-(3-metoxycarbonyl)benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

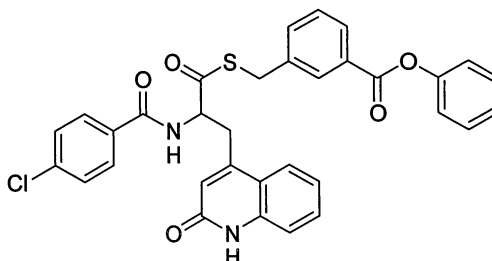


Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,78 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) metyl(3-bromometyl)benzoat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,25(d, 1H), 7,94(t, 1H), 7,86-7,79(m, 4H), 7,64-7,56(m, 3H), 7,54-7,51(m, 2H), 7,32-7,29(m, 1H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,41(s, 1H),

5,02-4,96(m, 1H), 4,23(d, 2H), 3,85(s, 3H), 3,55(dd, 1H), 3,32(s, 2H), 3,20(q, 2H).

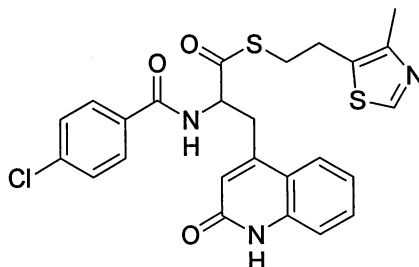
Ví dụ 171: Điều chế *S*-(3-phenyloxycarbonyl)benzyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat



Theo quá trình thực nghiệm A, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,33 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) phenyl 2-hydroxybenzoat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,27(d, 1H), 8,11(s, 1H), 8,01(d, 1H), 7,94(t, 1H), 7,84-7,79(m, 3H), 7,69(d, 1H), 7,59-7,55(m, 3H), 7,52-7,46(m, 3H), 7,34-7,28(m, 4H), 7,22(t, 1H), 6,41(s, 1H), 5,02-4,99(m, 1H), 4,29(s, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,21(s, 1H).

Ví dụ 172: Điều chế *S*-[2-(4-metylthiazol-5yl)etyl] 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat

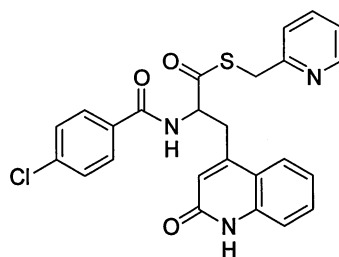


Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 0,89 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) 4-metyl-5-thiazol etanol được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn

màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,67(s, 1H), 9,25(d, 1H), 8,84(s, 1H), 7,83(d, 2H), 7,79(d, 1H), 7,64-7,55(m, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,43(s, 1H), 4,95-4,90(m, 1H), 3,50(dd, 1H), 3,20(q, 2H), 3,11-2,99(m, 4H), 2,32(s, 3H).

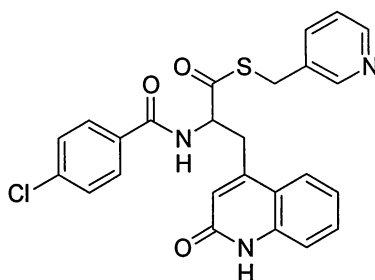
Ví dụ 173: Điều chế *S*-(pyrimidin-2-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,27 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 2-(clometyl)pyridin HCl được phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,65(s, 1H), 9,28(d, 1H), 8,48(d, 1H), 7,82-7,79(dd, 2H), 7,78-7,74(m, 1H), 7,59(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,51(t, 1H), 7,40(d, 1H), 7,32-7,21(m, 3H), 6,42(s, 1H), 5,02-4,97(m, 1H), 4,26(q, 2H), 3,56(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

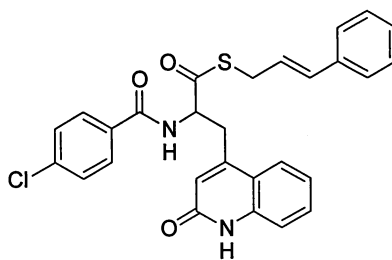
Ví dụ 174: Điều chế *S*-(pyrimidin-3-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,27 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) 3-(clometyl)pyridin HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(s, 1H), 9,25(d, 1H), 8,55(d, 1H), 8,45(dd, 1H), 7,83-7,79(m, 3H), 7,73-7,70(m, 1H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,50(t, 1H), 7,36-7,30(m, 3H), 7,25-7,21(m, 1H), 6,42(s, 1H), 5,02-4,97(m, 1H), 4,18(q, 2H), 3,55(dd, 1H), 3,20(q, 1H).

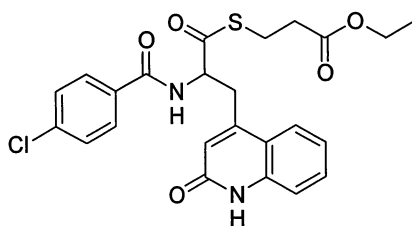
Ví dụ 175: Điều chế *S*-(3-phenylalyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,52 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) xinamyl bromua được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,3 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,26(d, 1H), 7,86-7,80(m, 3H), 7,59(d, 1H), 7,55(d, 1H), 7,51(m, 1H), 7,42-7,40(m, 2H), 7,34-7,31(m, 3H), 7,26-7,21(m, 2H), 6,62(d, 1H), 6,44(s, 1H), 6,28-6,23(m, 1H), 4,99-4,98(m, 1H), 3,74(d, 2H), 3,57(dd, 1H), 3,23(q, 1H).

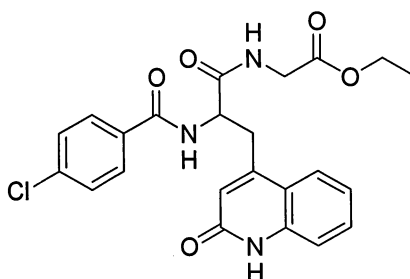
Ví dụ 176: Điều chế *S*-etoxy-3-oxopropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat



Theo quá trình thực nghiệm C, 2,0 g (5,17 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionic và 1,06 g (1,5 đương lượng, 7,76 mmol) ethyl 3-clopropionat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,66(s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,85-7,82(m, 2H), 7,79(d, 1H), 7,60-7,58(dd, 2H), 7,51(t, 1H), 7,30(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,42(s, 1H), 4,93(m, 1H), 4,06(q, 2H), 3,52(dd, 1H), 3,19(q, 1H), 3,06(t, 2H), 2,61(t, 2H), 1,17(t, 3H).

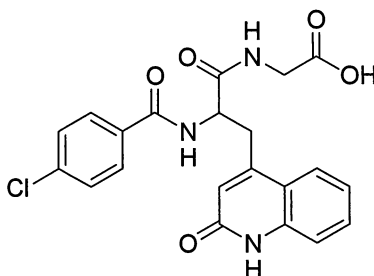
Ví dụ 177: Điều chế ethyl [2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]axetat



Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 0,87 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) glyxin ethyl este HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,63(s, 1H), 8,88(d, 1H), 8,67(t, 1H), 7,91(d, 1H), 7,87(t, 1H), 7,85(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,53(t, 1H), 7,49(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,24(m, 1H), 6,50(s, 1H), 4,89(m, 1H), 4,10(q, 2H), 3,89(t, 2H), 3,44(dd, 1H), 3,16(q, 1H), 1,19(t, 3H).

