



(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) 
1-0022794

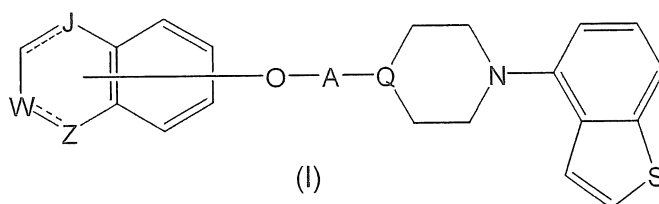
(51)⁷ **C07D 409/12, A61K 31/4704, A61P**
25/00

(13) **B**

-
- (21) 1-2014-01102 (22) 07.09.2012
(86) PCT/JP2012/073556 07.09.2012 (87) WO2013/035892A1 14.03.2013
(30) 61/532,393 08.09.2011 US
(45) 27.01.2020 382 (43) 27.10.2014 319
(73) OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
2-9, Kanda-Tsukasamachi, Chiyoda-ku, Tokyo 101-8535, Japan
(72) YAMASHITA, Hiroshi (JP), SAKURAI, Yohji (JP), MIYAMOTO, Motoyuki (JP),
NAKAMURA, Yuichi (JP), KURODA, Hideaki (JP), MINOWA, Takuya (JP)
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)
-

(54) **HỢP CHẤT DỊ VÒNG, PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU CHẾ HỢP CHẤT NÀY VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY**

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng có khả năng hòa tan trong dầu như dầu vừng và benzyl benzoat được cải thiện, hợp chất này có phổ điều trị rộng, ít gây tác dụng phụ và vượt trội về khả năng dung nạp và độ an toàn. Hợp chất dị vòng có công thức (I):



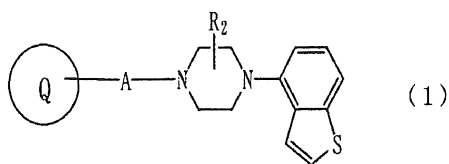
trong đó, mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở bản mô tả, hoặc muối của nó. Sáng chế cũng đề cập đến phương pháp điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa hợp chất này.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất dị vòng phương pháp điều chế và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Về hợp chất có phổ điều trị rộng cho các bệnh thần kinh trung ương như tâm thần phân liệt và tương tự, ví dụ, hợp chất có công thức (1) dưới đây (sau đây được gọi là hợp chất (1)) đã được báo cáo (tài liệu sáng chế 1).



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở tài liệu sáng chế 1.

Hợp chất (1) nêu trên là thuốc chống loạn thần kinh có phổ điều trị rộng so với các thuốc chống loạn thần kinh điển hình thông thường và các thuốc chống loạn thần kinh không điển hình, gây ra ít tác dụng phụ hơn và vượt trội về khả năng dung nạp và độ an toàn. Tuy nhiên, hợp chất này có các vấn đề ở chỗ việc sử dụng nó cho các chế phẩm tiêm dạng dầu bị giới hạn và tương tự, vì có khả năng hoà tan không tốt trong dầu như dầu vừng và benzyl benzoat. Chế phẩm tiêm hữu ích so với huyền phù nước về tính ổn định lưu thông máu được truyền (kiểm soát khuếch tán ở vị trí sử dụng bằng bazơ dạng dầu), thời gian điều chế chất lỏng ngắn khi sử dụng (việc trộn và lắc không bắt buộc), việc khử trùng được đảm bảo bằng cách lọc (lọc dầu nền), tránh được các kích ứng sinh lý ở vị trí sử dụng (tính ổn định dầu nền), độ chính xác khi nạp vào vật chứa để tiêm được cải thiện (vật chứa được nạp dầu nền) và tương tự.

Danh sách tài liệu

Tài liệu sáng chế

Tài liệu sáng chế 1: WO2006/112464

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề cần được giải quyết bởi sáng chế

Sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng mới có khả năng hòa tan cải thiện trong dầu như dầu vừng và benzyl benzoat.

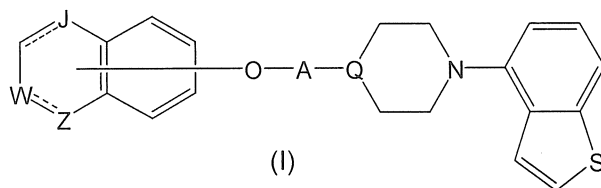
Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành nhiều nghiên cứu với cố gắng để giải quyết các vấn đề

nêu trên và đã phát hiện thấy rằng khả năng tan trong mỡ của hợp chất (1) có thể được cải thiện đáng kể bằng cách đưa phần tử thế vào một vị trí cụ thể trên vòng Q. Sáng chế được hoàn thành dựa trên phát hiện này.

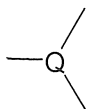
Tốt hơn là, sáng chế đề xuất hợp chất dị vòng hoặc muối của nó được thể hiện ở các mục từ 1 đến 4 dưới đây để sử dụng làm thuốc như được thể hiện ở mục 8 và để phòng và/hoặc điều trị bệnh được thể hiện ở các mục 9 và 10, được phẩm được thể hiện ở mục 5, thuốc phòng và/hoặc điều trị được thể hiện ở các mục 6 và 7 và phương pháp điều chế được thể hiện ở mục 11.

Mục 1. Hợp chất dị vòng có công thức (I):



trong đó,

A là nhóm alkylen thấp;

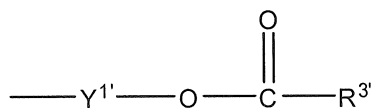


trong dị vòng đơn vòng chứa Q là:



trong đó,

R^{2'} là nhóm sau đây:



trong đó, Y^{1'} là nhóm alkylen thấp,

R^{3'} là:

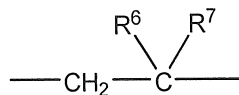
- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm alkyl thấp,
- (3) nhóm phenyl,
- (4) nhóm phenyl alkyl thấp
- (5) nhóm alkoxy thấp,
- (6) nhóm xycloalkyloxy,

(7) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm phenyl alkyl thấp, hoặc

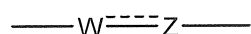
(8) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl;

-----J

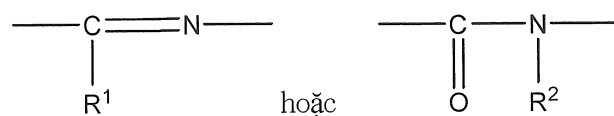
ở vị trí thứ 3 và vị trí thứ 4 của khung dị vòng hai vòng chứa Z và W là -CH=CH- hoặc



trong đó R⁶ và R⁷ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi trong số chúng là hydro hoặc nhóm alkyl thấp;



là



trong đó,

R¹ là :

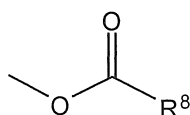
nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,

nhóm phosphonooxy alkoxy thấp,

nhóm phenyl alkoxy thấp alkoxy thấp,

nhóm phosphonooxy tùy ý có 1 hoặc 2 nhóm alkyl thấp,

nhóm sau đây:



trong đó,

R⁸ là:

(1) nhóm alkyl,

(2) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,

(3) nhóm xycloalkyl,

(4) nhóm phenyl,

(5) nhóm phenyl alkyl thấp,

(6) nhóm alkenyl,

(7) nhóm alkoxy thấp,

(8) nhóm xycloalkyloxy,

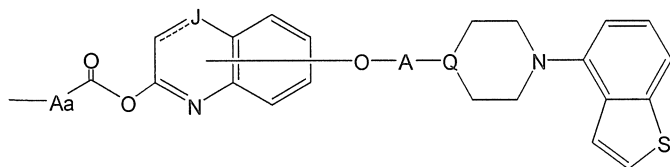
(9) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,

(10) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,

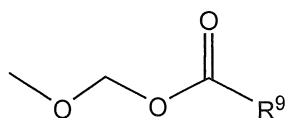
(11) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,

(12) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp, hoặc

(13) nhóm sau đây:



trong đó Aa là nhóm alkylen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên, hoặc nhóm sau đây:



trong đó,

$\mathbb{R}^9$ là:

(1) nhóm alkyl,

(2) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,

(3) nhóm xycloalkyl,

(4) nhóm phenyl,

(5) nhóm phenyl alkyl thấp,

(6) nhóm alkenyl,

(7) nhóm alkoxy thấp,

(8) nhóm xycloalkyloxy,

(9) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,

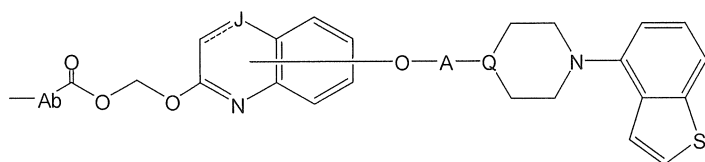
(10) nhóm phenyloxy,

(11) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkyl thay thế hydroxy,

(12) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,

(13) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp, hoặc

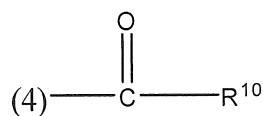
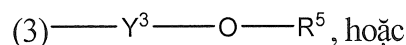
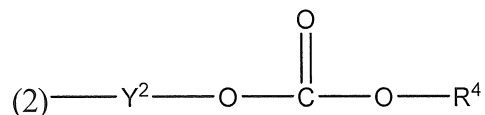
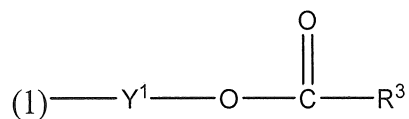
(14) nhóm sau đây:



trong đó Ab là nhóm alkylen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên;

R^2 là hydro hoặc

nhóm sau đây:



trong đó,

Y^1 là nhóm alkylen thấp tùy ý được thế bằng:

(1) nhóm alkoxycarbonyl thấp hoặc

(2) nhóm alkyl thấp,

Y^2 là nhóm alkylen thấp,

Y^3 là liên kết đơn hoặc nhóm alkylen thấp tùy ý được thế bằng nhóm alkyl thấp,

R^3 là:

(1) nhóm alkyl,

(2) nhóm alkyl thấp được thế halogen,

(3) nhóm alkenyl,

(4) nhóm amino alkyl thấp,

(5) nhóm cycloalkyl,

(6) nhóm phenyl,

(7) nhóm phenyl alkyl thấp,

(8) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp và nhóm piperidyl,

(9) nhóm piperidyl được thế halogen,

(10) nhóm morpholiny,

(11) nhóm pyrrolidiny,

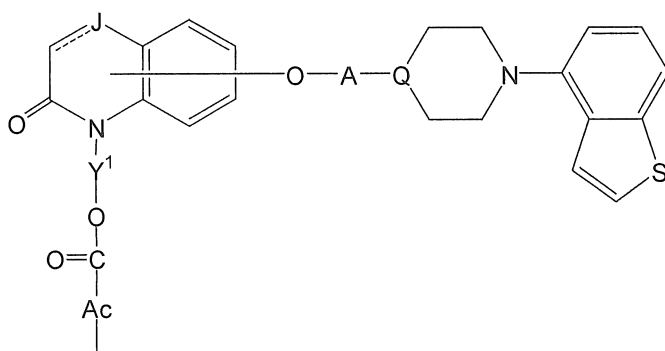
(12) nhóm tetrahydropyrany,

(13) nhóm furyl,

(14) nhóm thienyl,

(15) nhóm pyridyl,

- (16) nhóm pyrimidinyl,
- (17) nhóm pyridazinyl,
- (18) nhóm benzofuryl,
- (19) nhóm quinolyl,
- (20) nhóm alkoxycarbonyl thấp alkyl thấp,
- (21) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp,
- (22) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp,
- (23) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm xycloalkyl, nhóm xycloalkyl alkyl thấp, nhóm alkenyl thấp, nhóm alkyl thấp được thế halogen, nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp alkyl thấp, nhóm alkoxycarbonyl thấp alkyl thấp, nhóm phenyl alkyl thấp, nhóm phenyl alkoxy thấp, nhóm furyl alkyl thấp, nhóm pyridyl alkyl thấp, nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,
- (24) nhóm amino alkyl thấp tùy ý có nhóm alkylcarbonyl thấp,
- (25) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp, hoặc
- (26) nhóm sau đây:



trong đó Ac là nhóm alkylen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên,
 R^4 là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm phenyl,
- (3) nhóm phenyl alkyl thấp,
- (4) nhóm alkyl thấp được thế halogen, hoặc
- (5) nhóm xycloalkyl,

R^5 là:

- (1) hydro,
- (2) nhóm alkyl thấp,
- (3) nhóm alkyl thấp được thế halogen,
- (4) nhóm phenyl alkyl thấp,
- (5) nhóm phenyl alkoxy thấp alkyl thấp,

(6) nhóm tri-alkylsilyl thấp,

(7) nhóm tetrahydropyranyl, hoặc

(8) nhóm phosphono,

R^{10} là:

(1) nhóm alkyl,

(2) nhóm alkenyl,

(3) nhóm phenyl,

(4) nhóm phenyl alkyl thấp,

(5) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,

(6) nhóm xycloalkyl,

(7) nhóm amino alkyl thấp tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm amino alkylcarbonyl thấp và nhóm alkylcarbonyl thấp,

(8) nhóm pyrrolidinyl tùy ý có nhóm alkylcarbonyl thấp amino,

(9) nhóm alkoxy,

(10) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp,

(11) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp,

(12) nhóm phenyl alkoxy thấp,

(13) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, nhóm alkyl thấp được thế hydroxy và nhóm phenyl alkyl thấp,

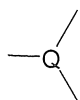
(14) nhóm morpholino,

(15) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp,

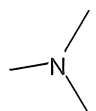
(16) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl, hoặc

(17) nhóm xycloalkyloxy;

với điều kiện khi



là:

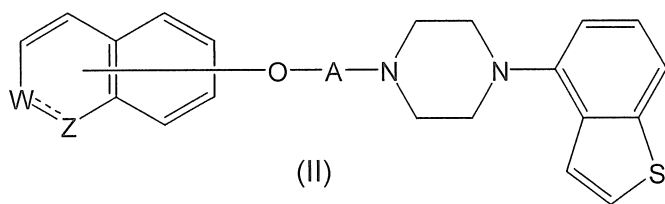


thì

R^2 không phải là hydro,

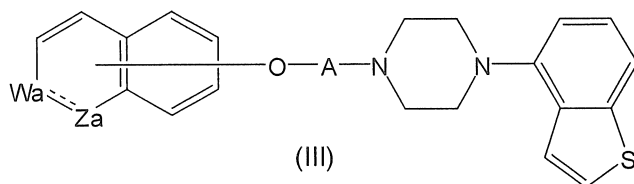
hoặc muối của nó.

Mục 2. Hợp chất dị vòng theo mục 1, mà có công thức (II) :

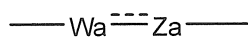


trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở mục 1, hoặc muối của nó.

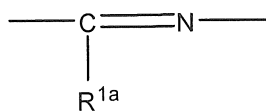
Mục 3. Hợp chất dị vòng theo mục 1, mà có công thức (III):



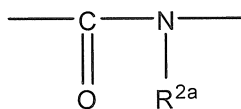
trong đó,



là

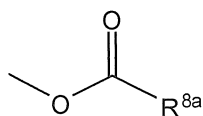


hoặc



trong đó,

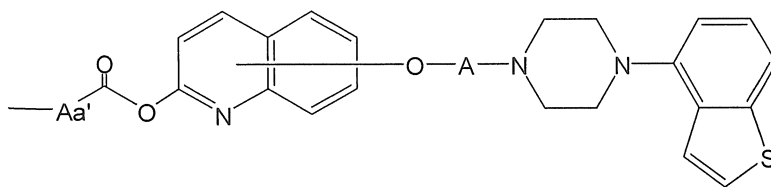
R^{1a} là nhóm sau đây:



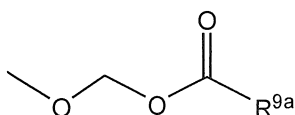
trong đó,

R^{8a} là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm xycloalkyl,
- (3) nhóm alkoxy thấp,
- (4) nhóm xycloalkyloxy,
- (5) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,
- (6) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkyl thấp được thế hydroxy, hoặc
- (7) nhóm sau đây:



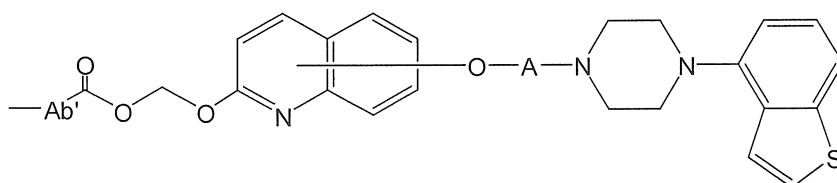
trong đó Aa' là nhóm alkylen và ký hiệu khác là như được định nghĩa ở mục 1, hoặc nhóm sau :



trong đó,

R^{9a} là:

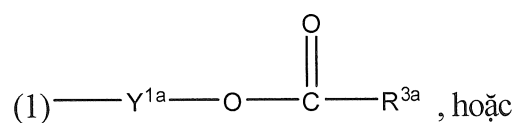
- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,
- (3) nhóm xycloalkyl,
- (4) nhóm alkoxy thấp,
- (5) nhóm xycloalkyloxy,
- (6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,
- (7) nhóm phenyloxy,
- (8) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl,
- (9) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,
- (10) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp, hoặc
- (11) nhóm sau đây:

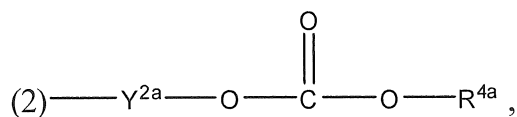


trong đó Ab' là nhóm alkylen và ký hiệu khác là như được định nghĩa ở mục 1;

R^{2a} là:

nhóm sau đây:





trong đó,

Y^{1a} là nhóm alkylen thấp,

Y^{2a} là nhóm alkylen thấp,

R^{3a} là:

(1) nhóm alkyl,

(2) nhóm xycloalkyl,

(3) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp,

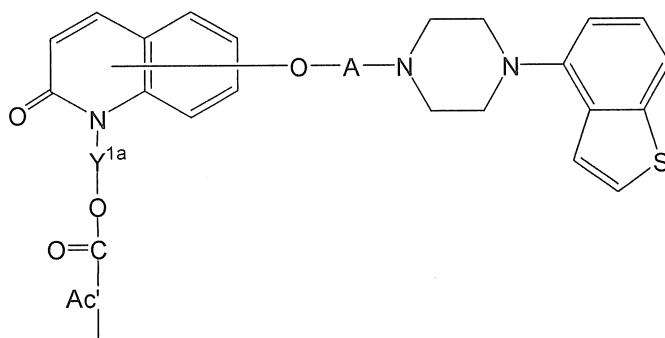
(4) nhóm tetrahydropyranyl,

(5) nhóm alkoxyacetyl thấp alkyl thấp,

(6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp

(7) nhóm amino alkyl thấp tùy ý có nhóm alkylacetyl thấp, hoặc

(8) nhóm sau đây:



trong đó Ac' là nhóm alkylen, Y^{1a} là nhóm alkylen thấp và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở mục 1,

R^{4a} là:

(1) nhóm alkyl, hoặc

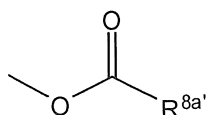
(2) nhóm xycloalkyl; và

A là nhóm alkylen thấp,

hoặc muối của nó.

Mục 4. Hợp chất dị vòng theo mục 2, trong đó R^1 là:

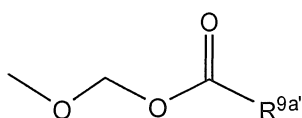
nhóm sau đây:



trong đó,

$R^{8a'}$ là:

- (1) nhóm alkyl,
 - (2) nhóm xycloalkyl,
 - (3) nhóm alkoxy thấp,
 - (4) nhóm xycloalkyloxy,
 - (5) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp, hoặc
 - (6) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkyl thấp được thế hydroxy, hoặc
- nhóm sau đây:



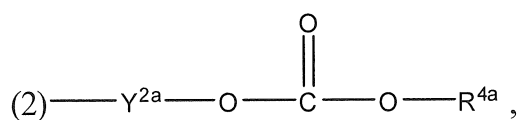
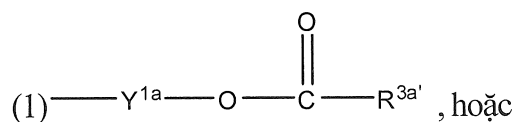
trong đó,

$R^{9a'}$ là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,
- (3) nhóm xycloalkyl,
- (4) nhóm alkoxy thấp,
- (5) nhóm xycloalkyloxy,
- (6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,
- (7) nhóm phenyloxy,
- (8) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl,
- (9) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl, hoặc
- (10) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp;

R^2 là:

nhóm sau đây:



trong đó,

Y^{1a} là nhóm alkylen thấp,

Y^{2a} là nhóm alkylen thấp,

R^{3a'} là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm xycloalkyl
- (3) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp,
- (4) nhóm tetrahydropyranyl,
- (5) nhóm alkoxyacetyl thấp alkyl thấp,
- (6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp
- (7) nhóm amino alkyl thấp tùy ý có nhóm alkylacetyl thấp,

R^{4a} là:

- (1) nhóm alkyl, hoặc
 - (2) nhóm xycloalkyl;
- hoặc muối của nó.