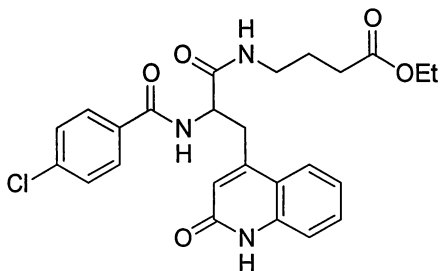
Ví dụ 178: Điều chế axit [2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino] axetic



Bổ sung 0,5 mL axit trifloaxetic vào dung dịch chứa 1,0 g (2,19 mmol) etyl [2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]axetat trong 10 mL dimetylformamit, sau đó khuấy dung dịch ở nhiệt độ phòng trong thời gian 30 phút. Hỗn hợp phản ứng thu được được bổ sung 20 mL nước, và được chiết ba lần với 20 mL etyl axetat. Các lớp hữu cơ được tạo ra được kết hợp, làm khô bằng magie sulfat khan, và được cô đặc bằng cách lọc. Dịch cô đặc được kết tinh trong etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,61(s, 1H), 8,86(d, 1H), 8,49(t, 1H), 7,92(d, 1H), 7,87(s, 1H), 7,85(s, 1H), 7,55(s, 1H), 7,53(s, 1H), 7,50(t, 1H), 7,29(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,49(s, 1H), 4,89(m, 1H), 3,79(d, 2H), 3,46(dd, 1H), 3,14(q, 1H).

Ví dụ 179: Điều chế etyl 4-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]butyrat

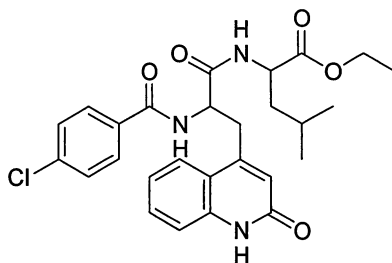


Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 1,04 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) etyl 4-

aminobutyrat HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,61(s, 1H), 8,77(d, 1H), 8,23(t, 1H), 7,92(d, 1H), 7,86(t, 1H), 7,85(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,53(t, 1H), 7,48(m, 1H), 7,31(dd, 1H), 7,23(m, 1H), 6,47(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,04(q, 2H), 3,42(dd, 1H), 3,13(m, 3H), 2,29(t, 2H), 1,67(m, 2H), 1,17(t, 3H).

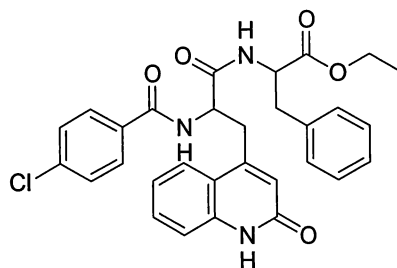
Ví dụ 180: Điều chế ethyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]-4-metyl pentanoat



Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 1,18 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) L-leuxin ethyl este HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,62(d, 1H), 8,77(t, 1H), 8,59(dd, 1H), 7,94(t, 1H), 7,85(t, 2H), 7,54-7,48(m, 3H), 7,29(dd, 1H), 7,22(q, 1H), 6,50(d, 1H), 4,95-4,92(m, 1H), 4,34-4,28(m, 1H), 4,12-4,05(m, 2H), 3,29(dd, 1H), 3,18(t, 1H), 1,68-1,48(m, 3H), 1,16(q, 3H), 0,92-0,87(m, 6H).

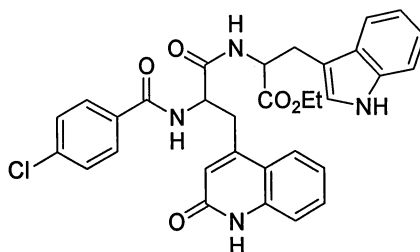
Ví dụ 181: Điều chế ethyl 2-[2-(4-Clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]-3-phenyl propionat



Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 1,38 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) phenylalanin etyl este HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,61(d, 1H), 8,75(dd, 1H), 7,84(d, 2H), 7,55-7,49(m, 3H), 7,31-7,14(m, 8H), 6,46(s, 1H), 4,91-4,87(m, 1H), 4,60-4,57(m, 1H), 4,06(q, 2H), 3,34(m, 1H), 3,09(q, 1H), 2,936-2,90(m, 2H), 1,13(t, 3H).

Ví dụ 182: Điều chế etyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]-3-(1H-indol-3-yl)propionat

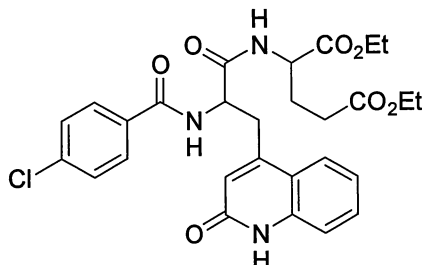


Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionic và 1,67 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) L-tryptophan etyl este HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,60(d, 1H), 9,22(s, 1H), 8,77-8,67(m, 2H), 7,90-7,81(m, 3H), 7,53-7,48(m, 3H), 7,31-7,23(m, 2H), 7,02(t, 2H), 6,62(t, 2H), 6,45(s, 1H), 4,89-4,87(m, 1H), 4,51-4,48(m, 1H), 4,12-4,02(m, 2H), 3,16(dd, 1H), 2,99-2,89(m, 2H), 2,81(q,

1H), 1,16(t, 3H).

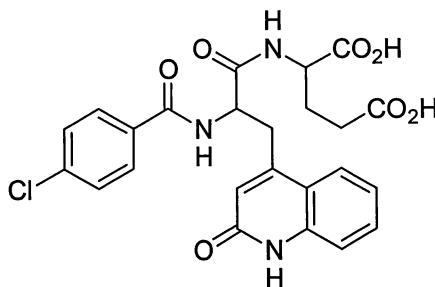
Ví dụ 183: Điều chế diethyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]pentan-1,5-diocat



Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl) propionic và 1,49 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) dietyl este của axit L-glutamic HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,2 g).

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 11,61(d, 1H), 8,79(t, 1H), 8,64(dd, 1H), 7,93(t, 1H), 7,84(m, 2H), 7,50(m, 3H), 7,31(dd, 1H), 7,23(m, 1H), 6,51(s, 1H), 4,92(m, 1H), 4,31(m, 1H), 4,08(m, 4H), 3,38(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,43(t, 1H), 2,35(t, 1H), 2,03(m, 1H), 1,88(m, 1H), 1,18(m, 6H).

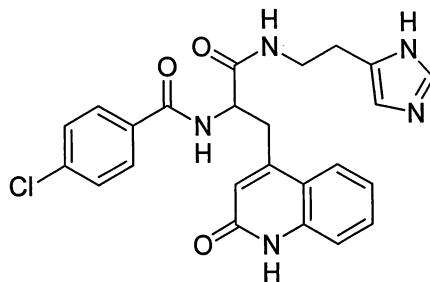
Ví dụ 184: Điều chế diethyl axit 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]pentan-1,5-diocic



Từ 1,0 g (1,80 mmol) diethyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionylamino]pentan-1,5-diocat, hợp chất nêu ở tiêu đề được tổng hợp dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt theo cách giống như trong ví dụ 164 (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,62(s, 1H), 8,84(t, 1H), 8,44(dd, 1H), 7,92(q, 1H), 7,84(m, 2H), 7,52(m, 3H), 7,32(m, 1H), 7,25(m, 1H), 6,51(d, 1H), 4,92(m, 1H), 4,27(m, 1H), 4,08(m, 4H), 3,40(m, 1H), 3,18(m, 1H), 2,29(m, 2H), 2,00(m, 1H), 1,86(m, 1H).