Mục 5. Dược phẩm chứa hợp chất dị vòng theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó và chất mang và/hoặc chất pha loãng được dụng.

Mục 6. Thuốc phòng và/hoặc điều trị bệnh thần kinh trung ương, chứa hợp chất dị vòng theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó dưới dạng thành phần hoạt tính.

Mục 7. Thuốc theo mục 6, trong đó bệnh thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm tâm thần phân liệt, kháng điều trị, tâm thần phân liệt dai dẳng hoặc mạn tính, rối nhiễu cảm xúc, rối loạn tâm thần, rối loạn thần kinh, rối loạn lưỡng cực (ví dụ, rối loạn lưỡng cực typ I và rối loạn lưỡng cực typ II), hưng cảm, trầm cảm, trầm cảm nội sinh, trầm cảm nghiêm trọng, trầm cảm u sầu và kháng điều trị, rối loạn tính khí, rối loạn tâm thần chu kỳ, rối loạn lo âu (ví dụ, cơn hoảng loạn, cơn rối loạn, chứng sợ khoảng trống, chứng sợ xã hội, rối loạn ám ảnh-cưỡng bức, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn lo âu chung, rối loạn căng thẳng cấp tính), rối loạn dạng thân thể (ví dụ, rối loạn phân ly, rối loạn thân thể, rối loạn chuyển hoá, rối loạn đau, tâm thần hoang tưởng), rối loạn do nhân tạo, rối loạn phân ly, rối loạn giới tính (ví dụ, loạn chức năng giới tính, rối loạn mong muốn giới tính, rối loạn hưng phấn giới tính, loạn chức năng cương), rối loạn ăn uống (ví dụ, biếng ăn tinh thần, chứng ăn vô độ do tinh thần), rối loạn giấc ngủ, rối loạn điều chỉnh, rối loạn liên quan đến chất gây nghiện (ví dụ, lạm dụng rượu, say rượu và nghiện ma túy, say chất kích thích, mê man), mất khoái cảm (ví dụ, mất khoái cảm do điều trị, mất khoái cảm do nguyên nhân tinh thần hoặc tâm thần, mất khoái cảm đi kèm với trầm cảm, mất khoái cảm đi kèm với tâm thần phân liệt), cơn mê sảng, suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức đi kèm với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và các bệnh thoái hoá thần kinh khác, suy giảm nhận thức gây ra bởi bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và các bệnh thoái hoá thần kinh đi kèm, suy giảm nhận thức trong tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức gây ra bởi kháng điều trị, tâm thần phân liệt dai dẳng hoặc mạn tính, cơn mưa, bệnh đi ngoài, béo phì, chứng đau nửa đầu, đau, chậm phát triển

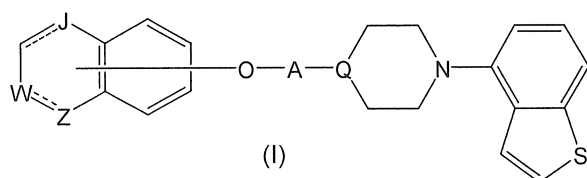
tâm thần, rối loạn tự kỷ (bệnh tự kỷ), bệnh Tourette, rối loạn máy giặt, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn hành vi và hội chứng Down.

Mục 8. Hợp chất dị vòng theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó để dùng làm thuốc.

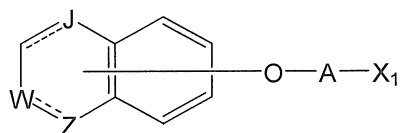
Mục 9. Hợp chất dị vòng theo mục 1 hoặc muối được dụng của nó để phòng và/hoặc điều trị bệnh thần kinh trung ương ở người hoặc động vật.

Mục 10. Hợp chất dị vòng hoặc muối được dụng của nó theo mục 9, trong đó bệnh thần kinh trung ương được chọn từ nhóm bao gồm tâm thần phân liệt, kháng điều trị, tâm thần phân liệt dai dẳng hoặc mạn tính, rối nhiễu cảm xúc, rối loạn tâm thần, rối loạn thần kinh, rối loạn lưỡng cực, hưng cảm, trầm cảm, trầm cảm nội sinh, trầm cảm nghiêm trọng, trầm cảm u sầu và kháng điều trị, rối loạn tính khí, rối loạn tâm thần chu kỳ, rối loạn lo âu, rối loạn dạng thân thể, rối loạn do nhân tạo, rối loạn phân ly, rối loạn giới tính, rối loạn giấc ngủ, rối loạn điều chỉnh, rối loạn liên quan đến chất gây nghiện, mất khoái cảm, cơn mê sảng, suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức đi kèm với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và các bệnh thoái hoá thần kinh khác, suy giảm nhận thức gây ra bởi bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và các bệnh thoái hoá thần kinh đi kèm, suy giảm nhận thức trong tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức gây ra bởi kháng điều trị, tâm thần phân liệt dai dẳng hoặc mạn tính, nôn mửa, bệnh đi ngoài, béo phì, chứng đau nửa đầu, đau, chậm phát triển tâm thần, rối loạn tự kỷ (bệnh tự kỷ), bệnh Tourette, rối loạn máy giặt, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn hành vi và hội chứng Down.

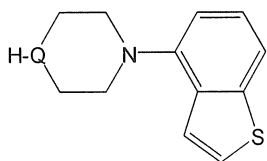
Mục 11. Phương pháp điều chế hợp chất dị vòng có công thức (I):



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở mục 1, hoặc muối của nó, bao gồm bước cho hợp chất có công thức:



trong đó X_1 là nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm bởi nguyên tử halogen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở mục 1, hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức:



trong đó Q là như được định nghĩa ở mục 1, hoặc muối của nó.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ thể hiện sự chuyển tiếp nồng độ trong máu của các ví dụ thử nghiệm 1, 2 và 3 sau khi sử dụng.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mỗi nhóm được thể hiện ở công thức (I) nêu trên cụ thể là như sau.

Thấp có nghĩa là nhóm có 1 đến 6 (tốt hơn là 1 đến 4) nguyên tử cacbon, trừ phi được quy định khác.

Về nguyên tử halogen, có thể đề cập đến nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom và nguyên tử iốt.

Về nhóm alkyl, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 30 (tốt hơn là từ 1 đến 20) có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, 3-metylbutyl, isopentyl, 1-etylpropyl, neopentyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, n-heptyl, 1-metylhexyl, 2-metylhexyl, 3-metylhexyl, 4-metylhexyl, 5-metylhexyl, 1-propylbutyl, 1,1-dimetylpentyl, 4,4-dimetylpentyl, 1-pentylhexyl, n-octyl, 1-metylheptyl, 2-metylheptyl, 3-metylheptyl, 4-metylheptyl, 5-metylheptyl, 6-metylheptyl, 1,1-dimetylheptyl, 1-propylpentyl, 2-etylhexyl, 5,5-dimetylhexyl, n-nonyl, 3-metyloctyl, 4-metyloctyl, 5-metyloctyl, 6-metyloctyl, 1-propylhexyl, 2-etylheptyl, 6,6-dimetylheptyl, n-dexyl, 1-metylnonyl, 3-metylnonyl, 8-metylnonyl, 3-etyloctyl, 3,7-dimetyloctyl, 7,7-dimetyloctyl, n-undexyl, 1,1-dimetylundexyl, 4,8-dimetylnonyl, dodexyl, tridexyl, tetradexyl, pentadexyl, 3,7,11-trimetyldodexyl, hexadexyl, 4,8,12-trimetyltridexyl, 1-metylpentadexyl, 14-metylpentadexyl, 13,13-dimetyltetradexyl, heptadexyl, 15-metylhexadexyl, octadexyl, 1-metylheptadexyl, nonadexyl, icosyl, 3,7,11,15-tetrametylhexadexyl, henicoyl, docosyl, tricosyl, tetracosyl, pentacosyl, hexacosyl, heptacosyl, octacosyl, nonacosyl, triacontyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkyl thấp, nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6 có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, tert-butyl, sec-butyl, n-pentyl, 1-metylbutyl, 2-metylbutyl, isopentyl, 1-etylpropyl, neopentyl, n-hexyl, 1-metylpentyl, 2-metylpentyl, 3-metylpentyl, isohexyl, 1,1-dimetylbutyl, 2,2-dimetylbutyl, 3,3-dimetylbutyl, 1,2-dimetylbutyl, 1,3-dimetylbutyl, 2,3-dimetylbutyl, 2-etylbutyl, 1,2,2-trimetylpropyl, 3,3-dimetylbutyl và hợp chất

tương tự.

Về nhóm alkenyl, nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 - 10 liên kết đôi và số nguyên tử cacbon từ 2 – 30 có thể được đề cập, gồm cả hai dạng trans và dạng cis. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm etenyl(vinyl), 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 1-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 1-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1,3-butadienyl, 1,3-pentadienyl, 2-penten-4-ynyl, 2-hexenyl, 1-hexenyl, 5-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 3,3-dimetyl-1-propenyl, 2-etyl-1-propenyl, 1,3,5-hexatrienyl, 1,3-hexadienyl, 1,4-hexadienyl, heptenyl, octenyl, nonenyl, dextenyl, undecenyl, dodecenyl, tridecenyl, tetradecenyl, pentadecenyl, hexadecenyl, heptadecenyl, octadecenyl, nonadecenyl, icocenyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkenyl thấp, nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 - 3 liên kết đôi và số nguyên tử cacbon từ 2 – 6 có thể được đề cập, gồm cả dạng trans và dạng cis. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-metyl-1-propenyl, 2-metyl-1-propenyl, 2-metyl-2-propenyl, 2-propenyl, 2-butenyl, 1-butenyl, 3-butenyl, 2-pentenyl, 1-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 1,3-butadienyl, 1,3-pentadienyl, 2-penten-4-ynyl, 2-hexenyl, 1-hexenyl, 5-hexenyl, 3-hexenyl, 4-hexenyl, 3,3-dimetyl-1-propenyl, 2-etyl-1-propenyl, 1,3,5-hexatrienyl, 1,3-hexadienyl, 1,4-hexadienyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm cycloalkyl, nhóm alkyl C3-C20 cyclo có 3 – 20 nguyên tử cacbon có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm monocyloalkyl như nhóm cyclopropyl, nhóm cyclobutyl, nhóm cyclopentyl, nhóm cyclohexyl, nhóm cycloheptyl, nhóm cyclooctyl, nhóm cyclodexyl, nhóm cyclododexyl và hợp chất tương tự, bicycloalkyl, tricycloalkyl, polycycloalkyl và hợp chất tương tự. Về bicycloalkyl, nhóm norbornyl, pinanyl, bicyclo[2,2,2]octyl và hợp chất tương tự có thể được đề cập và dưới dạng tricycloalkyl và polycycloalkyl, nhóm adamantyl và hợp chất tương tự có thể được đề cập.

Về nhóm cycloalkyloxy, nhóm alkyl C3-C20 cyclo có 3 – 20 nguyên tử cacbon – nhóm oxy có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm monocycloalkyloxy như nhóm cyclopropyloxy, nhóm cyclobutyloxy, nhóm cyclopentyloxy, nhóm cyclohexyloxy, nhóm cycloheptyloxy, nhóm cyclooctyloxy, nhóm cyclodexyloxy, nhóm cyclododexyloxy và tương tự, bicycloalkyloxy, tricycloalkyloxy, polycycloalkyloxy và tương tự. Về nhóm cycloalkyloxy, nhóm norbornyloxy, nhóm pinanyloxy, nhóm bicyclo[2,2,2]octyloxy và tương tự có thể được đề cập, và về nhóm tricycloalkyloxy và polycycloalkyloxy, nhóm adamantyloxy và hợp chất tương tự có thể được đề cập.

Về nhóm alkoxy thấp, nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6 có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm metoxy,

etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, sec-butoxy, n-pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, n-hexyloxy, isohexyloxy, 3-methylpentyloxy và tương tự.

Về nhóm alkyl thấp được thế halogen, nhóm alkyl thấp nêu trên mà được thế bởi 1 đến 7, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử halogen có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm flometyl, diflometyl, triflometyl, clometyl, diclometyl, triclometyl, bromometyl, dibromometyl, dicloflometyl, 2,2-difloetyl, 2,2,2-trifloetyl, pentaflloetyl, 2-flloetyl, 2-cloetyl, 3,3,3-triflopropyl, heptafllopropyl, 2,2,3,3,3-pentafllopropyl, heptaflloisopropyl, 3-clopropyl, 2-clopropyl, 3-bromopropyl, 4,4,4-triflobutyl, 4,4,4,3,3-pentafllobutyl, 4-clobutyl, 4-bromobutyl, 2-clobutyl, 5,5,5-triflopentyl, 5-clopentyl, 6,6,6-triflohexyl, 6-clohexyl, perflohexyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkyl thấp được thế hydroxy, nhóm alkyl thấp nêu trên mà được thế bởi 1 đến 7, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nhóm hydroxy có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm hydroxymetyl, 2-hydroxyetyl, 1,1-dimetyl-2-hydroxyetyl, 3-hydroxypropyl, 4-hydroxybutyl, 2-hydroxybutyl, 5-hydroxypentyl, 1-hydroxypentyl, 6-hydroxyhexyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm xycloalkyl alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm xycloalkyl nêu trên có thể được đề cập. Nhóm này có thể được thế bằng nhóm alkyl thấp trên nhóm xycloalkyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkyl thấp xycloalkyl bao gồm nhóm xyclopropylmetyl, xyclohexylmetyl, 2-xyclopropyletyl, 1-xyclobutyletyl, xyclopentylmetyl, 3-xyclopentylpropyl, 4-xyclohexylbutyl, 5-xycloheptylpentyl, 6-xyclooctylhexyl, 1,1-dimetyl-2-xyclohexyletyl, 2-metyl-3-xyclopropylpropyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm amino alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 5, tốt hơn là từ 1 đến 3 nhóm amino có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm amino alkyl thấp bao gồm nhóm aminometyl, diaminometyl, triaminometyl, 1-aminoetyl, 2-aminoetyl, 1-aminopropyl, 2-aminopropyl, 3-aminopropyl, 4-aminobutyl, 5-aminopentyl, 6-aminohexyl, 1-amino-2-metyletyl, 1-aminobutyl, 1-amino-2-metylpropyl, 1-amino-2,2-dimetyletyl, 1-amino-2-metylbutyl, 1-amino-3-metylbutyl, 1-aminohexyl, 1-amino-2-metylpentyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm phenyl alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên, mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm phenyl có thể được đề cập. Nhóm này có thể được thế bằng nhóm alkyl thấp trên nhóm phenyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm phenyl alkyl thấp bao gồm nhóm benzyl, 2-phenyletyl, 1-phenyletyl, 3-phenylpropyl, 4-phenylbutyl, 1,1-dimetyl-2-phenyletyl, 5-phenylpentyl, 6-phenylhexyl, 2-metyl-3-phenylpropyl, diphenylmetyl, 2,2-diphenyletyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm furyl alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên, mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm furyl có thể được đề cập. Nhóm này có thể được thế bằng nhóm alkyl thấp trên nhóm furyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkyl thấp furyl bao gồm nhóm (2-furyl)metyl, 2-(3-furyl)etyl, 1-(2-furyl)etyl, 3-(3-furyl)propyl, 4-(2-furyl)butyl, 5-(3-furyl)pentyl, 6-(2-furyl)hexyl, 1,1-dimetyl-2-(3-furyl)etyl, 2-metyl-3-(2-furyl)propyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm pyridyl alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên, mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm pyridyl có thể được đề cập. Nhóm này có thể được thế bằng nhóm alkyl thấp trên nhóm pyridyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm pyridyl alkyl thấp bao gồm nhóm (4-pyridyl)metyl, 1-(3-pyridyl)etyl, 2-(2-pyridyl)etyl, 3-(2-pyridyl)propyl, 4-(3-pyridyl)butyl, 5-(4-pyridyl)pentyl, 6-(2-pyridyl)hexyl, 1,1-dimetyl-2-(3-pyridyl)etyl, 2-metyl-3-(4-pyridyl)propyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkoxyl thấp alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm alkoxy thấp (tốt hơn là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6) nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkyl thấp alkoxy thấp bao gồm nhóm metoxymetyl, etoxymetyl, propoxymetyl, hexyloxymetyl, metoxyetyl, etoxyetyl, propoxyetyl, isopropoxymetyl, butoxy metyl, tert-butoxy metyl, pentyloxymetyl, hexyloxymetyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkoxycarbonyl thấp, nhóm alkoxycarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, trong đó gốc alkoxy thấp là nhóm alkoxy thấp nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm metoxycarbonyl, etoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, tert-butoxycarbonyl, sec-butoxycarbonyl, n-pentyloxycarbonyl, neopentyloxy, n-hexyloxycarbonyl, isohexyloxycarbonyl, 3-metylpentyloxycarbonyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkylcarbonyl thấp, nhóm alkylcarbonyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, trong đó gốc alkyl thấp là nhóm alkyl thấp nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm axetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm amino alkylcarbonyl thấp, nhóm alkylcarbonyl thấp nêu trên có 1 - 5, tốt hơn là 1 hoặc 2 nhóm amino, có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm aminometylcarbonyl, 2-aminoetylcarbonyl, 1-aminoetylcarbonyl, 3-aminopropylcarbonyl, 4-aminobutylcarbonyl, 5-aminopentylcarbonyl, 6-aminoethylcarbonyl, 1,1-dimetyl-2-aminoetylcarbonyl, 2-metyl-3-aminopropylcarbonyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkoxycarbonyl thấp alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 3, tốt hơn là

1 nhóm alkoxycacbonyl thấp (ví dụ, nhóm metoxycacbonyl, etoxycacbonyl, n-propoxycacbonyl, isopropoxycacbonyl, n-butoxycacbonyl, isobutoxycacbonyl, tert-butoxycacbonyl, sec-butoxycacbonyl, n-pentyloxycacbonyl, neopentyloxy, n-hexyloxycacbonyl, isohexyloxycacbonyl, 3-methylpentyloxycacbonyl v.v...) có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkoxycacbonyl thấp alkyl thấp bao gồm nhóm metoxycacbonylmetyl, nhóm etoxycacbonylmetyl, nhóm propoxycacbonylmetyl, nhóm isopropoxycacbonylmetyl, nhóm butoxycacbonylmetyl, nhóm isobutoxycacbonylmetyl, nhóm sec-butoxycacbonylmetyl, nhóm tert-butoxycacbonylmetyl, nhóm 2-metoxycacbonyletyl, nhóm 2-etoxycacbonyletyl, nhóm 2-propoxycacbonyletyl, nhóm 3-metoxycacbonylpropyl, nhóm 3-etoxycacbonylpropyl, nhóm 4-metoxycacbonylbutyl, nhóm 4-etoxycacbonylbutyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm alkoxy thấp (tốt hơn là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6) nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp bao gồm nhóm metoxymetoxymetyl, etoxymetoxymetyl, propoxymetoxymetyl, hexyloxymetoxymetyl, metoxyetoxymetyl, etoxyetoxymetyl, propoxyetoxymetyl, isopropoxymetoxymetyl, butoxymetoxymetyl, tert-butoxymetoxymetyl, pentyloxymetoxymetyl, hexyloxymetoxymetyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm phenyl alkoxy thấp alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp nêu trên có 1 - 3, tốt hơn là 1 nhóm phenyl có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm phenyl alkoxy thấp alkoxy thấp bao gồm nhóm benzyloxymetoxymetyl, 2-phenyletoxymetoxymetyl, 1-phenyletoxymetoxymetoxymetyl, 3-phenylpropoxymetoxymetyl, 4-phenylbutoxymetoxymetyl, 1,1-dimetyl-2-phenyletoxymetoxymetyl, 5-phenylpentyloxymetoxymetyl, 6-phenylhexyloxymetoxymetyl, 2-benzyloxyetoxymetyl, 3-benzyloxypropoxymetyl, 4-benzyloxybutoxymetyl, 1,1-dimetyl-2-benzyloxyetoxymetyl, 5-benzyloxypropoxymetyl, 6-benzyloxyhexyloxy, 2-metyl-3-benzyloxypropoxymetyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp, nhóm alkyl thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp bao gồm nhóm metoxymetoxymetyl, 3-(3-metoxypropoxymetyl)propyl, etoxymetoxymetyl, 3-(3-etoxypropoxymetyl)propyl, 4-(4-etoxibutoxymetyl)butyl, 5-(5-isopropoxypentyloxy)pentyl, 6-(6-propoxyhexyloxy)hexyl, 1,1-dimetyl-2-(2-butoxyetoxymetyl)etyl, 2-metyl-3-(3-tert-butoxypropoxymetyl)propyl, 2-(2-pentyloxyetoxymetyl)etyl, hexyloxymetoxymetyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp, nhóm alkoxy thấp alkyl thấp nêu trên có 1 - 3, tốt hơn là từ 1 nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkyl thấp alkoxy thấp alkoxy thấp alkoxy thấp bao gồm nhóm

metoxyetoxyetoxyetyl, etoxyetoxyetoxyetyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm phenyl alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp nêu trên có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm phenyl có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkoxy thấp phenyl bao gồm nhóm benzyloxy, 2-phenyletoxy, 1-phenyletoxy, 3-phenylpropoxy, 4-phenylbutoxy, 1,1-dimetyl-2-phenyletoxy, 5-phenylpentyloxy, 6-phenylhexyloxy, 2-benzyloxy, 3-benzyloxy, 4-benzyloxy, 1,1-dimetyl-2-benzyloxy, 5-benzyloxy, 6-benzyloxy, 2-metyl-3-benzyloxy và hợp chất tương tự.

Về nhóm phosphono alkoxy thấp, nhóm alkoxy thấp nêu trên (tốt hơn là nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6), mà có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm phosphono có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkoxy thấp phosphono bao gồm phosphonometoxy, phosphonoetoxy, phosphonopropoxy, phosphonobutoxy, phosphonopentyloxy, phosphonohexyloxy và hợp chất tương tự.

Về nhóm piperidyl tùy ý có nhóm alkyl thấp, nhóm piperidyl tùy ý có 1 đến 3, tốt hơn là 1 nhóm alkyl thấp nêu trên có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể về nhóm piperidyl tùy ý có nhóm alkyl thấp bao gồm nhóm piperidyl, 2-metylpiperidyl, 3-metylpiperidyl, 2-etylpiperidyl, 3-etylpiperidyl và hợp chất tương tự.

Về nhóm piperidyl được thế halogen, nhóm piperidyl được thế bởi từ 1 đến 7, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3 nguyên tử halogen có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm flopiperidyl, diflopiperidyl, clopiperidyl, diclopiperidyl, bromopiperidyl, dibromopiperidyl và hợp chất tương tự.

Nhóm alkylsilyl thấp bậc ba là nhóm silyl được thế bởi 3 nhóm alkyl thấp nêu trên. Các ví dụ cụ thể về nhóm này bao gồm nhóm trimetylsilyl, etyldimetylsilyl, n-propyldimetylsilyl, tert-butyldimetylsilyl, trietylsilyl, metyldietylsilyl, dimetyletylsilyl, triisopropylsilyl và hợp chất tương tự.

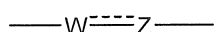
Về nhóm alkylene thấp, nhóm alkylene mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6 có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm metylen, etylen, trimetylen, 2-metyltrimetylen, 3-metyltetrametylen, 2,2-dimetyltrimetylen, 1-metyltrimetylen, metylmetylen, etylmetylen, tetrametylen, pentametylen, hexametylen và hợp chất tương tự.

Về nhóm alkylene, nhóm alkylene mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 30 có thể được đề cập. Các ví dụ cụ thể hơn về nhóm này bao gồm nhóm metylen, etylen, trimetylen, tetrametylen, hexametylen, heptametylen, octametylen, decametylen, undecametylen, dodecametylen, tridecametylen, tetradecametylen, hexadecametylen, octadecametylen, tricosametylen, hexacosametylen, triacontametylen, 1-metyletylen, 2-etyltrimetylen, 1-metylheptametylen, 2-metylheptametylen, 1-butyloctametylen, 2-metyl-5-

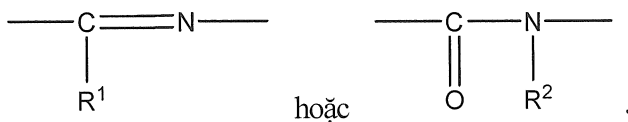
ethylheptametylen, 2,3,6-trimethylheptametylen, 6-etyldecametylen, 7-metyltetradecametylen, 7-ethylhexadecametylen, 7,12-dimetyloctadecametylen, 8,11-dimetyloctadecametylen, 7,10-dimetyl-7-ethylhexadecametylen, 1-octadexyletylen, 9,10-dioctyloctadecametylen, 8,9-dinonylhexadecametylen, etenylen, 1-octadexenyletylen, 7,11-octadecadienylen, 7-etenyl-9-hexadecametylen, 7,12-dimetyl-7,11-octadecadienylen, 8,11-dimetyl-7,11-octadecadienylen, 9,10-dioctyl-7,11-octadecadienylen, 8,9-dinonyl-6,10-hexadecadienylen và hợp chất tương tự.

Khi hợp chất dị vòng có công thức (I) là cation, tốt hơn là hợp chất này có mặt dưới dạng muối cùng với anion. Anion bao gồm ion halogen (ví dụ, Cl⁻, I⁻) và tương tự.

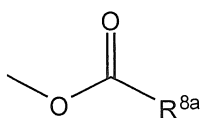
Trong công thức (I),



là



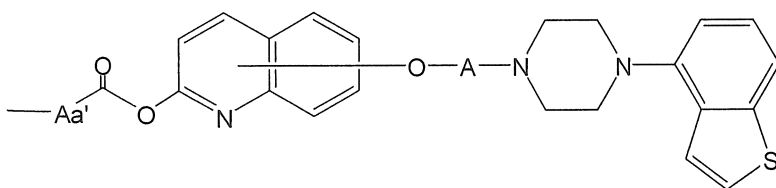
R¹ tốt hơn là nhóm sau đây:



trong đó,

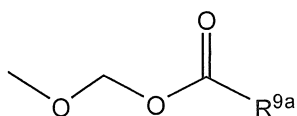
R^{8a} là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm xycloalkyl,
- (3) nhóm alkoxy thấp,
- (4) nhóm xycloalkyloxy,
- (5) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,
- (6) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm alkyl thấp được thế hydroxy, hoặc
- (7) nhóm sau đây:



trong đó Aa' là nhóm alkylen và A là nhóm alkylen thấp, hoặc

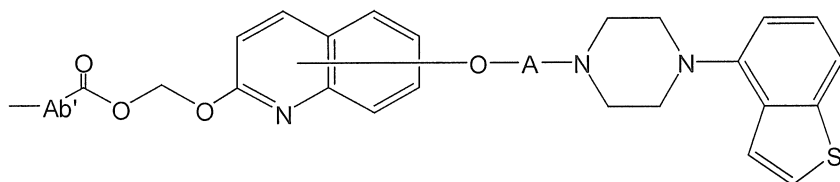
nhóm sau đây:



trong đó,

R^{9a} là:

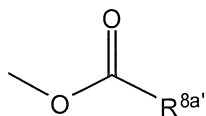
- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,
- (3) nhóm xycloalkyl,
- (4) nhóm alkoxy thấp,
- (5) nhóm xycloalkyloxy,
- (6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,
- (7) nhóm phenyloxy,
- (8) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl, (9) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,
- (10) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp, hoặc
- (11) nhóm sau đây:



trong đó Ab' là nhóm alkylen và A là nhóm alkylen thấp,

tốt hơn nữa là,

nhóm sau đây:

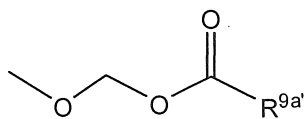


trong đó,

$R^{8a'}$ là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm xycloalkyl,
- (3) nhóm alkoxy thấp,
- (4) nhóm xycloalkyloxy,
- (5) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp, hoặc
- (6) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl và nhóm

alkyl thấp được thế hydroxy, hoặc
nhóm sau đây:



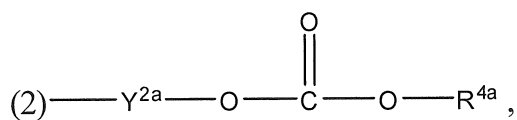
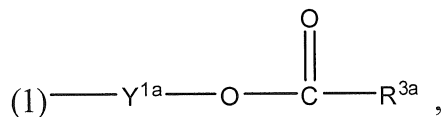
trong đó,

$R^{9a'}$ là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm alkyl thấp được thế hydroxy,
- (3) nhóm xycloalkyl,
- (4) nhóm alkoxy thấp,
- (5) nhóm xycloalkyloxy,
- (6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp,
- (7) nhóm phenyloxy,
- (8) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl,
- (9) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl, hoặc
- (10) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm alkyl thấp.

Về R^2 ,

nhóm sau đây:



trong đó,

Y^{1a} là nhóm alkylene thấp,

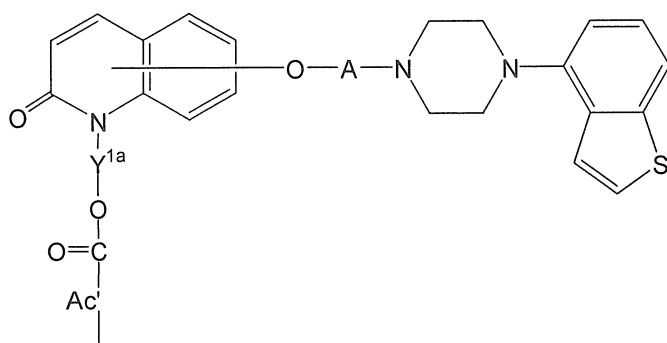
Y^{2a} là nhóm alkylene thấp,

R^{3a} là:

- (1) nhóm alkyl,
- (2) nhóm xycloalkyl,
- (3) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp,
- (4) nhóm tetrahydropyranyl,
- (5) nhóm alkoxycarbonyl thấp alkyl thấp,
- (6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp,

(7) nhóm amino alkyl thấp tùy ý có nhóm alkylcacbonyl thấp, hoặc

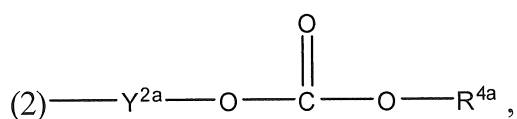
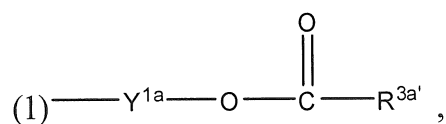
(8) nhóm sau đây:



trong đó Ac' là nhóm alkylen, Y^{1a} là nhóm alkylen thấp và A là nhóm alkylen thấp, R^{4a} là:

(1) nhóm alkyl, hoặc

(2) nhóm xycloalkyl là tốt hơn, tốt hơn nữa, R² là nhóm sau đây :



trong đó,

Y^{1a} là nhóm alkylen thấp,

Y^{2a} là nhóm alkylen thấp,

R^{3a'} là:

(1) nhóm alkyl,

(2) nhóm xycloalkyl,

(3) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl thấp,

(4) nhóm tetrahydropyranyl,

(5) nhóm alkoxycarbonyl thấp alkyl thấp,

(6) nhóm alkoxy thấp alkoxy thấp alkyl thấp, hoặc

(7) nhóm amino alkyl thấp tùy ý có nhóm alkylcacbonyl thấp,

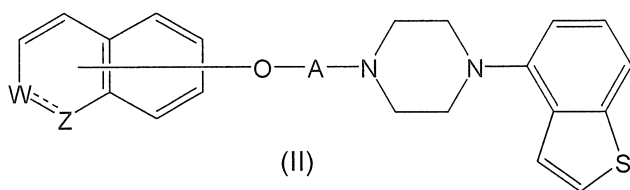
R^{4a} là:

(1) nhóm alkyl, hoặc

(2) nhóm xycloalkyl.

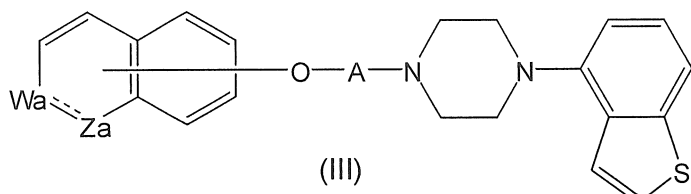
Hợp chất dị vòng có công thức (I) tốt hơn là hợp chất dị vòng có công thức (II) dưới

đây:



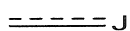
trong đó, mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở bản mô tả này.

Tốt hơn nữa là hợp chất dị vòng có công thức chung (III) dưới đây:

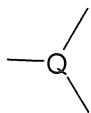


trong đó, mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở bản mô tả.

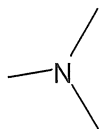
Tức là, trong công thức (I),



được thể hiện ở vị trí thứ 3 và vị trí thứ 4 của khung dị vòng hai vòng chứa Z và W tốt hơn là -CH=CH-, và

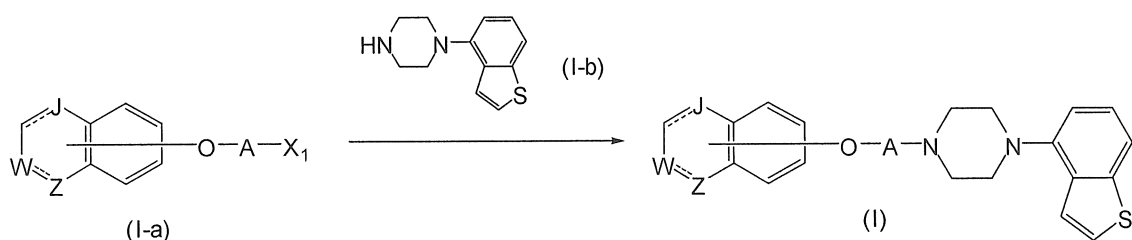


trong dị vòng đơn vòng chứa Q tốt hơn là



Hợp chất dị vòng có công thức (I) nêu trên (sau đây đôi khi được gọi là hợp chất (I)) có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau. Ví dụ, hợp chất này có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện bằng sơ đồ phản ứng sau đây.

Sơ đồ phản ứng - 1



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở trên.

Trong công thức (I-a), nguyên tử halogen cho X_1 là như được định nghĩa ở trên.

Các ví dụ về nhóm mà tạo ra phản ứng thế tương tự với phản ứng thế do nguyên tử halogen tạo ra bao gồm nhóm alkansulfonyloxy thấp, nhóm arylsulfonyloxy, nhóm aralkylsulfonyloxy và hợp chất tương tự.

Các ví dụ cụ thể về nhóm alkansulfonyloxy thấp cho X_1 bao gồm nhóm alkansulfonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6 như nhóm metansulfonyloxy, etansulfonyloxy, n-propansulfonyloxy, isopropansulfonyloxy, n-butansulfonyloxy, tert-butansulfonyloxy, n-pentansulfonyloxy, n-hexansulfonyloxy và hợp chất tương tự.

Các ví dụ về nhóm arylsulfonyloxy cho X_1 bao gồm nhóm phenylsulfonyloxy, naphthylsulfonyloxy và hợp chất tương tự, mà tùy ý có 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, nhóm nitro và nguyên tử halogen làm phần tử thế trên vòng phenyl. Các ví dụ cụ thể về nhóm phenylsulfonyloxy tùy ý có (các) phần tử thế bao gồm nhóm phenylsulfonyloxy, 4-methylphenylsulfonyloxy, 2-methylphenylsulfonyloxy, 4-nitrophenylsulfonyloxy, 4-metoxyphenylsulfonyloxy, 2-nitrophenylsulfonyloxy, 3-clophenylsulfonyloxy và hợp chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về nhóm naphthylsulfonyloxy bao gồm α -naphthylsulfonyloxy, β -naphthylsulfonyloxy và hợp chất tương tự.

Các ví dụ về nhóm aralkylsulfonyloxy cho X_1 bao gồm nhóm alkansulfonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6 và được thế bởi nhóm phenyl, mà tùy ý có phần tử thế trên vòng phenyl là 1 đến 3 nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, nhóm alkoxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6, nhóm nitro và nguyên tử halogen, nhóm alkansulfonyloxy mạch thẳng hoặc mạch nhánh có số nguyên tử cacbon từ 1 đến 6 và được thế bởi nhóm naphthyl và hợp chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkansulfonyloxy nêu trên được thế bởi nhóm phenyl bao gồm nhóm benzylsulfonyloxy, 2-phenylethylsulfonyloxy, 4-phenylbutylsulfonyloxy, 4-methylbenzylsulfonyloxy, 2-methylbenzylsulfonyloxy, 4-nitrobenzylsulfonyloxy, 4-metoxybenzylsulfonyloxy, 3-clobenzylsulfonyloxy và hợp chất tương tự. Các ví dụ cụ thể về nhóm alkansulfonyloxy nêu trên được thế bởi nhóm naphthyl bao gồm α -naphthylmethylsulfonyloxy, β -naphthylmethylsulfonyloxy và hợp chất tương tự.

Phản ứng của hợp chất có công thức (I-a) và hợp chất có công thức (I-b) được thực hiện mà không có dung môi hoặc trong dung môi trơ, với sự có mặt hoặc không có mặt của hợp chất bazơ.

Các ví dụ về dung môi trơ bao gồm nước; các ete như dioxan, tetrahydrofuran, dietyl ete, dietylen glycol dimetyl ete, etylen glycol dimetyl ete và hợp chất tương tự; các hydrocarbon thơm như benzen, toluen, xylen và hợp chất tương tự; các rượu thấp như metanol, etanol, isopropanol và hợp chất tương tự; các keton như axeton, metyletyl keton và hợp chất tương tự; các dung môi phân cực như N,N-dimetylformamit (DMF), dimetyl sulfoxit (DMSO), tritamt của axit hexametylphosphoric, axetonitril và hợp chất tương tự.

Về hợp chất bazơ, các hợp chất đã biết có thể được sử dụng rộng rãi và, ví dụ, hydroxit kim loại kiềm như natri hydroxit, kali hydroxit, xesi hydroxit, liti hydroxit và hợp chất tương tự; cacbonat kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, liti cacbonat và hợp chất tương tự; hydro cacbonat kim loại kiềm như liti hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat và hợp chất tương tự; kim loại kiềm như natri, kali và hợp chất tương tự; bazơ vô cơ như natri tamit, natri hydrua, kali hydrua và hợp chất tương tự và các alcoholat kim loại kiềm như natri metoxit, natri etoxit, kali metoxit, kali etoxit và hợp chất tương tự; bazơ hữu cơ như trietylamin, tripropylamin, pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, N-etyldiisopropylamin, dimetylaminopyridin, trimetylamin, dimetylanilin, N-metylmorpholin, 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5(DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7(DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) và hợp chất tương tự.

Chỉ một loại trong số các hợp chất bazơ này được sử dụng, hoặc hai hoặc nhiều loại của chúng được kết hợp và sử dụng.

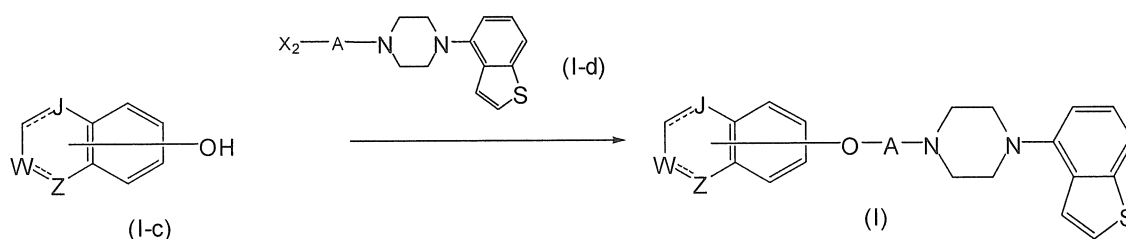
Lượng hợp chất bazơ được sử dụng thông thường là có số mol gấp 0,5 đến 10 lần, tốt hơn là có số mol gấp 0,5 đến 6 lần so với hợp chất có công thức (I-a).