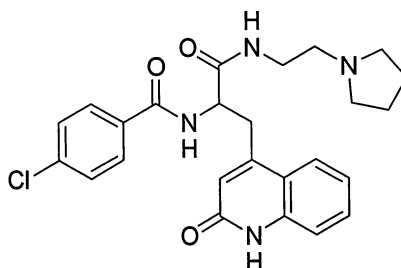
Ví dụ 185: Điều chế 4-clo-N-[1-[2-(3H-imidazol-4-yl)ethylcarbamoyl]-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)ethyl]benzamidit



Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 0,69 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) histamin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,64(d, 1H), 8,83(d, 1H), 8,729(t, 1H), 7,93(d, 1H), 7,86(d, 2H), 7,71(s, 2H), 7,55-7,48(m, 3H), 7,30(d, 1H), 7,23(d, 1H), 7,20(s, 1H), 6,94(s, 1H), 6,62(t, 2H), 6,48(s, 1H), 4,81-4,75(m, 1H), 3,40(dd, 1H), 3,18(q, 1H), 3,11-3,00(m, 2H), 1,87-1,80(m, 2H).

Ví dụ 186: Điều chế 4-clo-N-[2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)-1-(2-pyrrolidin-1-ylethylcarbamoyl)ethyl]benzamidit

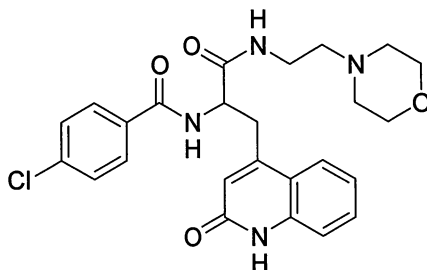


Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 0,71 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) 1-(2-

aminoethyl)pyrrolidin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,63(s, 1H), 8,80(d, 1H), 8,15(t, 1H), 7,91(d, 1H), 7,87(t, 1H), 7,85(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,54(t, 1H), 7,48(t, 1H), 7,29(dd, 1H), 7,24(m, 1H), 6,46(s, 1H), 4,79(m, 1H), 3,41(m, 1H), 3,21(m, 3H), 2,42(m, 6H), 1,64(m, 4H).

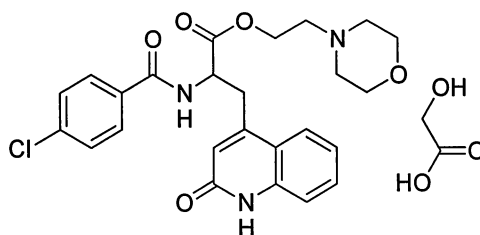
Ví dụ 187: Điều chế 4-clo-N-[1-(2-morpholin-4-yl-ethylcarbamoyl)-2-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)ethyl]benzamid



Theo quá trình thực nghiệm B, 2,0 g (5,4 mmol) axit 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionic và 0,81 g (1,2 đương lượng, 6,20 mmol) 4-(2-aminoethyl)morpholin được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,5 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,63(s, 1H), 8,81(d, 1H), 8,09(t, 1H), 7,91(d, 1H), 7,87(t, 1H), 7,86(t, 1H), 7,56(t, 1H), 7,54(t, 1H), 7,48(t, 1H), 7,29(dd, 1H), 7,23(m, 1H), 6,47(s, 1H), 4,78(m, 1H), 3,52(t, 4H), 3,39(m, 1H), 3,19(m, 3H), 2,31(m, 6H).

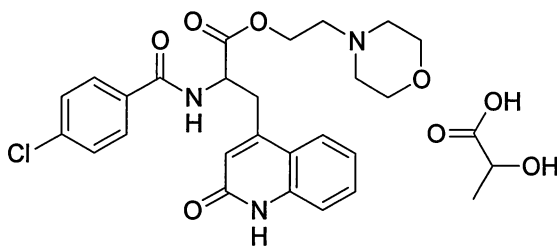
Ví dụ 188: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat glycolat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,16 g (2,07 mmol) axit glycolic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,59(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,47(s, 1H), 4,76(m, 1H), 4,26-4,15(m, 2H), 3,50-3,45(m, 5H), 3,35(s, 2H), 3,29(q, 1H), 2,57-2,47(m, 4H), 2,35(br-s, 4H).

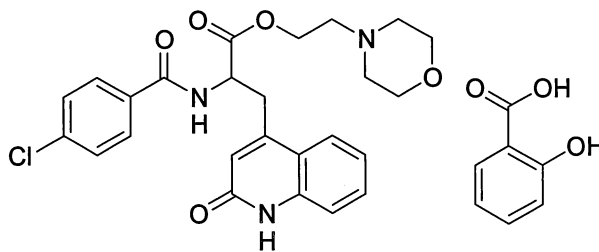
Ví dụ 189: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat lactat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,19 g (2,07 mmol) axit lactic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,59(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,27-4,14(m, 2H), 3,50-3,45(m, 2H), 3,35-3,26(m, 5H), 2,58-2,46(m, 5H), 2,35(br-s, 4H).

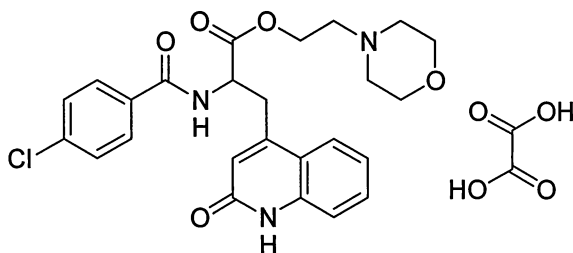
Ví dụ 190: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat salixylat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,29 g (2,07 mmol) axit salixylic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,76(dd, 1H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,42(m, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,85(q, 1H), 6,46(s, 1H), 4,78(m, 1H), 4,32-4,21(m, 2H), 3,54-3,47(m, 5H), 3,29(q, 2H), 2,78-2,67(m, 2H), 2,54(br-s, 4H).

Ví dụ 191: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat oxalat

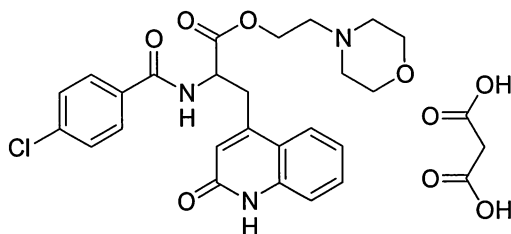


Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,19 g (2,07 mmol) axit oxalic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,79(m, 1H), 4,34-4,25(m, 2H),

3,56(t, 4H), 3,49(dd, 1H), 3,29(q, 1H), 2,87-2,78(m, 2H), 2,65(br-s, 4H).

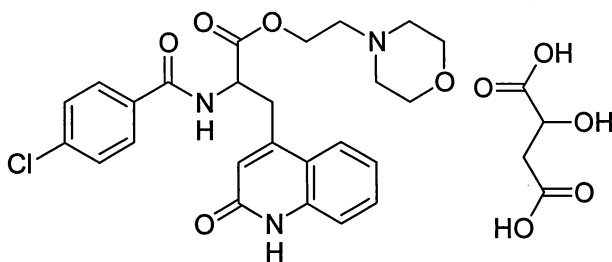
Ví dụ 192: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat malonat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,22 g (2,07 mmol) axit malonic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,1 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,24(m, 2H), 3,51-3,46(m, 5H), 3,29(q, 1H), 3,19(s, 2H), 2,70-2,61(m, 2H), 2,51(t, 2H), 2,47(br-s, 4H).