Phản ứng nêu trên có thể được thực hiện bằng cách thêm, nếu cần, iodua kim loại kiềm như kali iodua, natri iodua và hợp chất tương tự làm chất thúc đẩy phản ứng.

Tỉ lệ giữa hợp chất có công thức (I-a) và hợp chất có công thức (I-b) được sử dụng trong sơ đồ phản ứng – 1 nêu trên thường có số mol ít nhất là gấp 0,5 lần, tốt hơn là có số mol gấp khoảng 0,5 đến 5 lần, giữa hợp chất có công thức (I-b) so với hợp chất có công thức (I-a).

Phản ứng nêu trên được thực hiện thông thường từ ở nhiệt độ trong phòng đến 200°C, tốt hơn là từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C và hoàn thành trong khoảng từ 1 đến 30 giờ.

Sơ đồ phản ứng - 2



trong đó X_2 là nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với phản ứng thế được gây ra bởi nguyên tử halogen, và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

Nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm gây ra bởi nguyên tử halogen cho X_2 là như được định nghĩa ở trên.

Phản ứng của hợp chất có công thức (I-c) và hợp chất có công thức (I-d) được thực hiện theo các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện phản ứng của phản ứng của hợp chất có công thức (I-a) và hợp chất có công thức (I-b) trong sơ đồ phản ứng – 1 nêu trên.

Khi hợp chất (I-d) trong đó X_2 là nhóm hydroxyl được sử dụng, phản ứng của hợp chất (I-c) và hợp chất (I-d) cũng có thể được thực hiện trong dung môi thích hợp, với sự có mặt của tác nhân ngưng tụ.

Các ví dụ cụ thể về dung môi được sử dụng ở đây bao gồm nước; các hydrocacbon đã halogen hoá như clorofom, diclometan, dicloetan, cacbon tetracloerua và hợp chất tương tự; các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và hợp chất tương tự; các ete như dietyl ete, diisopropyl ete, tetrahydrofuran, dimetoxietan và hợp chất tương tự; các este như metyl axetat, etyl axetat, isopropyl axetat và hợp chất tương tự; các rượu như metanol, etanol, isopropanol, propanol, butanol, 3-metoxi-1-butanol, etylxenlosolve, metylxenlosolve và hợp chất tương tự; dung môi phân cực aprotic như axetonitril, pyridin, axeton, DMF, DMSO, triamit của axit hexametylphosphoric và hợp chất tương tự và dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự.

Về tác nhân ngưng tụ, hỗn hợp gồm azocarboxylat như diethylazodicarboxylat và hợp chất tương tự và hợp chất phospho như triphenylphosphin và hợp chất tương tự và tương tự có thể được đề cập.

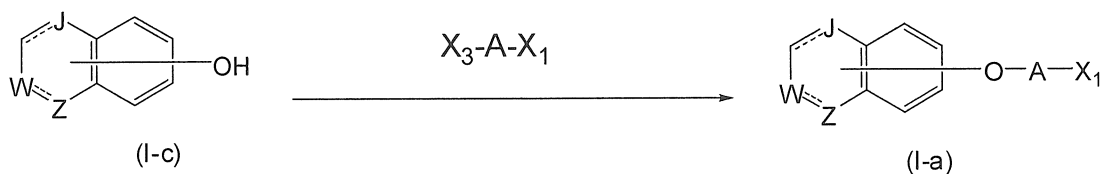
Lượng tác nhân ngưng tụ được sử dụng thông thường ít nhất là lượng đẳng mol, tốt hơn là với lượng từ đẳng mol đến gấp hai lần số mol so với hợp chất (I-c).

Lượng hợp chất (I-d) được sử dụng thông thường ít nhất là lượng đẳng mol, tốt hơn là từ đẳng mol đến gấp hai lần số mol so với hợp chất (I-c).

Phản ứng này tốt hơn là được tiến hành thông thường ở 0 đến 200°C, tốt hơn là khoảng 0 đến 150°C và thường hoàn thành trong khoảng 1 đến 10 giờ.

Hợp chất có công thức (I-a) được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được thể hiện ở sơ đồ phản ứng - 3 dưới đây và hợp chất có công thức (I-d) được điều chế, ví dụ, theo phương pháp được thể hiện ở sơ đồ phản ứng – 4 dưới đây.

Sơ đồ phản ứng - 3

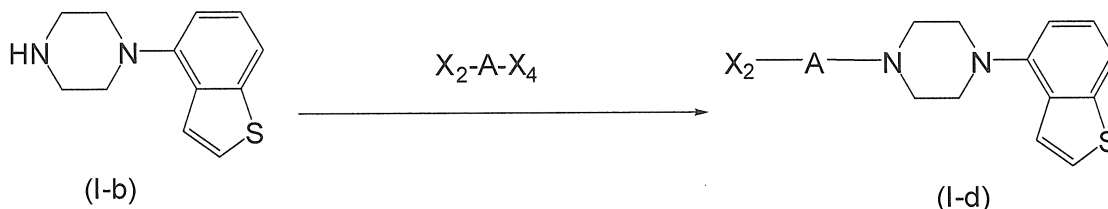


trong đó X_3 là nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm mà gây ra bởi nguyên tử halogen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

Nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm gây ra bởi nguyên tử halogen cho X_3 là như được định nghĩa ở trên.

Phản ứng của hợp chất có công thức (I-c) và hợp chất được thể hiện bằng X_3-A-X_1 được thực hiện theo các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện phản ứng của phản ứng của hợp chất có công thức (I-c) và hợp chất có công thức (I-d) trong sơ đồ phản ứng - 2 nêu trên.

Sơ đồ phản ứng - 4

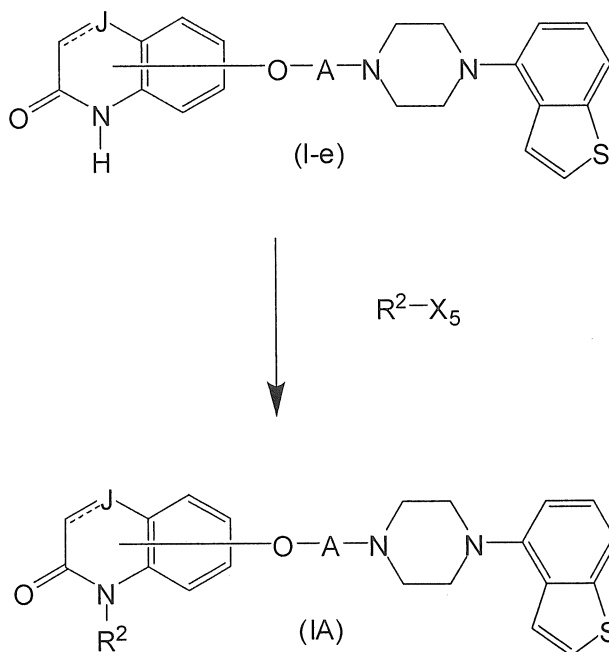


trong đó X_4 là nhóm hydroxyl, nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm mà gây ra bởi nguyên tử halogen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

Nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm gây ra bởi nguyên tử halogen cho X_4 là như được định nghĩa ở trên.

Phản ứng của hợp chất có công thức (I-b) và hợp chất được thể hiện bằng X_2-A-X_4 được thực hiện theo các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện phản ứng của phản ứng của hợp chất có công thức (I-a) và hợp chất có công thức (I-b) trong sơ đồ phản ứng - 1 nêu trên. Cả hai hợp chất có công thức (I-b) và hợp chất được thể hiện bằng X_2-A-X_4 là các hợp chất đã biết có bán sẵn.

Sơ đồ phản ứng - 5



trong đó X_5 là nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm gây ra bởi nguyên tử halogen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên.

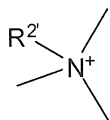
Nguyên tử halogen hoặc nhóm mà gây ra phản ứng thế tương tự với nhóm gây ra bởi nguyên tử halogen cho X_5 là như được định nghĩa ở trên.

Phản ứng của hợp chất có công thức (I-e) và hợp chất được thể hiện bằng R^2-X_5 được thực hiện theo các điều kiện phản ứng tương tự với các điều kiện phản ứng của phản ứng của hợp chất có công thức (I-a) và hợp chất có công thức (I-b) trong sơ đồ phản ứng - 1 nêu trên.

Khi



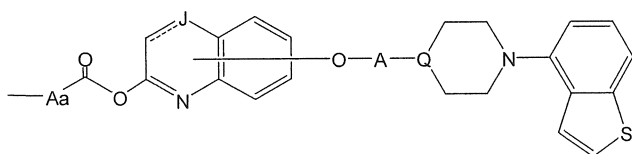
trong dị vòng đơn vòng chứa Q là



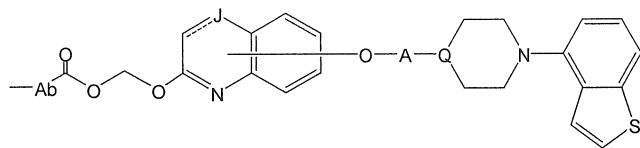
trong đó $R^{2'}$ là như được định nghĩa ở trên,

hợp chất có thể được tổng hợp theo cùng một phương thức như ở Ví dụ 383.

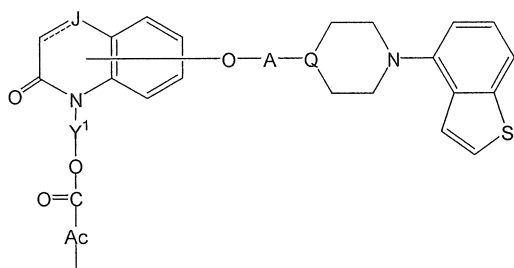
Hợp chất trong đó R^8 là:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở trên,
hợp chất trong đó R^9 là



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở trên và
hợp chất trong đó R^3 là:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa ở trên,
có thể được tổng hợp bằng việc kết hợp các phương pháp được mô tả trong Ví dụ 14 và Ví dụ 22
nêu trên.

Hợp chất (I) có nhóm hydroxyl trên khung dị vòng hai vòng chứa Z và W được điều chế bằng cách xử lý hợp chất (I) có nhóm metoxy trên khung trong dung môi thích hợp hoặc không có dung môi, với sự có mặt của axit.

Các ví dụ về dung môi được sử dụng ở đây bao gồm các hydrocacbon thơm như benzen, toluen, xylen và hợp chất tương tự; các ete như diethyl ete, tetrahydrofuran, dioxan, monoglym, diglym và hợp chất tương tự; các hydrocacbon đã halogen hoá như diclometan, dicloetan, clorofom, cacbon tetraclorea và hợp chất tương tự; axit béo như axit axetic và hợp chất tương tự; các este như etyl axetat, methyl axetat và hợp chất tương tự; các keton như axeton, methyl etyl keton và hợp chất tương tự; axetonitril, pyridin, DMF, DMSO, tritamt của axit hexametylphosphoric và dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự.

Các ví dụ về axit bao gồm axit vô cơ như axit bromhydric, axit clohydric, axit sulfuric đậm đặc và tương tự, axit béo như axit formic, axit axetic và tương tự, axit hữu cơ như axit p-toluensulfonic và tương tự, axit Lewis như nhôm clorua, kẽm clorua, sắt clorua, thiếc clorua, bo triflorua, bo tribromua và tương tự, iodua như natri iodua, kali iodua và tương tự, hỗn hợp gồm axit Lewis nêu trên và iodua và tương tự.

Axit này tốt hơn được sử dụng một lượng có lượng mol gấp 0,1 đến 15 lần, tốt hơn là có lượng mol gấp 0,5 đến 10 lần, so với hợp chất (I). Khi phản ứng được thực hiện không có dung môi, axit thông thường được sử dụng một lượng dư.

Phản ứng thường được thực hiện ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là khoảng từ 0 đến 100°C và thường trong khoảng thời gian từ 0,5 đến 75 giờ.

Hợp chất ban đầu được sử dụng cho mỗi sơ đồ phản ứng nêu trên có thể là muối được ưu tiên và hợp chất đích thu được ở mỗi phản ứng có thể tạo thành muối được ưu tiên. Muối được ưu tiên của hợp chất này có thể tương tự với các muối được ưu tiên của hợp chất (I) được thể hiện dưới đây.

Muối được ưu tiên của hợp chất (I) là muối được dụng và, ví dụ, các muối kim loại như muối kim loại kiềm (ví dụ, muối natri, muối kali v.v.), muối kim loại kiềm thổ (ví dụ, muối canxi, muối magiê v.v.) và hợp chất tương tự; các muối có bazơ vô cơ như muối amoni, cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, liti cacbonat, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat v.v.), hydro cacbonat kim loại kiềm (ví dụ, liti hydro cacbonat, natri hydro cacbonat, kali hydro cacbonat v.v.), hydroxit kim loại kiềm (ví dụ, liti hydroxit, natri hydroxit, kali hydroxit, xesi hydroxit v.v.) và hợp chất tương tự; các muối có bazơ hữu cơ như trialkyl(thấp)amin (ví dụ, trimetylamin, trietylamin, N-etyldiisopropylamin v.v.), pyridin, quinolin, piperidin, imidazol, picolin, dimetylaminopyridin, dimetylanilin, N-(thấp)alkyl-morpholin (ví dụ, N-metylmorpholin v.v...), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undecen-7 (DBU), 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO) và hợp chất tương tự; các muối với axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, hydroiodua, sulfat, nitrat, phosphat và hợp chất tương tự; các muối với axit hữu cơ như format, axetat, propionat, oxalat, malonat, succinat, fumarat, maleat, lactat, malat, xitrat, tatrát, cacbonat, picrat, metansulfonat, etansulfonat, p-toluensulfonat, glutamat, pamoat và hợp chất tương tự; và tương tự có thể được đề cập.

Dưới đây, hợp chất (I) và muối của nó đôi khi được gọi chung là hợp chất theo sáng chế.

Ngoài ra, hợp chất trong đó solvat (ví dụ, hydrat, etanolat, v.v.) được thêm vào nguyên liệu ban đầu hoặc hợp chất đích được thể hiện ở mỗi sơ đồ phản ứng cũng được bao hàm ở mỗi công thức. Về solvat được ưu tiên, có thể đề cập đến hydrat.

Mỗi hợp chất đích thu được ở mỗi sơ đồ phản ứng nêu trên có thể được tách và tinh chế từ hỗn hợp phản ứng bằng cách, ví dụ, làm lạnh hỗn hợp phản ứng, áp dụng quy trình tách bao gồm lọc, cô, chiết và tương tự để tách sản phẩm phản ứng thô và áp dụng quy trình tinh chế thông thường như sắc ký cột, tái kết tinh và tương tự.

Hợp chất (I) bao gồm các chất đồng phân như chất đồng phân dị hình, chất đồng phân lập thể, chất đồng phân dị cấu quang học và tương tự.

Hợp chất (I) có thể được sử dụng trong sáng chế cũng bao hàm các hợp chất giống nhau được đánh dấu bằng chất đồng vị, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử được thế bằng một hoặc nhiều nguyên tử có nguyên tử khối hoặc số khối cụ thể. Các ví dụ về chất đồng vị mà có thể

được kết hợp vào hợp chất (I) bao gồm các chất đồng vị hydro, cacbon, nitơ, oxy, lưu huỳnh, flo và clo như ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{18}F , ^{36}Cl và tương tự. Hợp chất (I) được đánh dấu bằng chất đồng vị cụ thể, mà chứa chất đồng vị nêu trên và/hoặc chất đồng vị khác của nguyên tử khác, ví dụ, hợp chất (I) kết hợp chất đồng vị phóng xạ như ^3H , ^{14}C và tương tự, là hữu ích để thử nghiệm phân bố được chất trong mô và/hoặc thử nghiệm phân bố cơ chất vào mô. Chất đồng vị triti hóa (tức là ^3H) hoặc cacbon-14 (tức là ^{14}C) được được đặc biệt ưu tiên do việc dễ dàng điều chế và khả năng phát hiện. Ngoài ra, việc thế bằng chất đồng vị nặng hơn như đotori (tức là ^2H) và tương tự được cho là tạo ra độ ổn định chuyển hóa cải thiện và lợi ích điều trị đặc biệt có thể quy cho thời gian bán thải *in vivo* tăng hoặc lượng sử dụng cần thiết giảm. Hợp chất được đánh dấu chất đồng vị của hợp chất (I) thông thường có thể được điều chế theo phương pháp được bộc lộ trong WO2006/112464, bằng cách thế thuốc thử được đánh dấu bằng chất không phải chất đồng vị bằng thuốc thử được đánh dấu bằng chất đồng vị có bán trên thị trường.

Hợp chất (I) có thể là đồng tinh thể được dụng hoặc muối đồng tinh thể. Ở đây, đồng tinh thể hoặc muối đồng tinh thể có nghĩa là chất kết tinh, mà được hợp thành từ hai hoặc nhiều loại chất rắn cụ thể mà mỗi loại có các đặc tính vật lý khác nhau (ví dụ, cấu trúc, điểm nóng chảy, nhiệt nóng chảy và tương tự) ở nhiệt độ trong phòng. Đồng tinh thể và muối đồng tinh thể có thể được điều chế bằng cách sử dụng phương pháp đồng tinh thể hoá đã biết.

Hợp chất (I) và muối của nó được sử dụng dưới dạng dược phẩm thông thường. Chế phẩm này được điều chế bằng cách sử dụng chất pha loãng hoặc tá dược thông thường được sử dụng như chất làm đầy, chất độn, chất kết dính, chất làm ẩm, chất làm phân rã, chất hoạt tính bề mặt, chất bôi trơn và tương tự. Dược phẩm có thể có nhiều dạng khác nhau phụ thuộc vào đối tượng điều trị và các ví dụ cụ thể bao gồm viên nén, viên tròn, bột, chất lỏng, huyền phù, nhũ tương, hạt, viên nang, viên đạn, thuốc tiêm (dạng lỏng, huyền phù v.v.) và tương tự.

Để điều chế viên nén, nhiều chất khác nhau thông thường được biết đến dưới dạng chất mang trong lĩnh vực này có thể được sử dụng rộng rãi. Các ví dụ về chúng bao gồm các tá dược như lactoza, sucroza, natri clorua, glucoza, urê, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, xenluloza tinh thể, axit silixic và tương tự, các chất kết dính như nước, etanol, propanol, sirô đơn giản, dung dịch glucoza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetylxenluloza, sen-lắc, metyloxenluloza, kali phosphat, polyvinylpyrrolidon và tương tự, các chất phân rã như tinh bột khô, natri alginat, bột aga, bột laminaran, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan, natri lauryl sulfat, monoglyxerit của axit stearic, tinh bột, lactoza và tương tự, các chất ức chế phân rã như sucroza, stearin, bơ cacao, dầu hydro hoá và tương tự, các chất thúc đẩy hấp thu như bazơ amoni bậc bốn, natri lauryl sulfat và tương tự, các chất làm ẩm như glyxerol, tinh bột và tương tự, chất hấp phụ như tinh bột, lactoza, cao lanh, bentonit, axit silixic dạng keo và tương tự, chất bôi trơn như bột talc được tinh chế, stearat, bột axit boric,

polyetylen glycol và tương tự; và các chất tương tự. Khi cần thiết, viên nén có thể được làm thành dạng viên nén có lớp phủ thông thường, ví dụ, viên nén bao đường, viên nén phủ gelatin, viên nén tan trong ruột, viên nén bao phim hoặc viên nén được nén kép, hoặc viên nén nhiều lớp.

Để điều chế viên tròn, nhiều chất khác nhau thông thường được biết đến dưới dạng chất mang trong lĩnh vực này có thể được sử dụng rộng rãi. Các ví dụ về chúng bao gồm các tá dược như glucoza, lactoza, tinh bột, bơ cacao, dầu thực vật đã hydro hóa, cao lanh, đá tan và tương tự, các chất kết dính như bột gôm arabic, bột nhựa tragacan, gelatin, etanol và tương tự, các chất phân rã như laminaran, aga và tương tự; và các chất tương tự.

Để điều chế viên thuốc đạn, nhiều chất khác nhau thông thường được biết đến dưới dạng chất mang trong lĩnh vực này có thể được sử dụng rộng rãi. Các ví dụ về chúng bao gồm polyetylen glycol, bơ cacao, rượu bậc cao, este của rượu bậc cao, gelatin, glyxerit bán tổng hợp và tương tự.