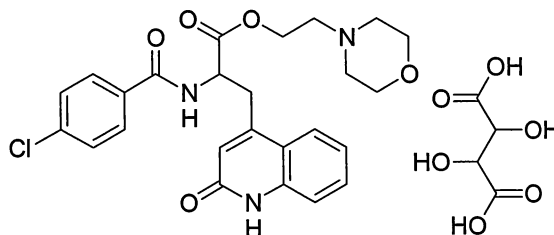
Ví dụ 193: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat malat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,28 g (2,07 mmol) axit malic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,70(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,85-7,82(m, 3H), 7,59-7,57(m, 2H), 7,52(t, 1H), 7,32(q, 1H), 7,23(t, 1H), 6,47(s, 1H), 4,78-4,75(m, 1H), 4,26-4,16(m, 3H), 3,49-3,47(m, 5H), 3,29(q, 2H), 2,63-2,51(m, 2H), 2,45-2,38(m, 5H).

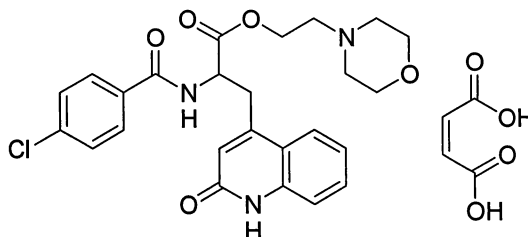
Ví dụ 194: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat tartarat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,31 g (2,07 mmol) axit tartaric được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,58(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,47(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,29-4,15(m, 4H), 3,51-3,46(m, 5H), 3,29(q, 1H), 2,60-2,48(m, 2H), 2,37(br-s, 4H).

Ví dụ 195: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat maleat

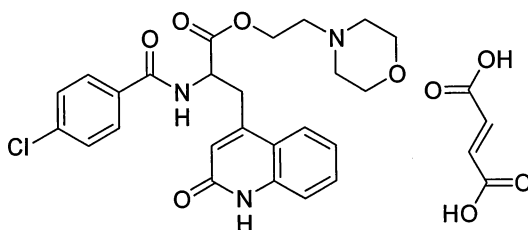


Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,24 g (2,07 mmol) axit maleic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu

trắng (0,8 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,83(m, 3H), 7,59(s, 1H), 7,57(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 6,11(s, 2H), 4,82(m, 1H), 4,37(m, 2H), 3,65(br-s, 4H), 3,49(dd, 1H), 3,31(q, 1H), 3,14(br-s, 2H), 2,95(br-s, 4H), 2,51(t, 2H).

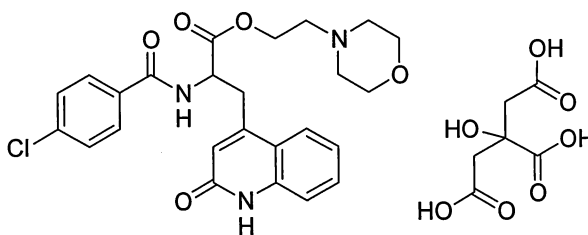
Ví dụ 196: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat fumarat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,16 g (2,07 mmol) axit fumaric được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,83(m, 3H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,46(s, 1H), 6,12(s, 2H), 4,82(m, 1H), 4,37(m, 2H), 3,65(br-s, 4H), 3,48(dd, 1H), 3,32(q, 1H), 3,15(br-s, 2H), 2,96(br-s, 4H), 2,52(t, 2H).

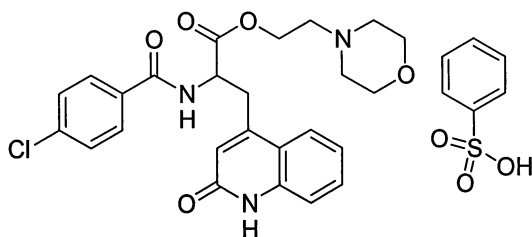
Ví dụ 197: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat xitrat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,40 g (2,07 mmol) axit xitric được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,7 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,06(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,24(t, 1H), 6,47(s, 1H), 4,77(m, 1H), 4,28-4,18(m, 2H), 3,50-3,46(m, 5H), 3,29(q, 1H), 2,65(dd, 2H), 2,64-2,57(m, 2H), 2,51(t, 2H), 2,43(br-s, 4H).

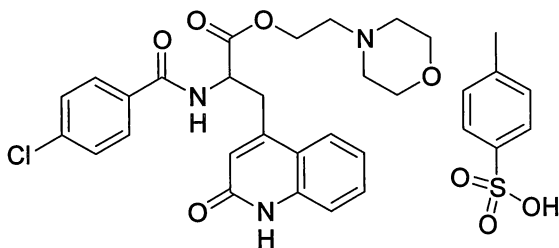
Ví dụ 198: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat benzen sulfonat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,33 g (2,07 mmol) axit benzensulfonic được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (1,0 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,80(br-s, 1H), 9,11(d, 1H), 7,84-7,81(m, 3H), 7,62-7,61(m, 2H), 7,60-7,57(m, 2H), 7,52(t, 1H), 7,35-7,30(m, 4H), 7,23(t, 1H), 6,45(s, 1H), 6,11(s, 2H), 4,89-4,85(m, 1H), 4,52-4,42(m, 2H), 3,89(t, 2H), 3,62(t, 2H), 3,54-3,52(m, 3H), 3,44(t, 2H), 3,33(q, 1H), 3,15(br-s, 2H).

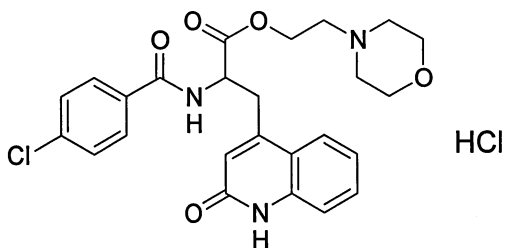
Ví dụ 199: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat tosylat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,39 g (2,07 mmol) axit toluen sulfonic monohydrat được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,9 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,78(br-s, 1H), 9,10(d, 1H), 7,84-7,81(m, 3H), 7,59-7,47(m, 5H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 7,11(d, 2H), 6,45(s, 1H), 6,11(s, 2H), 4,86(m, 1H), 4,52-4,40(m, 2H), 4,02(m, 2H), 3,62(t, 2H), 3,55-3,29(m, 6H), 3,14(m, 2H), 2,29(s, 3H).

Ví dụ 200: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat hydroclorat

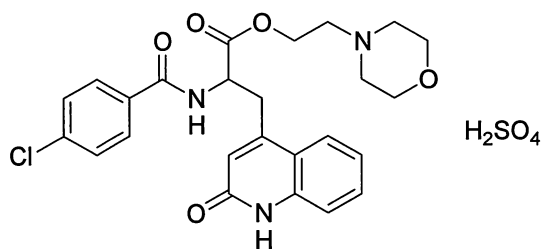


Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,19 mL (2,07 mmol) HCl được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,69(s, 1H), 11,52(br-s, 1H), 9,24(d, 1H), 7,89-7,86(m, 3H), 7,57(t, 1H), 7,55(t, 1H), 7,51(m, 1H), 7,32(dd, 1H), 7,22(m, 1H), 6,46(s, 1H),

4,93(m, 1H), 4,60-4,47(m, 2H), 3,87-3,82(m, 4H), 3,57(dd, 1H), 3,60-3,33(m, 5H), 3,12(m, 2H).

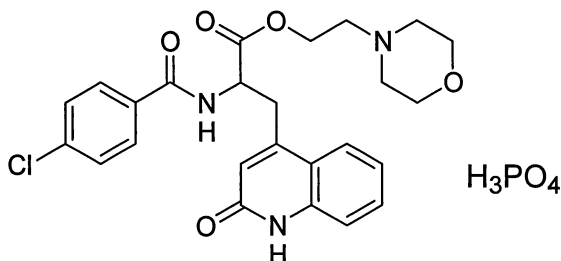
Ví dụ 201: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat sulfat



Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,20 g (2,07 mmol) axit sulfuric được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn màu trắng (0,4 g).

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6): δ 11,71(s, 1H), 9,09(d, 1H), 7,83(t, 3H), 7,59(s, 1H), 7,56(s, 1H), 7,52(t, 1H), 7,32(d, 1H), 7,23(t, 1H), 6,46(s, 1H), 4,82(m, 1H), 4,35(t, 2H), 3,63(s, 4H), 3,50(dd, 1H), 3,1(q, 1H), 3,05(br-s, 2H), 2,86(br-s, 4H), 2,55(s, 1H), 2,51(s, 1H).

Ví dụ 202: Điều chế 2-(morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat phosphorat

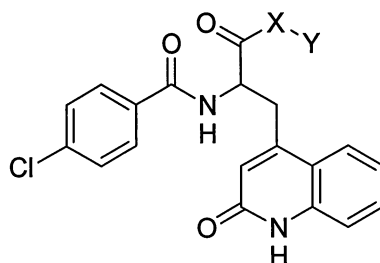


Theo quá trình thực nghiệm E, 1 g (2,07 mmol) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat và 0,17 g (2,07 mmol) axit phosphoric được thực hiện phản ứng để thu được hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng chất rắn

màu trắng (0,6 g).

^1H NMR (700MHz, DMSO- d_6): δ 11,72(br-s, 1H), 9,08(d, 1H), 7,86-7,82(m, 3H), 7,58-7,57(m, 2H), 7,52(t, 1H), 7,33(dd, 1H), 7,24(m, 1H), 6,47(s, 1H), 4,77-4,75(m, 1H), 4,27-4,17(m, 2H), 3,50-3,47(m, 5H), 3,30(dd, 1H), 2,60-2,57(m, 2H), 2,56-2,50(m, 1H), 2,39(br-s, 4H).

Các nhóm thế X và Y được thiết lập trong các ví dụ từ 1 đến 202, dựa trên bộ khung của công thức hóa học I, được tóm tắt trong bảng 1 dưới đây.

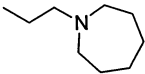
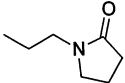
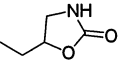
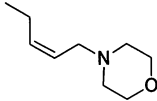
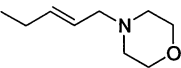
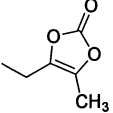
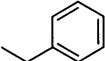
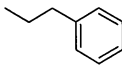
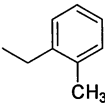
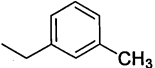
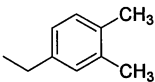
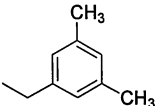
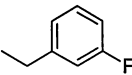
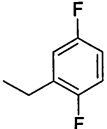
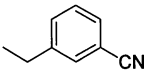
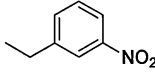
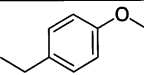
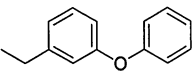
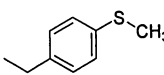
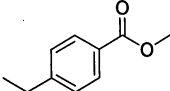
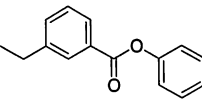
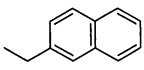
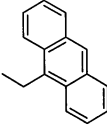
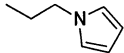
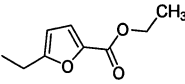
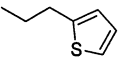
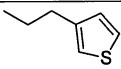
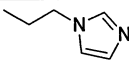
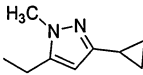
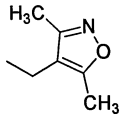


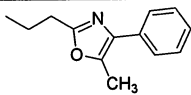
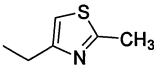
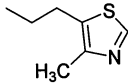
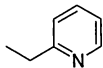
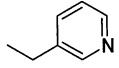
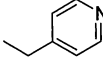
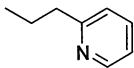
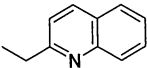
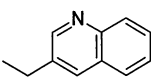
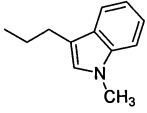
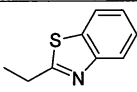
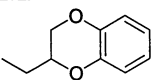
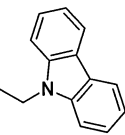
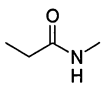
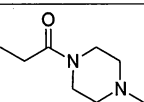
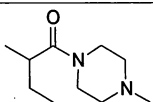
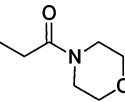
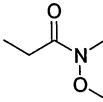
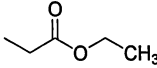
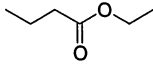
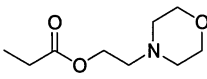
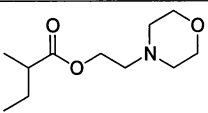
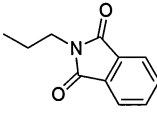
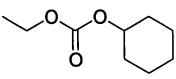
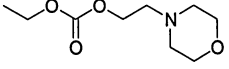
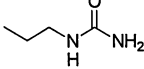
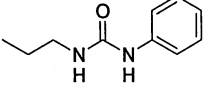
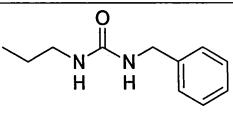
(I)

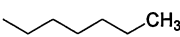
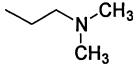
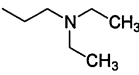
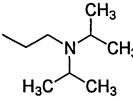
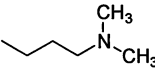
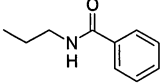
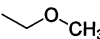
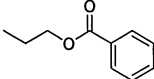
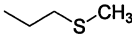
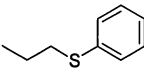
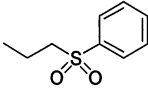
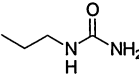
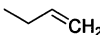
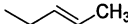
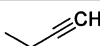
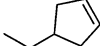
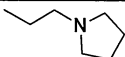
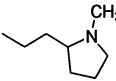
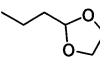
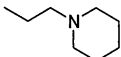
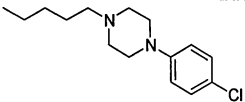
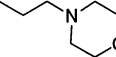
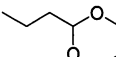
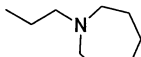
Bảng 1