Viên nang được điều chế theo phương pháp thông thường bằng cách trộn hợp chất có thành phần hoạt tính với các chất mang khác nhau nêu trên và nạp đầy hỗn hợp vào viên nang gelatin cứng, viên nang mềm và dạng tương tự.

Để điều chế thuốc tiêm, chất lỏng, nhũ tương và huyền phù tốt hơn là được khử trùng và đẳng trương với máu. Để điều chế dạng này, các chất khác nhau thông thường được biết đến dưới dạng chất pha loãng trong lĩnh vực này có thể được sử dụng rộng rãi. Các ví dụ về chúng bao gồm nước, rượu etylic, macrogol, propylen glycol, rượu isostearyl etoxy hóa, rượu isostearyl polyoxy hoá, các este của axit béo polyoxyetylen sorbitan và tương tự.

Trong trường hợp này, natri clorua, glucoza hoặc glyxerol với một lượng đủ để điều chế dung dịch đẳng trương có thể được chứa trong dược phẩm, hoặc chất hoà tan thông thường, chất đệm, chất làm dịu và chất tương tự có thể được tiếp tục bổ sung. Nếu cần, chất tạo màu, chất bảo quản, chất thơm, chất tạo vị, chất tạo ngọt và chất tương tự và các sản phẩm dược khác có thể được chứa thêm trong dược phẩm.

Lượng hợp chất (I) hoặc muối của nó chứa trong dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể và được chọn thích hợp từ phạm vi rộng. Thông thường, lượng này nằm trong khoảng từ 1 đến 70% trọng lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 30% trọng lượng, của chế phẩm.

Phương pháp sử dụng dược phẩm theo sáng chế không bị giới hạn cụ thể và phương pháp phù hợp cho các dạng liều lượng, độ tuổi, giới tính và các triệu chứng khác của bệnh nhân, mức độ bệnh khác nhau và tương tự được sử dụng. Ví dụ, viên nén, viên tròn, chất lỏng, huyền phù, nhũ tương, hạt và viên nang được sử dụng qua đường miệng. Thuốc tiêm được tiêm vào trong tĩnh mạch riêng lẻ hoặc dưới dạng kết hợp với chất thay thế dạng lỏng thông thường như

glucoza, axit amin và tương tự. Nếu cần, nó được sử dụng riêng lẻ bằng cách tiêm trong cơ, trong da, dưới da hoặc trong màng bụng. Viên thuốc đạn được sử dụng qua đường hậu môn.

Trong khi liều dùng được phẩm theo sáng chế được lựa chọn thích hợp theo sử dụng, độ tuổi, giới tính và các triệu chứng khác của người bệnh, tình trạng bệnh và tương tự, lượng hợp chất thành phần hoạt tính thông thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10mg một ngày và trên 1kg trọng lượng cơ thể. Mong muốn là, hợp chất có thành phần hoạt tính được chứa ở dạng liều dùng đơn vị của chế phẩm với lượng nằm trong khoảng từ 1 đến 200mg.

Hiệu quả của sáng chế

Hợp chất theo sáng chế có tác dụng chủ vận cục bộ thụ thể D_2 , tác dụng đối kháng thụ thể $5-HT_{2A}$ và tác dụng ức chế hấp thu serotonin (hoặc tác dụng ức chế tái hấp thu serotonin).

Tác dụng chủ vận cục bộ thụ thể D_2 đã ngăn chặn sự dẫn truyền thần kinh dopaminergic (DA) khi nó lên cao, và đẩy nhanh sự dẫn truyền thần kinh DAergic khi nó xuống thấp và vì thế có chức năng ổn định sự dẫn truyền thần kinh DA đến trạng thái bình thường (chất làm ổn định hệ thống dopamin). Theo chức năng này, hiệu quả cải thiện đặc biệt trong lâm sàng đối với việc dẫn truyền thần kinh DA khác thường (lên cao và xuống thấp), ví dụ, hiệu quả cải thiện đối với các triệu chứng âm tính và dương tính, hiệu quả cải thiện đối với suy giảm nhận thức, hiệu quả cải thiện đối với triệu chứng trầm cảm v.v. được phát triển mà không gây ra tác dụng phụ (xem Michio Toru: Clinical Psychiatry, vol. 46, pages 855 - 864 (2004), Tetsuro Kikuchi and Tsuyoshi Hirose: Brain Science, vol. 25, pages 579 - 583 (2004) và Harrison, T. S. và Perry, C. M.: Drugs 64: 1715-1736, 2004).

Hiệu quả đối kháng thụ thể $5-HT_{2A}$ đã làm giảm các tác dụng phụ ngoại tháp, phát triển các hiệu quả lâm sàng vượt trội và có hiệu quả, ví dụ, đối với việc cải thiện các triệu chứng âm tính, cải thiện chứng suy giảm nhận thức, cải thiện triệu chứng trầm cảm, cải thiện bệnh mất ngủ và tương tự (xem Jun Ishigooka and Ken Inada: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 4, pages 1653 - 1664 (2001), Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, pages 5 - 22 (1998), Pullar, I.A. et al.: Eur. J. Pharmacol., 407: 39-46, 2000 và Meltzer, H. Y. et al.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1159-1172, 2003).

Hiệu quả ức chế hấp thu serotonin (hoặc hiệu quả ức chế tái hấp thu serotonin) có hiệu quả, ví dụ, trong việc cải thiện triệu chứng trầm cảm (xem Mitsukuni Murasaki: Japanese Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 1, pages 5 - 22 (1998)). [0212]

Hợp chất theo sáng chế tuyệt vời đối với cả ba hiệu quả này, hoặc đặc biệt tuyệt vời đối với một hoặc hai hiệu quả này.

Ngoài ra, một số hợp chất theo sáng chế có hiệu quả đối kháng thụ thể α_1 ngoài các hiệu quả nêu trên. Hiệu quả đối kháng thụ thể α_1 có hiệu quả đối với việc cải thiện các triệu chứng dương tính của bệnh tâm thần phân liệt (xem Svensson, T. H.: Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry 27: 1145-1158, 2003).

Vì vậy, hợp chất theo sáng chế có phổ điều trị rộng và có hiệu quả lâm sàng tuyệt vời đối với bệnh tâm thần phân liệt và các bệnh hệ thống thần kinh trung ương khác.

Bởi vậy, hợp chất, thuốc và dược phẩm theo sáng chế đặc biệt hiệu quả đối với việc cải thiện những rối loạn của hệ thống thần kinh trung ương bao gồm tâm thần phân liệt, kháng điều trị, tâm thần phân liệt dai dẳng hoặc mạn tính, rối nhiễu cảm xúc, rối loạn tâm thần, rối loạn thần kinh, rối loạn lưỡng cực (ví dụ, rối loạn lưỡng cực typ I và rối loạn lưỡng cực typ II), hưng cảm, trầm cảm, trầm cảm nội sinh, trầm cảm nghiêm trọng, trầm cảm u sầu và kháng điều trị, rối loạn tính khí, rối loạn tâm thần chu kỳ, rối loạn lo âu (ví dụ, cơn hoảng loạn, cơn rối loạn, chứng sợ khoảng trống, chứng sợ xã hội, rối loạn ám ảnh-cưỡng bức, rối loạn căng thẳng sau chấn thương, rối loạn lo âu chung, rối loạn căng thẳng cấp tính), rối loạn dạng thân thể (ví dụ, rối loạn phân ly, rối loạn thân thể, rối loạn chuyển hoá, rối loạn đau, tâm thần hoang tưởng), rối loạn do nhân tạo, rối loạn phân ly, rối loạn giới tính (ví dụ, loạn chức năng giới tính, rối loạn mong muốn giới tính, rối loạn hưng phấn giới tính, loạn chức năng cương), rối loạn ăn uống (ví dụ, biếng ăn tinh thần, chứng ăn vô độ do tinh thần), rối loạn giấc ngủ, rối loạn điều chỉnh, rối loạn liên quan đến chất gây nghiện (ví dụ, lạm dụng rượu, say rượu và nghiện ma túy, say chất kích thích, mê man), mất khoái cảm (ví dụ, mất khoái cảm do điều trị, mất khoái cảm do nguyên nhân tinh thần hoặc tâm thần, mất khoái cảm đi kèm với trầm cảm, mất khoái cảm đi kèm với tâm thần phân liệt), cơn mê sảng, suy giảm nhận thức, suy giảm nhận thức đi kèm với bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và các bệnh thoái hoá thần kinh khác, suy giảm nhận thức gây ra bởi bệnh Alzheimer, bệnh Parkinson và các bệnh thoái hoá thần kinh đi kèm, suy giảm nhận thức trong tâm thần phân liệt, suy giảm nhận thức gây ra bởi kháng điều trị, tâm thần phân liệt dai dẳng hoặc mạn tính, nôn mửa, bệnh đi ngoài, béo phì, chứng đau nửa đầu, đau, chậm phát triển tâm thần, rối loạn tự kỷ (bệnh tự kỷ), bệnh Tourette, rối loạn máy giặt, rối loạn tăng động giảm chú ý, rối loạn hành vi và hội chứng Down và bệnh tương tự.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế có rất ít tác dụng phụ và vượt trội về độ dung nạp và an toàn.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế có khả năng hoà tan đặc biệt tốt trong dầu như dầu vừng và benzyl benzoat và có thể được ứng dụng cho chế phẩm tiêm dạng dầu. Chế phẩm dầu của hợp chất theo sáng chế thể hiện độ duy trì nồng độ trong máu vượt trội. Vì hợp chất theo sáng chế chuyển hóa, trong máu, thành hợp chất (hợp chất (1)) được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1, hợp chất theo sáng chế cũng vượt trội về sự duy trì trong thời gian dài nồng độ trong máu

của hợp chất (1) với hiệu quả mong muốn.

Ngoài ra, hợp chất theo sáng chế dễ dàng được tinh thể hoá, vượt trội về khả năng điều chế và cũng vượt trội về độ bền hóa học.

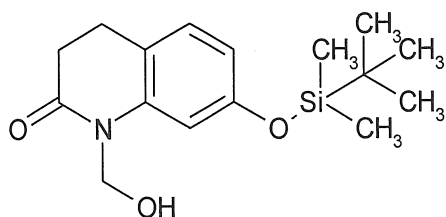
Ngoài ra, hợp chất (I) theo sáng chế có thể mang lại những tác dụng như làm giảm lượng sử dụng, cải thiện các tác dụng phụ, nâng cao hiệu quả điều trị hoặc tương tự mà không thể đạt được theo cách điều trị thông thường bằng cách sử dụng với ít nhất một thuốc được sử dụng lâm sàng được chọn từ nhóm bao gồm (1) các thuốc ổn định tâm trạng, (2) các chất ức chế tái hấp thu serotonin, (3) các chất ức chế tái hấp thu norepinephrin, (4) các chất ức chế tái hấp thu serotonin và norepinephrin và (5) các thuốc chống trầm cảm.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được giải thích chi tiết hơn dưới đây nhờ các ví dụ tham khảo, ví dụ và ví dụ thử nghiệm, nhưng sáng chế không bị giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ tham khảo 1

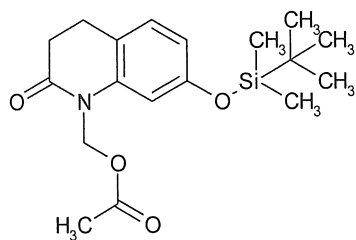
Tổng hợp 7-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-1-hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Tạo huyền phù 7-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (830mg) trong DMF (13ml), thêm formaldehyt (4,3ml) và triethylamin (0,083ml) vào và khuấy hỗn hợp này ở 80°C qua đêm. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, làm khô trên natri sunfat và tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (36mg) dưới dạng các tinh thể màu trắng.

Ví dụ tham khảo 2

Tổng hợp 7-(tert-butyl-dimethylsilyloxy)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit axetic



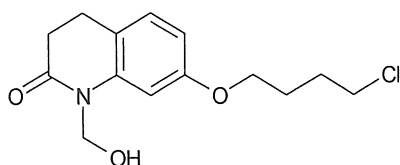
Thêm pyridin (0,049ml) và axetyl clorua (0,022ml) vào dung dịch chứa 7-(tert-

butyldimethylsilyloxy)-1-hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (37mg) thu được ở ví dụ tham khảo 1 trong diclometan và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (26mg) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,20 (s, 6H), 0,99 (s, 9H), 2,10 (s, 3H), 2,65-2,72 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 5,89 (brs, 2H), 6,51-6,56 (m, 2H), 6,99-7,04 (m, 1H).

Ví dụ tham khảo 3

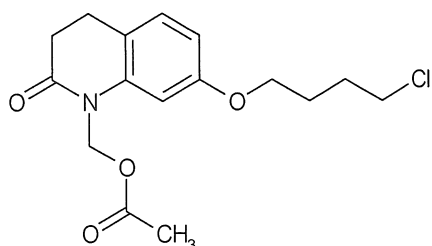
Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-1-hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 1.

Ví dụ tham khảo 4

Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit axetic

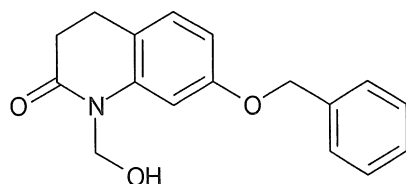


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,90-2,03 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,84-2,90 (m, 2H), 3,63 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,99 (t, $J = 5,7$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,58 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,08 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 5

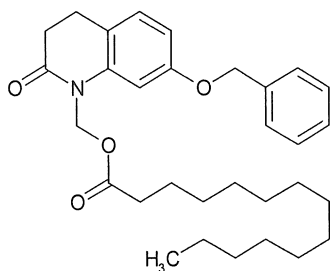
Tổng hợp 7-benzyloxy-1-hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 1.

Ví dụ tham khảo 6

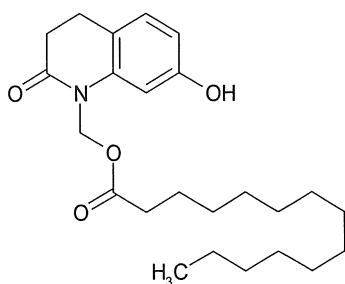
Tổng hợp 7-benzyloxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetradecanoic



Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 2.

Ví dụ tham khảo 7

Tổng hợp 7-hydroxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetradecanoic

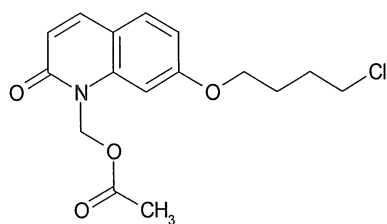


Thêm 10% paladi cacbon vào dung dịch chứa 7-benzyloxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetradecanoic (528mg) thu được ở ví dụ tham khảo 6 trong etanol (10ml) (53mg) và hỗn hợp được thể bằng hydro và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Chất xúc tác được lọc ra và phần cặn được cô dưới áp suất giảm và được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (etyl axetat). Sau khi cô dưới áp suất giảm, phần cặn được kết tinh lại từ hexan-etyl axetat để thu được hợp chất nêu ở đề mục (209mg) dưới dạng bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,35 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,82-2,88 (m, 2H), 5,05 (brs, 1H), 5,90 (brs, 2H), 6,53 (dd, $J = 2,4, 8,1$ Hz, 1H), 6,56 (d, $J = 2,4$ Hz, 1H), 7,03 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 8

Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit axetic



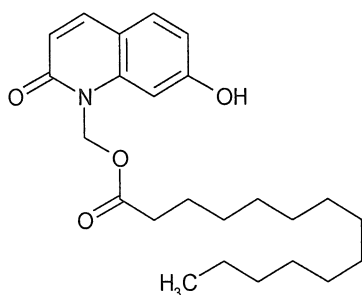
Hoà tan 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit axetic (339mg) thu được ở ví dụ tham khảo 4 trong tetrahydrofuran (10ml), thêm 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) (709mg) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2

ngày. Thêm dung dịch nước natri hydro cacbonat vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp này được khuấy, lọc và phần lọc được chiết bằng metylen clorua, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (etyl axetat) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (299mg) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,94-2,04 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 2H), 6,32 (brs, 2H), 6,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,89 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 9

Tổng hợp 7-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetradecanoic

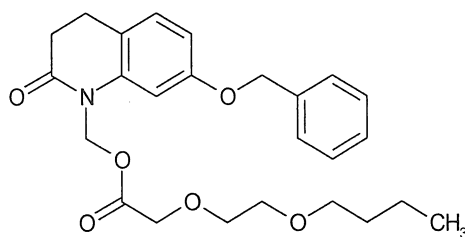


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,17-1,32 (m, 20H), 1,55-1,70 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 6,31 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,84-6,87 (m, 1H), 7,43 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 10

Tổng hợp 7-benzyloxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-butoxy etoxy)-axetic



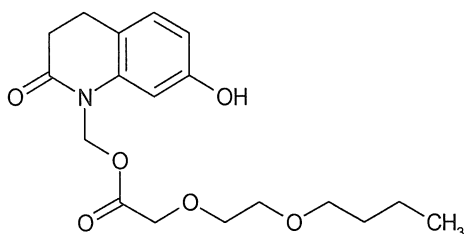
Thêm 4-dimetylaminopyridin (65,5mg) vào dung dịch (20ml) chứa 7-benzyloxy-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (760mg) thu được ở ví dụ tham khảo 5, axit (2-butoxy etoxy)axetic (473mg), 1-(3-dimetylaminopropyl)-3-etylcarbodiimide hydroclorua (771mg) trong metylen clorua và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 0:1) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (765mg) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 2,64-2,71

(m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,44 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,57-3,63 (m, 2H), 3,70-3,75 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 5,06 (s, 2H), 5,95 (brs, 2H), 6,64-6,70 (m, 2H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,30-7,45 (m, 5H).