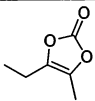
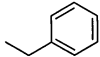
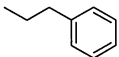
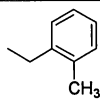
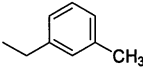
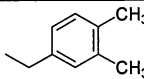
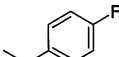
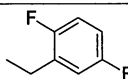
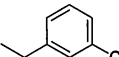
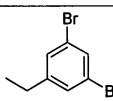
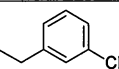
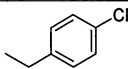
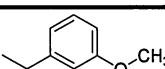
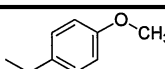
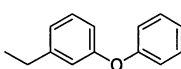
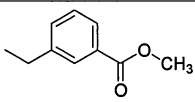
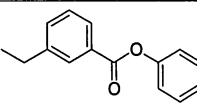
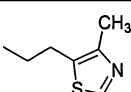
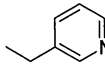
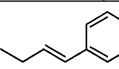
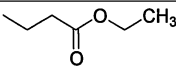
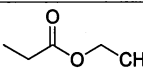
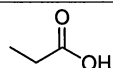
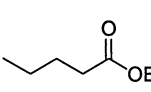
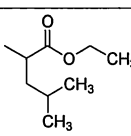
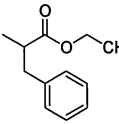
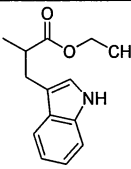
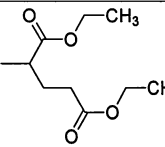
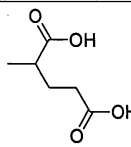
Ví dụ	X	Y	Ví dụ	X	Y
1	O	$-\text{CH}_3$	2	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_3$
3	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	4	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$
5	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$	6	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
7	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$	8	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$
9	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$	10	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
11	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_3$	12	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_3$
13	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_3$	14	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_3$
15	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$	16	O	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$

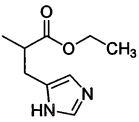
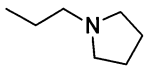
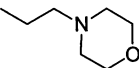
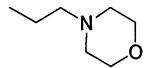
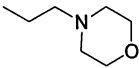
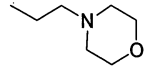
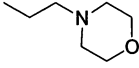
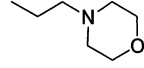
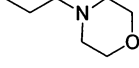
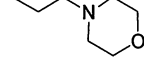
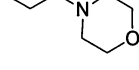
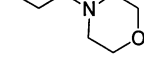
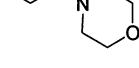
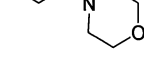
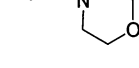
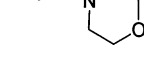
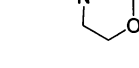
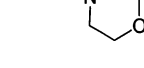
17	O		18	O	
19	O		20	O	
21	O		22	O	
23	O		24	O	
25	O		26	O	
27	O		28	O	
29	O		30	O	
31	O		32	O	
33	O		34	O	
35	O		36	O	
37	O		38	O	
39	O		40	O	
41	O		42	O	
43	O		44	O	
45	O		46	O	
47	O		48	O	
49	O		50	O	
51	O		52	O	
53	O		54	O	

55	O		56	O	
57	O		58	O	
59	O		60	O	
61	O		62	O	
63	O		64	O	
65	O		66	O	
67	O		68	O	
69	O		70	O	
71	O		72	O	
73	O		74	O	
75	O		76	O	
77	O		78	O	
79	O		80	O	
81	O		82	O	
83	O		84	O	

85	O		86	O	
87	O		88	O	
89	O		90	O	
91	O		92	O	
93	O		94	O	
95	O		96	O	
97	O		98	O	
99	O		100	O	
101	O		102	O	
103	O		104	O	
105	O		106	O	
107	O		108	O	
109	O		110	O	
111	O		112	O	
113	S	H	114	S	-CH ₃
115	S	CH ₃	116	S	CH ₃
117	S	CH ₃	118	S	CH ₃

119	S		120	S	
121	S		122	S	
123	S		124	S	
125	S		126	S	
127	S		128	S	
129	S		130	S	
131	S		132	S	
133	S		134	S	
135	S		136	S	
137	S		138	S	
139	S		140	S	
141	S		142	S	
143			144	S	
145	S		146	S	
147	S		148	S	
149	S		150	S	
151	S		152	S	
153	S		154	S	

155	S		156	S	
157	S		158	S	
159	S		160	S	
161	S		162	S	
163	S		164	S	
165	S		166	S	
167	S		168	S	
169	S		170	S	
171	S		172	S	
173	S		174	S	
175	S		176	S	
177	NH		178	NH	
179	NH		180	NH	
181	NH		182	NH	
183	NH		184	NH	

185	NH		186	NH	
187	NH		188	O	
189	O		190	O	
191	O		192	O	
193	O		194	O	
195	O		196	O	
197	O		198	O	
199	O		200	O	
201	O		202	O	

Ví dụ thực nghiệm 1: Thử nghiệm về tỷ lệ hấp thu vào cơ thể của tiền dược chất rebamipid

1. Điều chế dung dịch chuẩn cho đường cong hiệu chỉnh

1) Điều chế dung dịch rebamipid trong MeOH

Cân khoảng 5mg rebamipid rồi hòa tan trong 250 mL metanol (MeOH) để thu được dung dịch gốc (nồng độ 20000 ng/mL), từ dung dịch gốc này pha chế thành các dung dịch rebamipid trong MeOH nồng độ 1000 ng/mL, 500 ng/mL, 200 ng/mL, và 100 ng/mL.

2) Điều chế các dung dịch chuẩn

Trong ống nghiệm 1,5 mL, 100 μ L mỗi dung dịch rebamipid trong MeOH được lắc, cùng với 100 μ L huyết tương trắng, và 300 μ L metanol (MeOH), trong thời gian 5 phút, và ly tâm trong thời gian 5 phút ở tốc độ 10.000 vòng/phút. Để tạo ra các dung dịch chuẩn, 200 μ L được lấy ra từ mỗi phần dịch nổi bề mặt.

(Với dung dịch trống, sử dụng MeOH thay cho dung dịch rebamipid trong MeOH, và lọ thủy tinh chứa 250 μ L dung dịch được sử dụng).

2. Điều chế các dung dịch mẫu

Trong ống nghiệm dung tích 1,5 mL, 100 μ L mỗi mẫu máu, và 400 μ L MeOH được lắc cùng nhau trong thời gian 5 phút, và được ly tâm ở tốc độ 10.000 vòng/phút trong thời gian 5 phút. Lấy 200 μ L phần dịch nổi bề mặt để sử dụng làm dung dịch mẫu.

3. Thông tin trên mẫu

Các cá thể chuột thí nghiệm SD (Sprague Dawley) được sử dụng làm động vật thí nghiệm. Liều rebamipid làm thuốc đối chứng được dùng cho các cá thể chuột thí nghiệm là 100 mg/kg trong khi các tiền dược chất được điều chế theo các ví dụ ở trên được dùng với các lượng tương ứng với 100 mg/kg rebamipid.

Các mẫu máu được lấy từ các cá thể chuột thí nghiệm 2 giờ sau khi dùng thuốc, và huyết thanh được tách ra từ đó và được lưu trữ ở nhiệt độ -24°C .

Các mẫu huyết thanh tách riêng được theo dõi về nồng độ rebamipid theo thời gian.

4. Kết quả thử nghiệm

Bảng 2

Ví dụ	Nồng độ dung dịch gốc
Rebamipid	128,69ng/mL
1, 2, 4, 6, 8, 24, 26, 30, 33, 34, 39, 61, 62, 67, 71, 74, 89, 117, 134, 137, 177, 178	100~500ng/mL
11, 13, 21, 31, 36, 40, 50, 78, 83, 86, 90, 94, 95, 110, 115, 130, 153, 157, 161, 168, 175	500~1000 ng/mL

15, 19, 38, 48, 51, 55, 58, 82, 95, 103, 108, 120, 125, 154	1000~2000 ng/mL
14, 16, 44, 47, 99, 100, 102, 105, 106, 109, 121, 144, 151, 155	> 2000 ng/mL

Huyết thanh được lấy từ các động vật được thử nghiệm, mà được cho dùng rebamipid hoặc các tiền dược chất rebamipid được điều chế trong các ví dụ ở trên, được đo sự thay đổi nồng độ rebamipid theo thời gian. Các kết quả được tóm tắt trong bảng 2. Như có thể thấy được từ dữ liệu trên bảng 2, nồng độ rebamipid trong huyết thanh sau 2 giờ trong trường hợp dùng rebamipid thấp hơn đáng kể so với trong trường hợp dùng các tiền dược chất ở các ví dụ, điều này cho thấy rằng các tiền dược chất theo sáng chế được hấp thu ở mức cao trong cơ thể động vật hơn so với rebamipid, và được chuyển hóa hoàn toàn thành thuốc rebamipid hoạt động.

Ví dụ thực nghiệm 2: Thủy phân tiền dược chất thành thuốc hoạt động trong máu toàn phần của chuột

1. Quá trình thực nghiệm

Máu chuột đông lạnh được rã đông trong thời gian khoảng 1 giờ trong bể nước 37°C và được đồng nhất hóa.

Dung dịch gốc được điều chế bằng cách hòa tan 10 mg hợp chất trong mỗi ví dụ trong 1 mL axetonitril (ACN). Một cách tùy chọn, dung dịch đệm (được điều chế bằng cách trộn 750 mL dung dịch chứa 0,58 g Na_2HPO_4 và 2 g KH_2PO_4 trong 1 L H_2O với 250 mL ACN) được bổ sung. Trong ống nghiệm 4 mL, 40 μL dung dịch gốc được trộn đồng nhất với 2 mL máu bằng cách lắc, sau đó được bảo quản ở tốc độ quay 30 vòng/phút trong bể nước.

Tại các thời điểm 0, 2, 4, 6, 8, 10, 15, 30, 45, 60, 90, và 120 phút sau khi bảo quản, lấy 200 μL mẫu, pha loãng trong 400 μL ACN, khuấy mạnh trong thời gian 1 phút, và quay ly tâm trong thời gian 1 phút. Dịch nổi bề mặt được phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (High-performance liquid chromatography- HPLC) (nhưng, đối với hợp chất ở ví dụ 47, việc

lấy mẫu được thực hiện tại các thời điểm 0, 1, 3, 5, 7, và 10 phút sau khi bảo quản). Đồng thời, thực hiện đo thời gian cần để các tiền dược chất được chuyển hóa thành dạng thuốc hoạt động (rebamipid).

2. Kết quả

Các kết quả thí nghiệm được cho trong bảng 3 và trên Fig.1. Thời gian chuyển hóa (thời gian bán rã) để các tiền dược chất được chuyển hóa thành rebamipid được liệt kê trong bảng

3. Trên Fig.1, tốc độ chuyển hóa của tiền dược chất rebamipid ở ví dụ 47 thành rebamipid được dựng đồ thị dưới dạng tỷ lệ thành phần so với thời gian.

Như có thể hiểu từ dữ liệu trên Fig.1, tiền dược chất rebamipid được chuyển hóa một nửa thành rebamipid sau 2,57 phút bảo quản, và chuyển hóa hoàn toàn sau khoảng 10 phút bảo quản, với tốc độ chuyển hóa tăng nhanh từ sau 3 phút bảo quản trở lên.

Bảng 3

Thời gian chuyển hóa (chu kỳ bán rã) từ các tiền dược chất rebamipid thành rebamipid

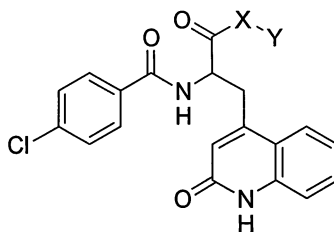
Hợp chất	Thời gian chuyển hóa trong máu toàn phần của chuột thí nghiệm ($t_{1/2}$)
Ví dụ 14	< 2 phút
Ví dụ 16	< 2 phút
Ví dụ 44	< 2 phút
Ví dụ 47	2,57 phút
Ví dụ 99	< 2 phút
Ví dụ 100	< 2 phút
Ví dụ 102	< 2 phút
Ví dụ 105	< 2 phút
Ví dụ 106	< 2 phút
Ví dụ 109	< 2 phút
Ví dụ 121	< 2 phút

Ví dụ 144	< 2 phút
Ví dụ 151	< 2 phút
Ví dụ 155	< 2 phút

Như có thể thấy được trong bảng 3, mất 2,57 phút để tiền dược chất rebamipid ở ví dụ 47 được chuyển hóa một nửa thành rebamipid trong khi các tiền dược chất rebamipid ở các ví dụ khác được chuyển hóa một nửa thành rebamipid trong thời gian ít hơn 2 phút. Theo đó, các tiền dược chất rebamipid theo sáng chế dễ chuyển hóa thành rabamipit trong cơ thể, do đó đảm bảo hiệu quả dược lý cao.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất, được chọn từ trong số các hợp chất có công thức hóa học I dưới đây, muối được dụng, chất đồng phân, hydrat, hoặc solvat của nó:



(I)

trong đó,

X là nguyên tử oxy, nguyên tử nitơ, hoặc nguyên tử lưu huỳnh; và

Y là gốc được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ haloalkyl, (C₁-C₃ alkyloxy) C₁-C₆ alkyl, (C₂-C₆ alkenyloxy) C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylcarbonyloxy) C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylsulfanyl) C₁-C₆ alkyl, (arylsulfanyl) C₁-C₆ alkyl, (arylsulfonyl) C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylamino) C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₆ alkyl)(C₁-C₆ alkyl)amino] C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)(aryl)amino] C₁-C₆ alkyl, {[(C₁-C₃ alkyl)(aryl) C₁-C₃ alkyl]amino} C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)(heteroaryl)amino] C₁-C₆ alkyl, (arylcarbonylamino) C₁-C₆ alkyl, C₂-C₆ alkenyl, C₂-C₆ alkynyl, C₂-C₆ oxoalkyl, C₃-C₈ xycloalkyl, (C₃-C₈ xycloalkyl) C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ xycloalkenyl) C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ heteroxycloalkyl) C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl) C₃-C₈ heteroxycloalkyl]C₁-C₆ alkyl, {[(aryl) C₁-C₃ alkyl] C₃-C₈ heteroxycloalkyl}C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₆ alkyloxy)carbonyl]C₃-C₈ heteroxycloalkyl] C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyloxy)carbonyl) C₃-C₈ heteroxycloalkyl]C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkenyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkenyl]C₁-C₆ alkyl, (aryl)C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyloxy)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(aryloxy)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkylsulfanyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyloxy)carbonyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, [(aryloxy)carbonyl)aryl]C₁-C₆ alkyl, (aryl)C₃-C₆

alkenyl, (heteroaryl)C₁-C₆ alkyl, [(alkyloxyacetyl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ xycloalkyl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(aryl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)heteroaryl]C₁-C₆ alkyl, {[(aryl)C₁-C₃ alkyl]heteroaryl}C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkyloxyacetyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkyloxyacetyl]C₁-C₆ alkyl, (C₃-C₈ heteroxycloalkylacetyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkylacetyl]C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ xycloalkyl)oxyacetyl]C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ heteroxycloalkyl)oxyacetyl]C₁-C₆ alkyl, (ureido)C₁-C₆ alkyl, (aryluureido)C₁-C₆ alkyl, [(aryl)(C₁-C₃ alkylureido)C₁-C₆ alkyl, (C₁-C₆ alkylaminocacetyl)C₁-C₆ alkyl, [(C₃-C₈ heteroxycloalkyl)aminocacetyl]C₁-C₆ alkyl, {[(C₁-C₃ alkyl)C₃-C₈ heteroxycloalkyl]aminocacetyl}C₁-C₆ alkyl, [(C₁-C₃ alkyl)(C₁-C₃ alkyloxy)aminocacetyl]C₁-C₆ alkyl và (oxoC₃-C₈ heteroxycloalkyl)C₁-C₆ alkyl,