Ví dụ tham khảo 11

Tổng hợp 7-hydroxy-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-butoxy etoxy)-axetic

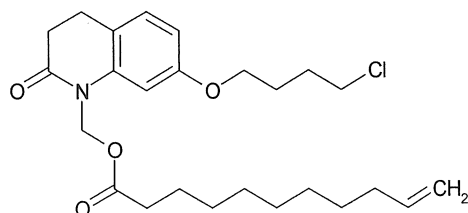


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 7.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,52-1,61 (m, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 2H), 3,49 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 3,62-3,67 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 4,19 (s, 2H), 5,98 (brs, 2H), 6,42-6,53 (m, 1H), 6,57 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,65 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,02 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 12

Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit undec-10-enoic

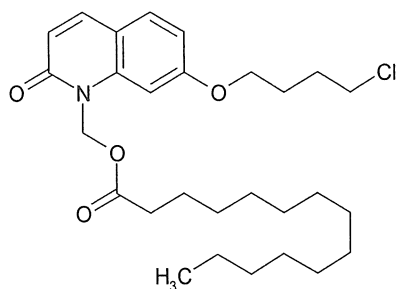


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 10.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23-1,40 (m, 10H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,90-2,07 (m, 6H), 2,35 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,71 (m, 2H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 6,8$ Hz, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,95-5,02 (m, 1H), 5,74-5,86 (m, 1H), 5,91 (brs, 2H), 6,58 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 13

Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetradecanoic

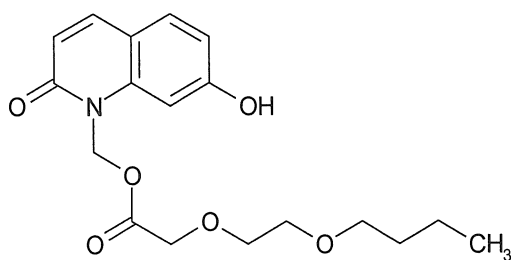


Thêm 1-bromo-4-clobutan (0,358ml) và kali cacbonat (107mg) vào dung dịch (5ml) chứa 7-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este (208mg) của axit tetradecanoic thu được ở ví dụ tham khảo 9 trong dimetylformamit và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Thêm dung dịch nước amoni clorua vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô hỗn hợp này bằng natri sulfat và cô để thu được sản phẩm thô. Tinh chế sản phẩm thô bằng sắc ký cột silicagel (hexan:etyl axetat=1:0 đến 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (216mg) dưới dạng bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 20H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,94-2,04 (m, 4H), 2,36 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,53 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 14

Tổng hợp 7-hydroxy-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-butoxy-etoxy)-axetic

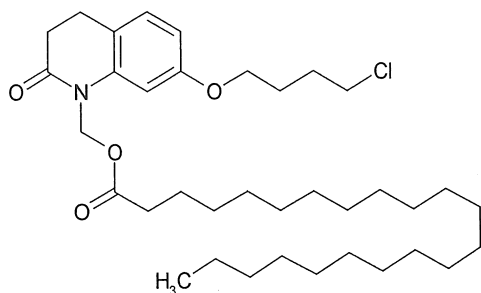


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H), 1,22-1,38 (m, 2H), 1,48-1,59 (m, 2H), 3,40-3,50 (m, 2H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,67-3,73 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 6,39 (brs, 2H), 6,50 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 1H), 6,90-6,94 (m, 1H), 7,42 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 15

Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit docosanoic

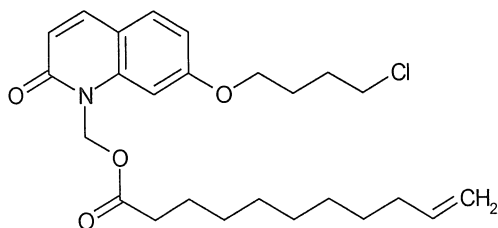


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 12.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 36H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,89-2,03 (m, 4H), 2,35 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,64-2,72 (m, 2H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,62 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 3,98 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,58 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 16

Tổng hợp 7-(4-clobutoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit undec-10-enoic

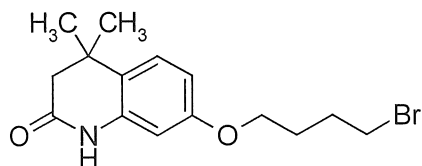


Hợp chất này được tổng hợp theo cùng một cách như ở ví dụ tham khảo 8.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20-1,39 (m, 10H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,95-2,05 (m, 6H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 3,61-3,66 (m, 2H), 4,04-4,10 (m, 2H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,95-5,01 (m, 1H), 5,74-5,85 (m, 1H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ tham khảo 17

Tổng hợp 7-(4-brombutoxy)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



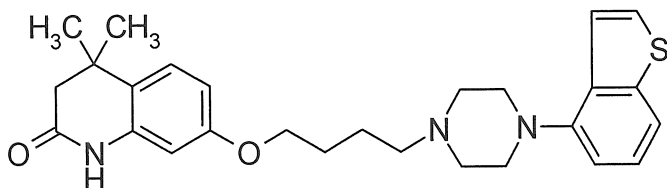
Thêm 1,4-dibrombutan (0,75ml) và kali cacbonat (0,35g) vào dung dịch (20ml) chứa 7-hydroxy-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,4g) trong DMF và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 6 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng magiê sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan:metanol=100:1 $\rightarrow$ 50:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,6g) dưới dạng chất

rắn không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, s), 1,88-1,98 (2H, m), 2,02-2,10 (2H, m), 2,47 (2H, s), 3,48 (2H, t, $J=6,6\text{Hz}$), 3,97 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,32 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,57 (1H, dd, $J=8,5, 2,5\text{Hz}$), 7,18 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 8,11 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 18

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

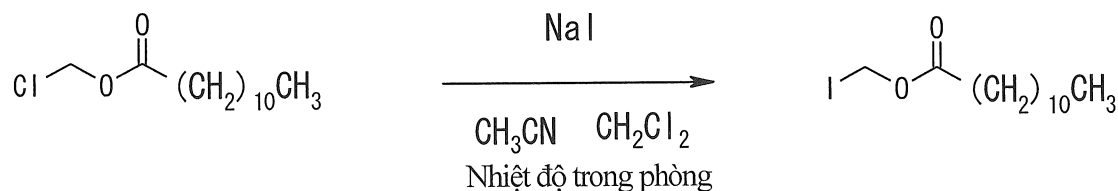


Thêm 1-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin hydroclorua (0,52g) và kali cacbonat (0,64g) vào dung dịch (20ml) chứa 7-(4-brombutoxy)-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,6g) thu được ở ví dụ tham khảo 17 trong DMF và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 6 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Rửa lớp hữu cơ bằng nước, làm khô bằng magiê sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan:metanol=100:1 $\rightarrow$ 50:1) và được tái kết tinh từ ethanol để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,33g) dưới dạng bột màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,46 (2H, s), 2,52 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 2,72 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 6,30 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,59 (1H, dd, $J=8,5, 2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 7,18 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$), 7,69 (1H, brs).

Ví dụ tham khảo 19

Tổng hợp iodometyldodecanoat



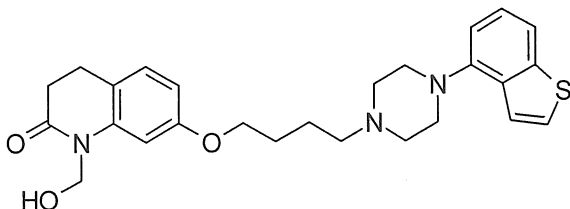
Thêm natri iodua (1,45g) vào dung dịch chứa clometyl dodecanoat[61413-67-0] (800mg) trong diclometan (10ml) và axetonitril (10ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, thêm nước và chiết hỗn hợp này bằng diclometan và làm khô bằng Na_2SO_4 . Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được iodometyldodecanoat (1,05g).

Dầu: màu nâu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,88 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,20-1,40 (16H, m), 1,50-1,70 (2H, m), 2,30-2,40 (2H, m), 5,91 (2H, s).

Ví dụ 1

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

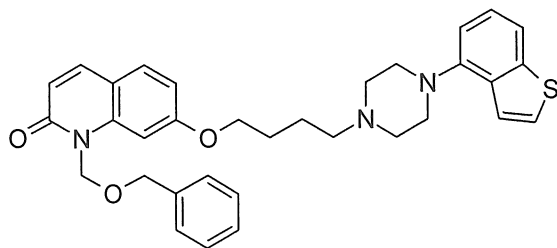


Thêm dung dịch nước formalin 37% (3,7ml) và triethylamin (0,05ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (1g) được tổng hợp theo cách giống như trong WO2006/112464 (Ví dụ 11) trong DMF (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 20 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan:metanol=30:1) để thu được hỗn hợp (1g, 3:2) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on và 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,48-2,55 (2H, m), 2,58-2,66 (2H, m), 2,66-2,78 (4H, m), 2,78-2,85 (1,2H, m), 2,86-2,92 (0,8H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,94-4,40 (2H, m), 5,36 (1,2H, s), 6,31 (0,4H, d, $J=2,3\text{Hz}$), 6,53 (0,4H, dd, $J=2,4, 8,3\text{Hz}$), 6,58 (0,6H, dd, $J=2,4, 8,2\text{Hz}$), 6,86 (0,6H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,2\text{Hz}$), 7,20-7,80 (1H, m), 7,27 (1H, t, $J=8,4\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,74-7,80 (0,4H, br).

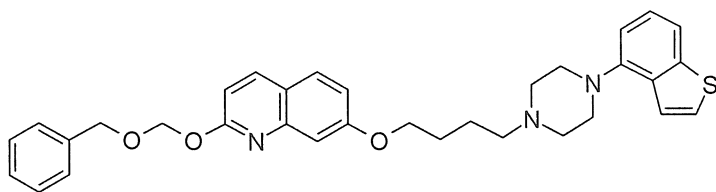
Ví dụ 2

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-benzyloxymetyl-1H-quinolin-2-on



Ví dụ 3

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-benzyloxymetoxymetyl-quinolin



Tạo huyền phù 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on (1,0g, 2,31 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong tetrahydrofuran (THF) (20ml) và thêm natri hydrua (55% dầu) (0,15g, 3,44 mmol) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy bằng cách gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, thêm benzylclometylete (0,48 ml, 3,46 mmol) vào và khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm nước đá vào hỗn hợp phản ứng để dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=100:0 đến 0:100). Phân cắt phân đoạn thứ nhất được cô dưới áp suất giảm để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-benzyloxymetoxo-quinolin (0,15g) dưới dạng dầu không màu.

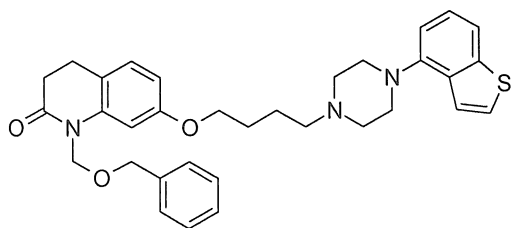
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,88-1,97 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,79 (4H, m), 3,15-3,25 (4H, m), 4,14 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 4,83 (2H, s), 5,78 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=7,5\text{Hz}$), 7,04 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=9,0\text{Hz}$), 7,21 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,24-7,43 (8H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,94 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$).

Phân cắt phân đoạn thứ hai được cô đến khô dưới áp suất giảm để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-benzyloxymetyl-1H-quinolin-2-on (0,86g) dưới dạng chất rắn vô định hình màu trắng.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71-1,81 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,78 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 4,09 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,67 (2H, s), 5,84 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=7,5\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,22-7,46 (9H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 4

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-benzyloxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



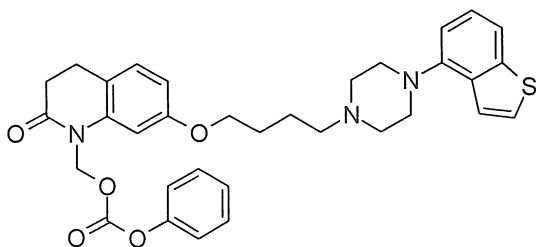
Tạo huyền phù 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (1,0g, 2,30 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 11) trong tetrahydrofuran (THF) (20ml) và thêm natri hydrua (55% dầu) (0,15g, 3,44 mmol)

dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy bằng cách gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá, thêm benzylclometylete (0,48 ml, 3,46 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm nước đá vào hỗn hợp phản ứng để làm dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=100:0 đến 0:100) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 0,95g, 74%) dưới dạng dầu màu vàng nhạt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,90 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,59-2,76 (6H, m), 2,78-2,85 (2H, m), 3,13-3,24 (4H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,66 (2H, s), 5,44 (2H, s), 6,08 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=7,5\text{Hz}$), 7,00 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,03 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,23-7,43 (8H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 5

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic

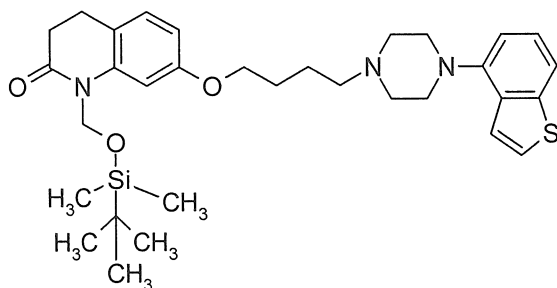


Tạo huyền phù 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (1,0g, 2,30 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 11) trong tetrahydrofuran (THF) (20ml) và thêm natri hydrua (55% dầu) (0,11g, 2,52 mmol) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy bằng cách gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 30 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến -70°C , thêm clometylphenylcacbonat (0,64g, 3,43 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở -70°C trong 3 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng để làm dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=100:0 đến 0:100) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 0,95g, 74%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,91 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,85-2,92 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 6,06 (2H, s), 6,62 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,75 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,19-7,29 (5H, m), 7,34-7,44 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 6

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-(tert-butyldimethylsilyloxymetyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

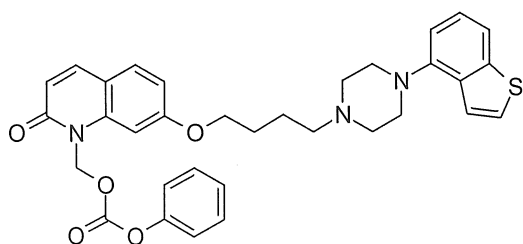


Thêm 37% dung dịch formalin nước (5,5ml) và một lượng chất xúc tác triethylamin (0,08ml) vào dung dịch (15ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (1,5g) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 11) trong dimethylformamit (DMF) và khuấy hỗn hợp này ở 80°C trong 20 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng và thêm nước vào hỗn hợp phản ứng. Chất có thể hòa tan thu được bằng cách lọc, làm khô và hòa tan trong diclometan (15ml). Thêm imidazol (0,313g) và tert-butylclodimetylsilan (0,519g) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Thêm metanol và hỗn hợp được cô. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 2:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 550mg, 41,3%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,14 (6H, s), 0,90 (9H, s), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,42 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,58-2,64 (2H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 2,78-2,84 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,3\text{Hz}$), 5,45 (2H, s), 6,58 (1H, dd, $J=8,2\text{Hz}$, $2,5\text{Hz}$), 6,76 (1H, dd, $J=7,6\text{Hz}$, $0,6\text{Hz}$), 7,00-7,04 (2H, m), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,36-7,42 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

Ví dụ 7

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic

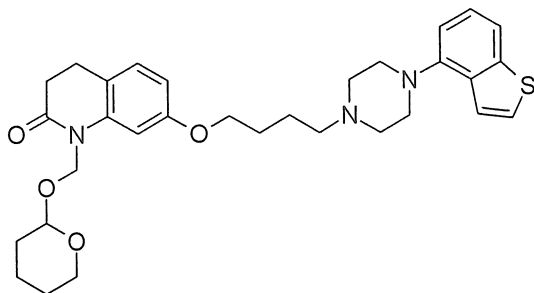


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71-1,80 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,76 (4H, m), 3,14-3,23 (4H, m), 4,08-4,14 (2H, m), 6,46 (2H, brs), 6,53 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84-6,91 (2H, m), 6,97 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,18-7,30 (4H, m), 7,35-7,43 (4H, m), 7,47 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,64 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 8

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-(tetrahydropyran-2-

ylloxymetyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

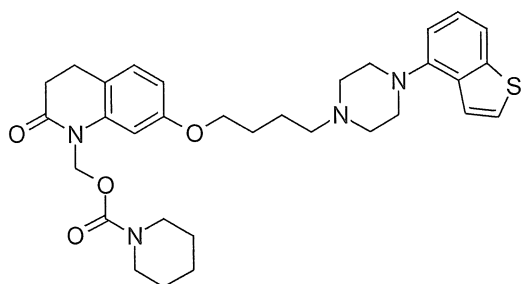


Tạo huyền phù dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,26g), mà là hỗn hợp với 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on trong diclometan (10ml), thêm 3,4-dihydro-2H-pyran (0,08ml), thêm hydrat của axit p-toluensulfonic (0,11g) bằng cách khuấy dưới đá lạnh và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bằng cách khuấy dưới đá lạnh, thêm dung dịch nước natri hydro cacbonat vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan:metanol=60:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)metyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (180mg).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50-1,80 (10H, m), 2,40-2,90 (6H, m), 2,72 (4H, brs), 3,20 (4H, brs), 3,40-4,00 (2H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,2\text{Hz}$), 4,90-5,30 (3H, m), 6,58 (1H, dd, $J=8,2\text{Hz}$, $2,4\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,6\text{Hz}$), 6,95 (1H, d, $J=2,4\text{Hz}$), 7,04 (1H, d, $J=8,2\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=7,9\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1\text{Hz}$).

Ví dụ 9

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit piperidin-1-carboxylic



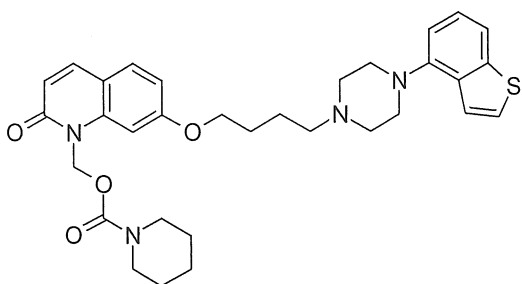
Thêm piperidin (0,5ml) và 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU) (0,05ml) vào dung dịch (3ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic (0,29g) được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 trong THF và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Thêm nước và hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel có tính bazơ áp suất trung bình (hexan:etyl

axetat=1:0 đến 1:1) để tách phenol và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 0:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 0,21g, 74%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40-1,62 (6H, m), 1,69-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,79 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,31-3,51 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,92 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,23-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 10

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit piperidin-1-carboxylic

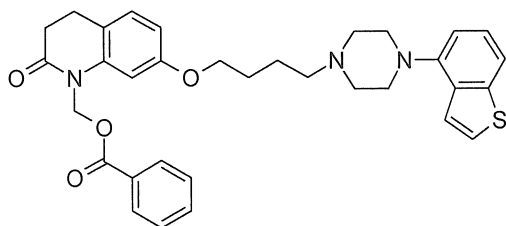


Thêm piperidin (0,76ml) vào dung dịch (5ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este (0,44g) của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 trong THF và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 ngày. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel có tính bazơ áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,44g, hiệu suất định lượng) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38-1,61 (6H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 3,29-3,52 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, t, $J=2,0\text{Hz}$), 7,23-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 11

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit benzoic



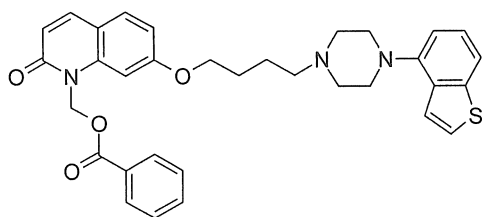
Tạo huyền phù natri hydrua (55% dầu) (0,15g, 2,52 mmol) trong tetrahydrofuran (THF)

(20ml) và thêm 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (1,0g, 2,30 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 11) dưới khí quyển nitơ và hỗn hợp được khuấy bằng cách gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 25 phút. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, thêm clometyl benzoat (0,627g, 3,67 mmol) vào và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Dưới đá lạnh, thêm amoni clorua nước vào hỗn hợp phản ứng để làm dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 2:3) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 1,132g, 86,55%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,64-1,75 (m, 2H), 1,77-1,86 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 2,61-2,77 (m, 6H), 2,87-2,93 (m, 2H), 3,11-3,22 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,17 (brs, 2H), 6,61 (dd, J = 2,4, 8,3 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84-6,91 (m, 1H), 7,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,37-7,46 (m, 4H), 7,51-7,58 (m, 2H), 8,00-8,07 (m, 2H).

Ví dụ 12

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit benzoic

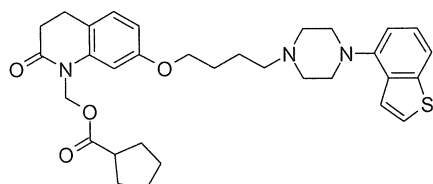


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,67-1,78 (m, 2H), 1,81-1,91 (m, 2H), 2,45-2,53 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 4H), 3,11-3,22 (m, 4H), 4,07 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,59 (brs, 2H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,90 (m, 1H), 6,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 4H), 7,46 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,65 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 8,02-8,07 (m, 2H).