với điều kiện là gốc C₁-C₆ alkyl, gốc C₂-C₆ alkenyl, gốc C₂-C₆ alkynyl, gốc C₂-C₆ oxoalkyl, gốc C₃-C₈ xycloalkyl, gốc C₃-C₈ xycloalkenyl, gốc C₃-C₈ heteroxycloalkenyl, gốc aryl hoặc gốc heteroaryl có thể được thế bằng ít nhất một phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₃ alkyl, flo, clo, brom, hydroxy, oxo, nitro, và xyano,

trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

- 11) 2-metylsulfanyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat;
- 12) 2-phenylsulfanyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat;
- 13) 2-metylaminooetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat;
- 14) 2-di-metylaminooetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihiđroquinolin-4-yl)propionat;

- 15) 2-dimethylamino-1-methyl-ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 16) 2-diethylaminoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 19) 2-(methyl phenyl amino)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 21) 2-(benzoxazol-2-ylmethyl amino)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 31) xyclomethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 36) 3-metyloxetan-3-ylmethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 38) 2-pyrolidin-1-yl-ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 40) [1,3]dioxolan-2-ylmethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 44) 2-piperidin-1-ylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 47) 2-morpholin-4-ylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 48) 3-morpholin-4-ylpropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 50) 6-morpholin-4-ylhexyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 51) (4-methylpiperazin-1-yl)methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 55) 2-azepan-1-ylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

- 58) 4-morpholin-4-yl-cis-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 78) 2-pyrol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 82) 2-imidazol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 83) 5-xyclopropyl-2-metyl-2H-pyrazol-3-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 86) 2-metylthiazol-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 90) pyrimidin-4-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 94) 2-(1-metyl-1H-indol-3-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 95) benzothiazol-2-ylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 99) 2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oxoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 100) 1-(4-metyl piperazin-1-cacbonyl)propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 102) (metoxymetylcarbamoyl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 103) 2-etoxycacbonyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 105) 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 106) 2-morpholin-4-yletyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionyloxy]butyrat;

- 108) xyclohexyloxycacbonylloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 109) 2-morpholin-4-yl-etoxyacacbonylloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 110) 2-ureidoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 115) S-etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 120) S-(2-dimethylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 121) S-(2-diethylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 125) S-metoxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 130) S-(2-oxobutyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 144) S-(2-pyrolidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 151) S-(2-morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 153) S-(2-[1,3]-dioxan-2-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 154) S-(2-azepan-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 155) S-(5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 157) S-phenetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 161) S-(4-flobenzyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

168) *S*-(4-metoxymethyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat; và

175) *S*-(3-phenylallyl) 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)thiopropionat.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

14) 2-dimethylaminoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

15) 2-dimethylamino-1-methyl-ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

16) 2-diethylaminoethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

19) 2-(methyl phenyl amino)ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

38) 2-pyrrolidin-1-yl-ethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

44) 2-piperidin-1-ylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

47) 2-morpholin-4-ylethyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

48) 3-morpholin-4-ylpropyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-4-yl)propionat;

51) (4-methylpiperazin-1-yl)methyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-

đihydroquinolin-4-yl)propionat;

55) 2-azepan-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

58) 4-morpholin-4-yl-*cis*-but-2-enyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

82) 2-imidazol-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

99) 2-(4-metyl piperazin-1-yl)-2-oxoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

100) 1-(4-metyl piperazin-1-cacbonyl)propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

102) (metoxymetyl carbamoyl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

103) 2-etoxycacbonyletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

105) 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

106) 2-morpholin-4-yletyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionyloxy]butyrat;

108) xyclohexyloxcacbonylloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

109) 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonylloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-

đihydroquinolin-4-yl)propionat;

120) *S*-(2-đimethylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

121) *S*-(2-điethylamino)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

125) *S*-metoxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

144) *S*-(2-pyrolidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;

151) *S*-(2-morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

154) *S*-(2-azepan-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat; và

155) *S*-(5-metyl-2-oxo-[1,3]đioxol-4-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm:

14) 2-đimethylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

16) 2-điethylaminoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

44) 2-piperidin-1-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;

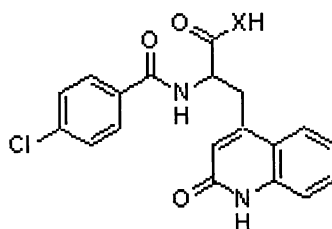
- 47) 2-morpholin-4-yletyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 99) 2-(4-metylpiperazin-1-yl)-2-oxoetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 100) 1-(4-metylpiperazine-1-cacbonyl)propyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 102) (metoxymetylcarbamoyl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 105) 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonylmetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 106) 2-morpholin-4-yletyl 2-[2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionyloxy]butyrat;
- 109) 2-morpholin-4-yl-etoxycacbonyloxymetyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat;
- 121) *S*-(2-đietylamo)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 144) *S*-(2-pyrolidin-1-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat;
- 151) *S*-(2-morpholin-4-yl)etyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)propionat; và
- 155) *S*-(5-metyl-2-oxo-[1,3]dioxol-4-yl)metyl 2-(4-clobenzoylamino)-3-(2-oxo-1,2-đihydroquinolin-4-yl)thiopropionat.

4. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó muối là muối cộng axit được tạo ra với axit tự do được dụng.

5. Hợp chất theo điểm 4, trong đó axit tự do là axit hữu cơ hoặc axit vô cơ.

6. Hợp chất theo điểm 5, trong đó axit hữu cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit xitric, axit axetic, axit lactic, axit tartaric, axit maleic, axit fumaric, axit formic, axit propionic, axit oxalic, axit trifloaxetic, axit benzoic, axit gluconic, axit metansulfonic, axit glycolic, axit suxinic, axit 4-toluensulfonic, axit camphorsulfonic, axit glutamic, axit asparatic, axit salixylic, axit malonic, axit malic, và axit benzosulfonic, và axit vô cơ được chọn từ nhóm bao gồm axit clohydric, axit bromic, axit sulfuric, và axit phosphoric.

7. Phương pháp điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, phương pháp này bao gồm bước thực hiện phản ứng giữa hợp chất có công thức hóa học II với hợp chất có công thức hóa học III dưới đây:



(II)

Y-Z

(III)

trong đó,

X và Y là như được xác định theo điểm 1, và Z là hydroxy, amino, amin, halogen hoặc nhóm rời chuyển.

8. Phương pháp theo điểm 7, trong đó Z là hydroxy, $-NH_2$, Cl, Br, alkylsulfonyl, hoặc arylsulfonyl.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3 làm dược chất, dùng để phòng hoặc điều trị bệnh được chọn trong số các bệnh loét dạ dày, viêm dạ dày cấp tính, viêm dạ dày mạn tính, khô mắt, ung thư, thoái hóa khớp, viêm khớp dạng thấp, mỡ máu cao, tình trạng bệnh lý với lượng triglycerit trong máu cao, bệnh tiểu đường, hội chứng ruột kích thích, và bệnh béo phì.

Fig. 1