Ví dụ 13

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclopentancarboxylic

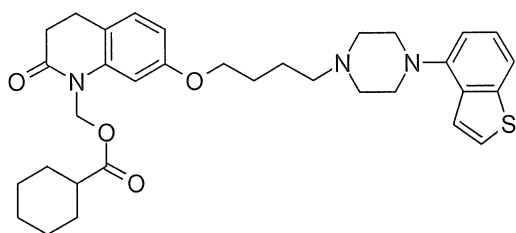


Thêm triethylamin (1,267 ml, 9,09 mmol) vào dung dịch (20ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (962mg, 2,066 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 1, axit xyclopentancarboxylic (0,448 ml, 4,13 mmol), 2-clo-1,3-dimetylimidazoli clorua (768mg, 4,55 mmol) trong metylen clorua và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm 2-clo-1,3-dimetylimidazoli clorua (768mg, 4,55 mmol) và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột bazơ áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:3) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 261mg, 22,49%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50-1,63 (m, 2H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,79-1,95 (m, 6H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,83 (m, 7H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,25 (m, 4H), 3,98 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,61 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,04-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,54 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 14

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclohexancarboxylic

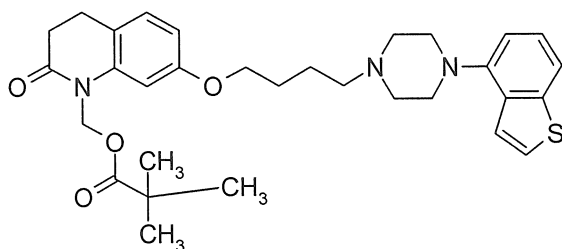


Thêm pyridin (0,287ml), xyclohexancacbonyl clorua (0,158ml) vào dung dịch (15ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (550mg) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 1 trong diclometan bằng cách khuấy dưới đá lạnh và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 1:3) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel có tính bazơ và cô đến khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 172mg, 25,3%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15-1,32 (m, 3H), 1,40-1,53 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 4H), 1,81-1,96 (m, 4H), 2,36 (tt, $J = 3,6, 11,2$ Hz, 1H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,15-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,56-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 15

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2,2-dimetylpropionic

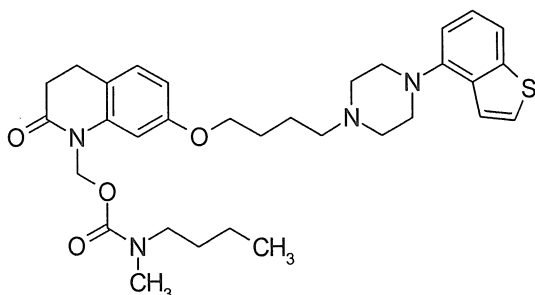


Theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,22 (s, 9H), 1,68-1,90 (m, 4H), 2,48-2,55 (m, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,90 (s, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,7, 7,7$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 16

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-butyl-N-metylcacbamic

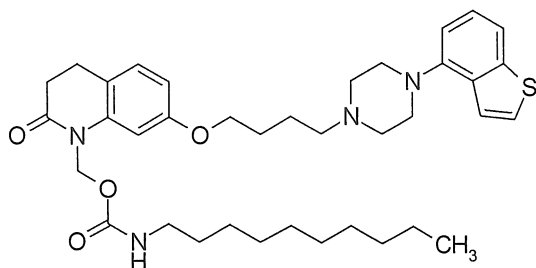


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : {0,82 (t, $J=7,0$ Hz), 0,94 (t, $J=7,0$ Hz) total 3H (1 : 1)}, 1,14-1,58 (4H, m), 1,64-1,91 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,96 (5H, m), 3,13-3,33 (6H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0$ Hz, 8,0Hz), 6,77 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,27 (1H, dd, $J=8,0$ Hz, 8,0Hz), 7,38 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,41 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 17

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-dexylcacbamic

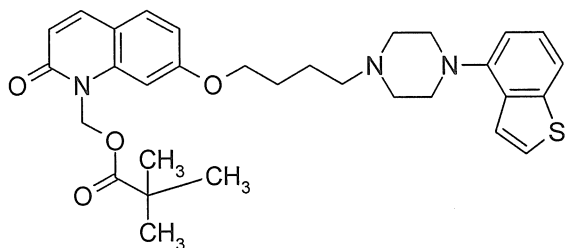


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,16-1,34 (14H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,69-1,89 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,77 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 3,12-3,25 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,85 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 5,91 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 18

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimethylpropionic

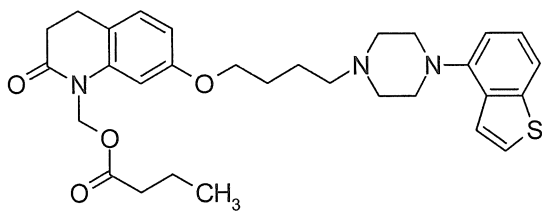


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,20 (s, 9H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,06 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,80 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2$, $8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,88-6,91 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, $7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 19

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit butyric

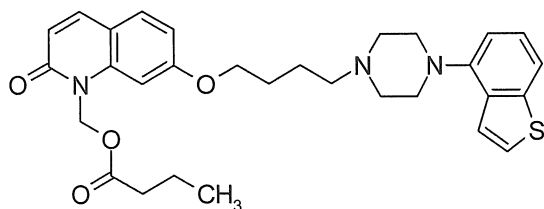


Theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,96 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,63-1,79 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 20

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit butyric

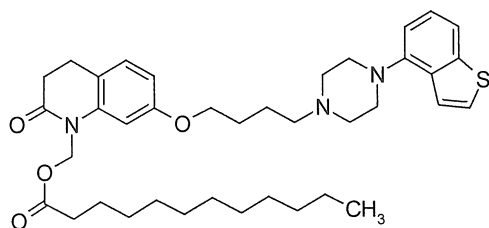


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,35 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 21

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit dodecanoic



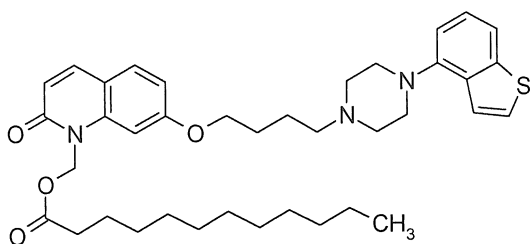
Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,20-1,36 (16H, m), 1,58-1,69 (2H, m), 1,69-1,80

(2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,76 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,26 (4H, br), 3,98 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 5,92 (2H, brs), 6,56-6,64 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,07 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,40 (2H, dd, $J=5,6, 12,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 22

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit dodecanoic

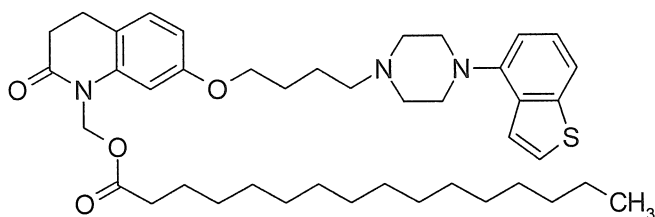


Thêm axit trifloaxetic (TFA) (0,11ml) vào dung dịch (5ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit dodecanoic (150mg) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 21 trong THF, sau đó thêm vào dung dịch (3ml) chứa 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) (0,27g) trong THF và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày. Thêm nước và natri cacbonat vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký lớp mỏng điều chế (etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 50mg, 33,4%) dưới dạng dầu màu nâu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,20-1,34 (16H, m), 1,55-1,68 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,50-2,60 (2H, m), 2,73 (4H, m), 3,20 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J=5,3$ Hz), 6,34 (2H, brs), 6,52 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2, 8,5$ Hz), 6,86-6,92 (2H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,40 (2H, dd, $J=5,6, 10,9$ Hz), 7,45 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 23

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit hexadecanoic



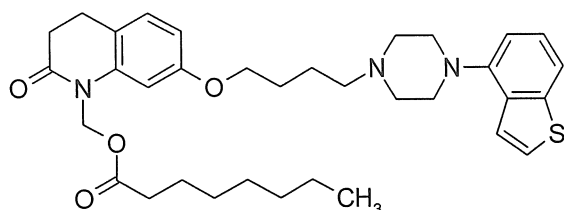
Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$, 3H), 1,18-1,34 (m, 26H), 1,57-1,80 (m, 4H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,63-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,15-

3,25 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 24

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit octanoic

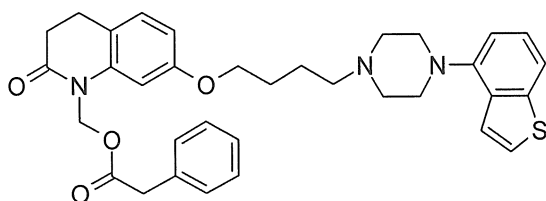


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 8H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,78 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2$, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 25

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit phenylaxetic

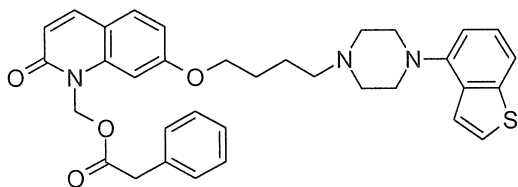


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,86 (m, 4H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,82-2,88 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,68 (s, 2H), 3,85 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,94 (brs, 2H), 6,51 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,58 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,06 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,23-7,34 (m, 6H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 26

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit phenylaxetic

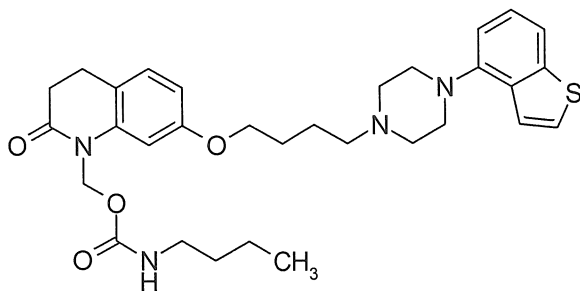


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,65-1,88 (m, 4H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,78 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,67 (s, 2H), 3,87 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,35 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,82 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,84-6,92 (m, 1H), 7,22-7,31 (m, 6H), 7,37-7,46 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 27

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-butylcacbamic

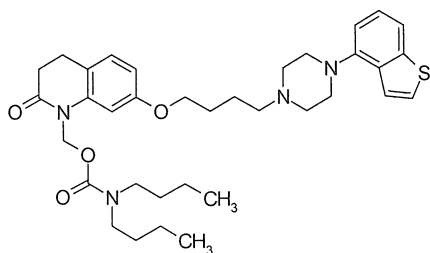


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,92 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,24-1,40 (2H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,13-3,27 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,74-4,82 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}, 8,0\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 28

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N,N-dibutylcacbamic

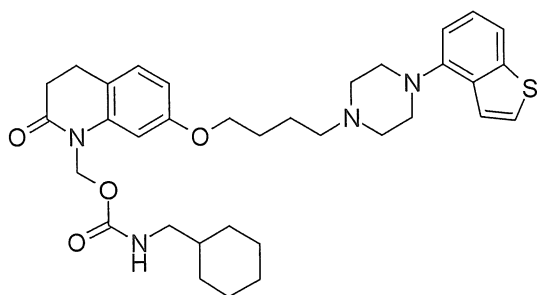


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,80 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 0,93 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,13-1,58 (8H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,78 (6H, m), 2,80-2,89 (2H, m), 3,09-3,30 (8H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,76 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 29

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-xyclohexylmetylcacbamic

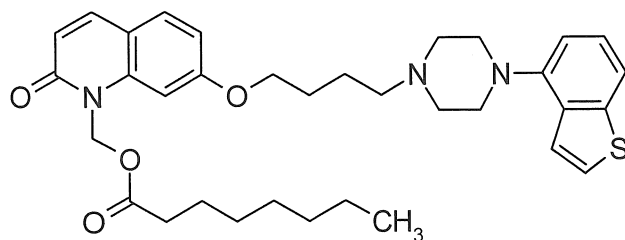


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,81-0,98 (2H, m), 1,07-1,30 (3H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,59-1,80 (7H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,89 (2H, m), 3,05 (2H, $J=6,5\text{Hz}$), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,84 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 30

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit octanoic



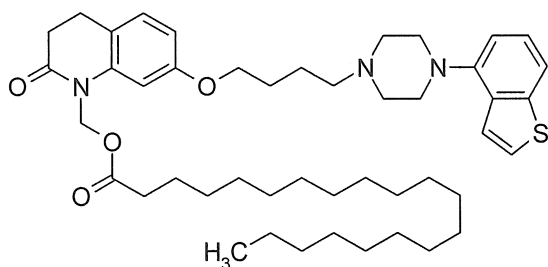
Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (t, $J = 6,9 \text{ Hz}$, 3H), 1,16-1,33 (m, 8H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,74-1,96 (m, 4H), 2,36 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,52-2,63 (m, 2H), 2,69-2,85 (m, 4H), 3,15-3,29 (m, 4H), 4,08

(t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 31

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit icosanoic

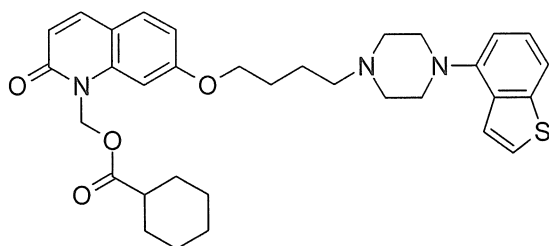


Thêm thionyl clorua (1,217 ml, 16,77 mmol) vào dung dịch (6ml) chứa axit arachidic (1048mg, 3,35 mmol) trong 1,2-dicloetan và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu và cô dưới áp suất giảm để thu được axit clorua. Thêm pyridin (1,357ml, 16,77mmol) và axit clorua nêu trên vào dung dịch (15ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (781mg, 1,677 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 1 trong diclometan và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cạn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 1:1) và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cạn bằng sắc ký cột silicagel có tính bazơ (hexan:etyl axetat=1:0 đến 1:1) và cô đến khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 856mg, 67%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,19-1,35 (m, 32H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 32

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclohexancarboxylic

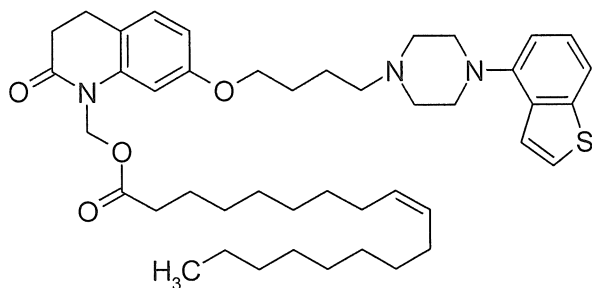


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14-1,31 (m, 3H), 1,39-1,52 (m, 2H), 1,54-1,65 (m, 1H), 1,67-1,82 (m, 4H), 1,84-1,95 (m, 4H), 2,31-2,41 (m, 1H), 2,54 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 33

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (Z)-octadec-9-enoic

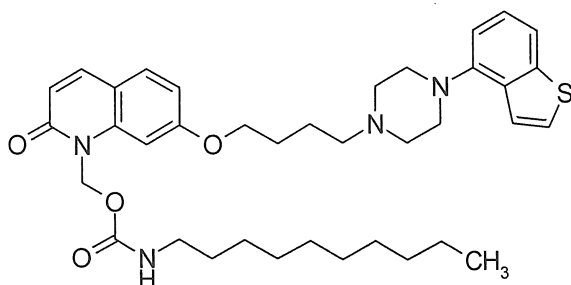


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,36 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,93-2,07 (m, 4H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,28-5,40 (m, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 8,1$ Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 34

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-dexylcacbamic



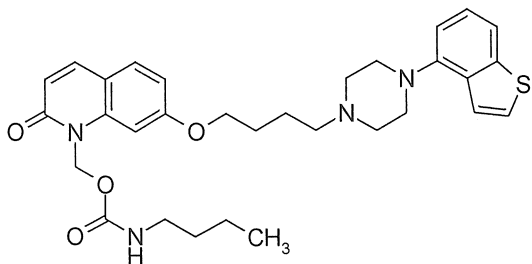
Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,16-1,35 (12H, m), 1,42-1,53 (4H, m), 1,72-1,83

(2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,67-2,80 (4H, m), 3,13-3,28 (6H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,87 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,16 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 35

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-butylcacbamic

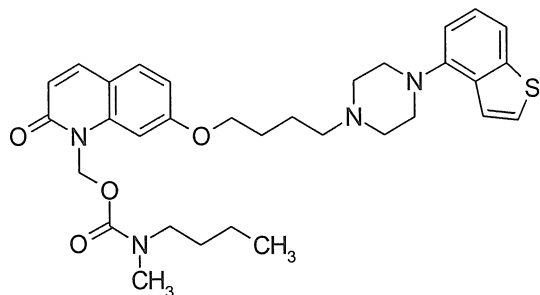


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,28-1,39 (2H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,87-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,67-2,78 (4H, m), 3,15-3,24 (6H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,88 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,15 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 36

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-butyl-N-metylcacbamic



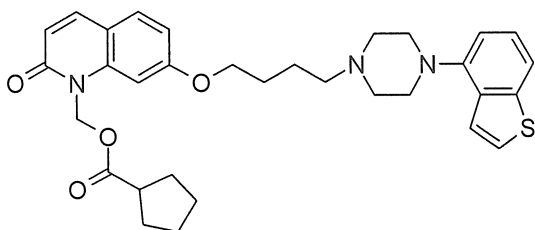
Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : {0,87 (t, $J=7,5\text{Hz}$), 0,94 (t, $J=7,5\text{Hz}$) total 3H (1 : 1)}, 1,08-1,19 (1H, m), 1,26-1,43 (2H, m), 1,47-1,57 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t,

$J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,79 (4H, m), {2,82 (s), 2,92 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,12-3,25 (5H, m), 3,30 (1H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,35 (2H, s), 6,52 (1H, dd, $J=1,5\text{Hz}$, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=1,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J=16,5\text{Hz}$), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$)

Ví dụ 37

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclopentancarboxylic

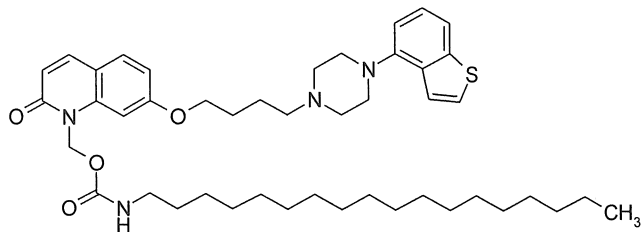


Thêm 2,3-diclo-5,6-dixyano-1,4-benzoquinon (DDQ) (509mg) vào dung dịch (10ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclopentancarboxylic (252mg) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 13 trong THF và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Thêm nước và natri cacbonat vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng diclometan, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phân cận bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 0:1) và tiếp tục tinh chế bằng cách sắc ký cột silicagel NH (hexan:etyl axetat=1:0 đến 0:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 38mg, 15%) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,50-1,62 (m, 2H), 1,62-1,95 (m, 10H), 2,54 (t, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H), 2,67-2,83 (m, 5H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,89 (d, $J = 7,4\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (t, $J = 7,9, 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 38

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-octadexylcacbamic

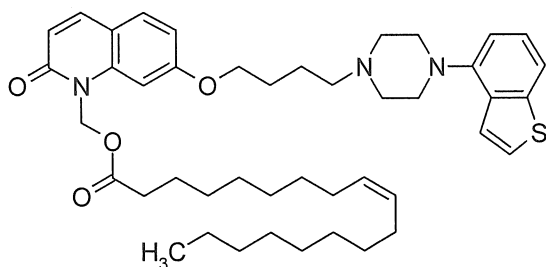


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,13-1,34 (30H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,73-1,83 (2H, m), 1,85-1,965 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,79 (4H, m), 3,13-3,25 (6H, m), 4,12 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,85 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,16 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 39

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (Z)-octadec-9-enoic

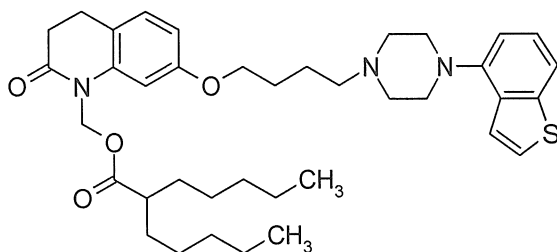


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H), 1,18-1,35 (m, 20H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-2,04 (m, 6H), 2,36 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,26-5,39 (m, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (t, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 40

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-pentylheptanoic



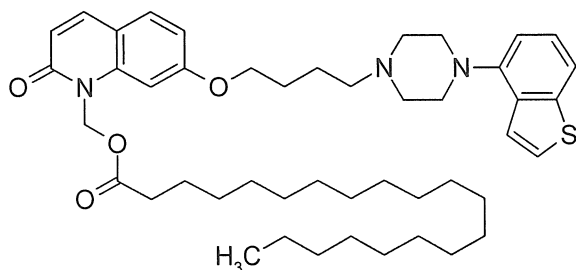
Theo cách giống như ở ví dụ 31, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (t, 6H), 1,17-1,31 (m, 12H), 1,37-1,49 (m, 2H), 1,55-1,78 (m, 4H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,32-2,41 (m, 1H), 2,52 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,82-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,94 (brs, 2H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 8,2 \text{ Hz}$, 1H),

6,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,06 (d, J = 8,2Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ 41

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl
este của axit icosanoic

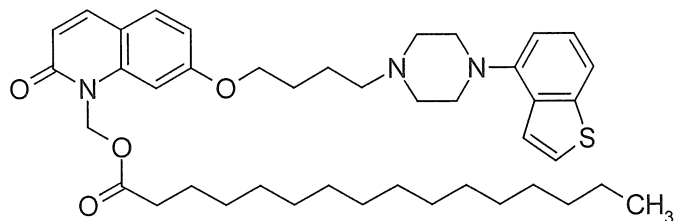


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,88 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 32H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,1, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,9, 7,9 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ví dụ 42

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit hexadecanoic

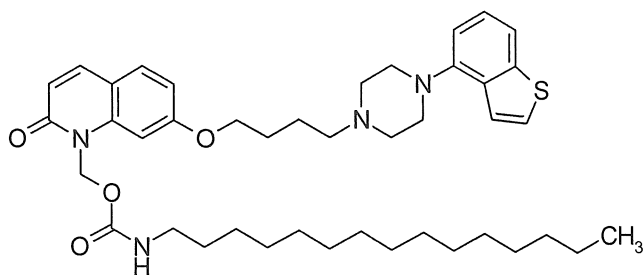


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 0,87 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,18-1,32 (m, 24H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,95 (m, 4H), 2,36 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,54 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 2,2, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ví dụ 43

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-pentadexylcabamic

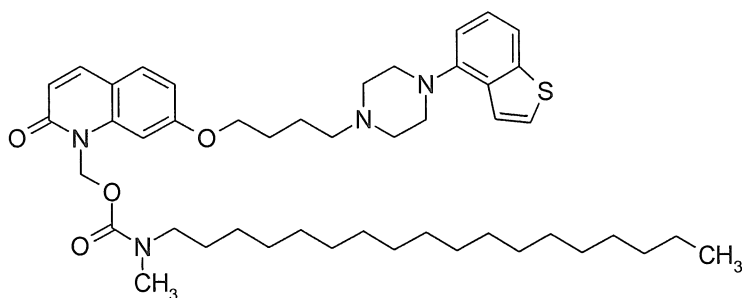


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,16-1,33 (24H, m), 1,42-1,53 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,67-2,78 (4H, m), 3,14-3,24 (6H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,86 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,24-7,29 (1H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 44

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-metyl-N-octadexylcacbamic

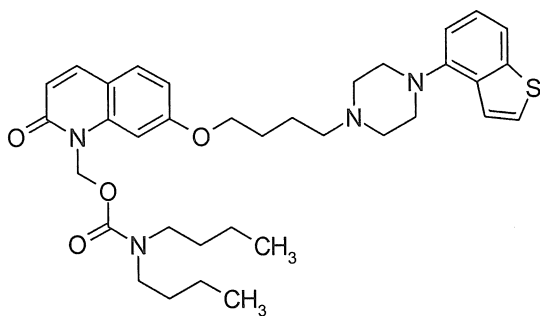


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,01-1,32 (30H, m), 1,33-1,43 (1H, m), 1,47-1,58 (1H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), {2,82 (s), 2,93 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,12-3,24 (5H, m), 3,25-3,32 (1H, m), 4,09 (2H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,10 (1H, d, $J=17,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,66 (1H, dd, $J=4,0\text{Hz}$, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 45

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N,N-dibutylcacbamic

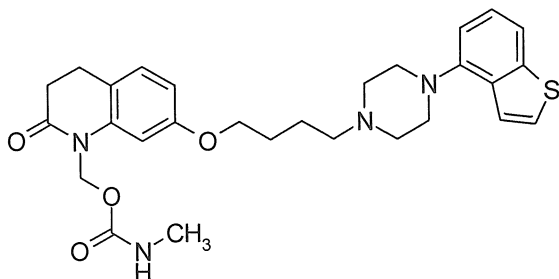


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,72 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 0,93 (3H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 1,06-1,19 (2H, m), 1,24-1,42 (4H, m), 1,48-1,59 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,83 (4H, m), 3,12 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 3,15-3,23 (4H, m), 3,26 (2H, $J=7,5\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,25-7,31 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 46

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-metylcacbamic

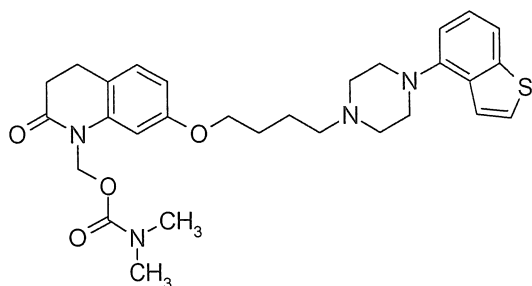


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (6H, m), 2,79-2,89 (5H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,75 (1H, d, $J=4,0\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 47

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N,N-dimetylcacbamic

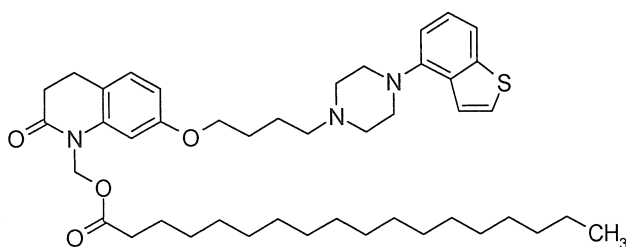


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,83-2,91 (2H, m), 2,88 (3H, s), 2,95 (3H, s), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 48

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit octadecanoic

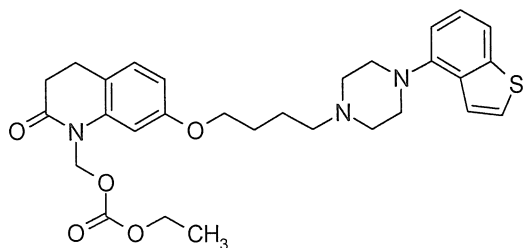


Thêm 4-dimethylaminopyridin (33,6mg, 0,275 mmol) vào dung dịch (20ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (640mg, 2,066 mmol) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 1, axit stearic (587mg, 2,062 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydroclorua (395mg, 2,062mmol) trong metylen clorua và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat. Tinh chế hỗn hợp này bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:ethyl axetat=1:0 đến 0:1) và sau đó là bằng sắc ký cột silicagel có tính bazơ (hexan:ethyl axetat=1:0 đến 0:1) và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (hiệu suất 649mg, 64,5%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9\text{ Hz}$, 3H), 1,18-1,35 (m, 28H), 1,59-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,2, 8,1\text{ Hz}$, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2\text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 49

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este etyl este của axit cacbonic

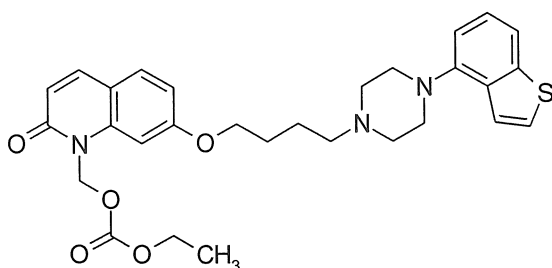


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,32 (3H, t, $J=7,2$ Hz), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,65-2,73 (2H, m), 2,72 (4H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,14-3,24 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J=7,2$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,3, 8,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

Ví dụ 50

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este etyl este của axit cacbonic

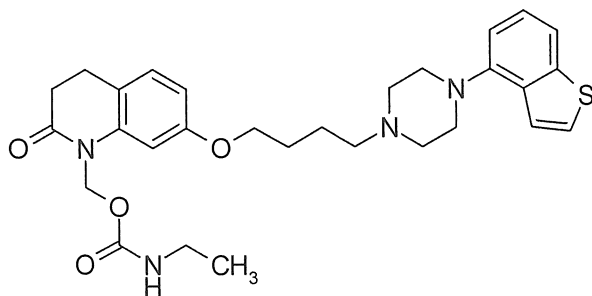


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,31 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,56 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,70-2,80 (4H, m), 3,16-3,26 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,26 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,35 (2H, brs), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,88-6,95 (2H, m), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,37-7,41 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 51

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-etylcacbamic

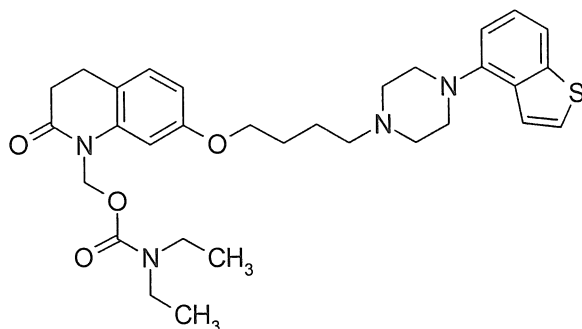


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,61-2,79 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,09-3,31 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,73-4,84 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$)

Ví dụ 52

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N,N-diethylcacbamic

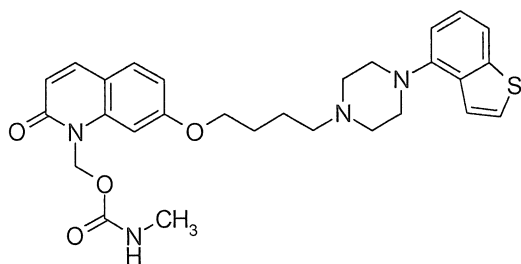


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,00-1,19 (6H, m), 1,66-1,79 (2H, m), 1,80-1,91 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,78 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,38 (8H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,5\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 53

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-methylcacbamic

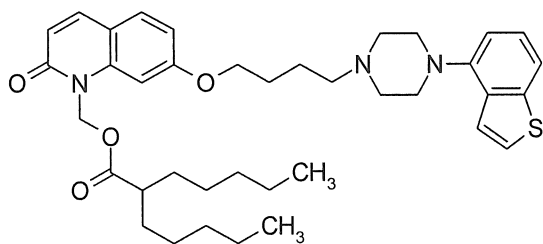


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,84 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), {2,82 (s), 2,84 (s) total 3H (1 : 1)}, 3,13-3,26 (4H, m), 4,12 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,76-4,86 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,15 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 54

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-pentylheptanoic

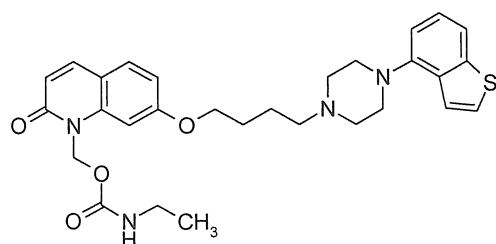


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,80 (t, $J = 6,5 \text{ Hz}$, 6H), 1,13-1,24 (m, 12H), 1,37-1,48 (m, 2H), 1,54-1,66 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,54 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,79 (m, 4H), 3,13-3,26 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,36 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,83 (dd, $J = 2,1, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,93 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5\text{Hz}$, 1H).

Ví dụ 55

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-ethylcacbamic

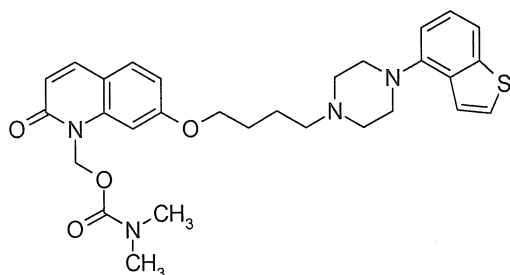


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,14 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), 3,13-3,30 (6H, m), 4,12 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,80-4,89 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,13-7,17 (1H, m), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 56

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N,N-dimetylcacbamic

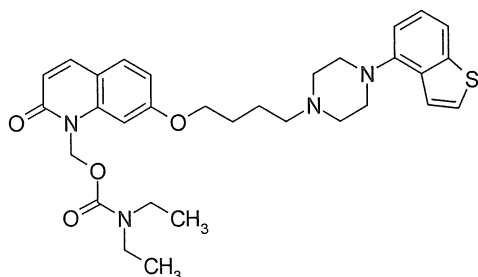


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,67-2,78 (4H, m), 2,86 (3H, s), 2,96 (3H, s), 3,15-3,24 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,35 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 57

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N,N-dietylcacbamic



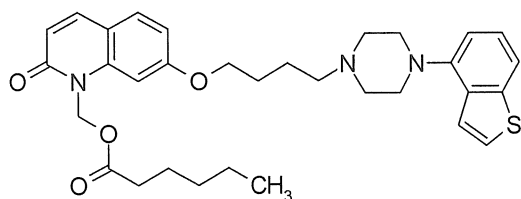
Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,01 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,15 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,72-1,82 (2H, m), 1,84-1,95

(2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,808 (4H, m), 3,11-3,26 (6H, m), 3,34 (2H, q, $J=7,0\text{Hz}$), 4,09 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 58

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit hexanoic

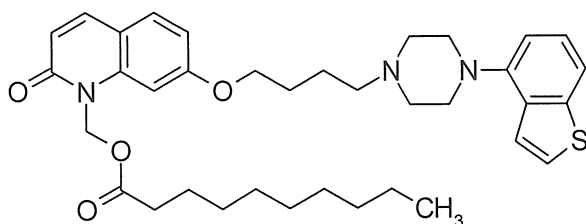


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H), 1,25-1,33 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 2H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,54 (t, $J = 7,4\text{ Hz}$, 2H), 2,67-2,78 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6\text{ Hz}$, 1H), 6,84-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1\text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 59

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit decanoic

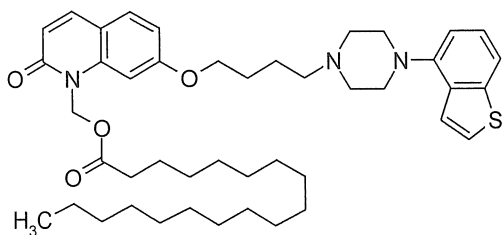


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H), 1,17-1,32 (m, 12H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H), 2,65-2,78 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H), 6,84 (d, $J = 2,2, 8,6\text{ Hz}$, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6\text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 60

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit octadecanoic

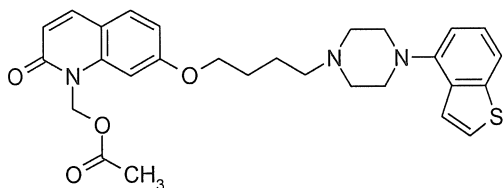


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,18-1,33 (m, 28H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H)

Ví dụ 61

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit axetic



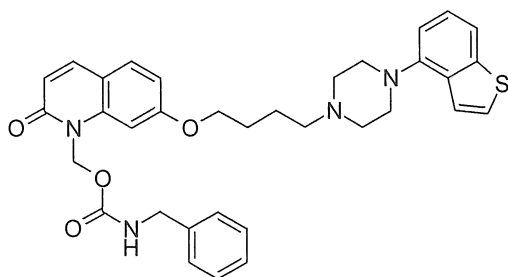
7-(4-clobutoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit axetic (299mg), 1-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin hydroclorua (235mg), kali cacbonat (319mg) và natri iodua (152mg) được tạo huyền phù trong DMF (5ml) và huyền dịch này được khuấy ở 70°C trong 3 giờ và sau đó ở 80°C trong 4 giờ. Sau khi làm mát đến nhiệt độ trong phòng, thêm dung dịch amoni clorua nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat và cô dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột áp suất trung bình (hexan:etyl axetat=1:0 đến 1:9) và sau đó bằng sắc ký cột silicagel có tính bazơ và cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất nêu ở đề mục (132mg) dưới dạng chất rắn vô định hình không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,68-2,77 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,09 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,85 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 62

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl

este của axit N-benzylcacbamic

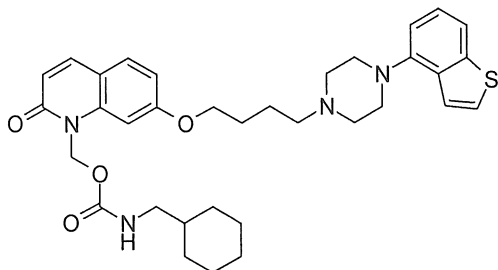


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (4H, m), 3,11-3,24 (4H, m), 4,07 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,41 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,26 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,37 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,0\text{Hz}$), 7,15 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,23-7,34 (6H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,43 (1H, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 63

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-xyclohexylmethylcacbamic

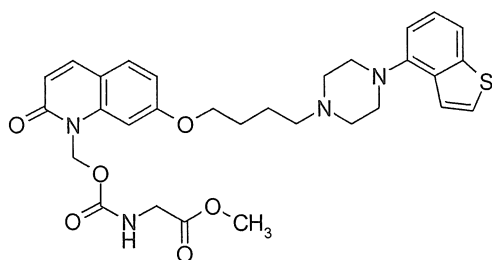


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,83-0,97 (2H, m), 1,02-1,28 (3H, m), 1,36-1,50 (1H, m), 1,54-1,84 (7H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,81 (4H, m), 3,05 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 3,13-3,27 (4H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,90 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,16 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 64

Tổng hợp methyl este của axit {7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetoxycarbonylamino}axetic

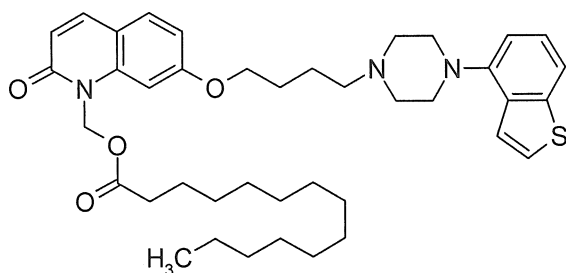


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,84 (2H, m), 1,86-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,81 (4H, m), 3,12-3,27 (4H, m), 3,74 (3H, s), 4,00 (2H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,34-5,44 (1H, m), 6,36 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,09 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,25-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 65

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetradecanoic

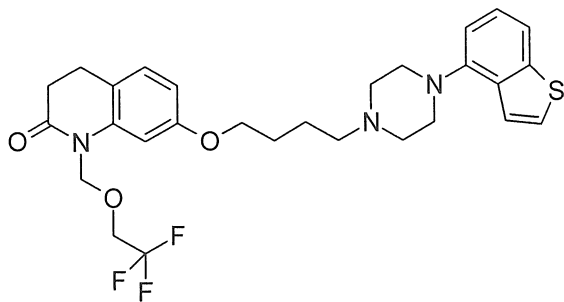


Theo cách giống như ở ví dụ 61, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H), 1,18-1,33 (m, 20H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,84-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 66

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-(2,2,2-trifloetoxymethyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on

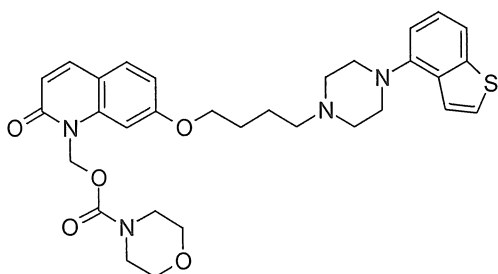


Hoà tan 2,2,2-trifloetanol (0,10ml) trong THF khan (3ml) dưới khí quyển nitơ và thêm natri hydrua (khoảng 55% dầu) (60mg) dưới đá lạnh. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút trong khí quyển nitơ. Dung dịch thu được được làm lạnh bằng nước đá một lần nữa và thêm dung dịch (3ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic (0,25g) thu được ở ví dụ 5 trong THF khan trong khí quyển nitơ bằng cách sử dụng ống thông. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ trong khí quyển nitơ. Thêm nước đá vào hỗn hợp phản ứng để làm dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô bằng cách lọc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (90mg) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,93 (4H, m), 2,47-2,56 (2H, m), 2,64-2,76 (6H, m), 2,80-2,87 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,93-4,14 (4H, m), 5,42 (2H, s), 6,61 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,28 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 67

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit morpholin-4-carboxylic



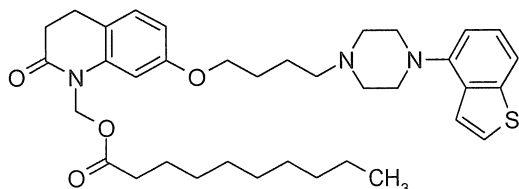
Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,87-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,16-3,34 (4H, m), 3,37-3,73 (8H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 6,37 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,09 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 7,24-

7,30 (1H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,45 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 68

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit decanoic

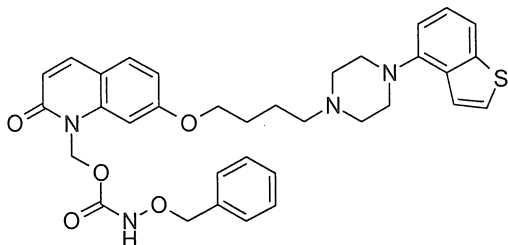


Theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H), 1,20-1,34 (m, 12H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,2, 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 69

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl benzyloxycacamat

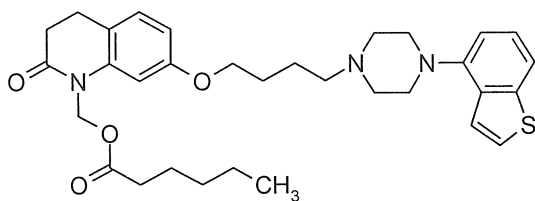


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67-1,79 (2H, m), 1,81-1,92 (2H, m), 2,49 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,60-2,74 (4H, m), 3,07-3,21 (4H, m), 4,05 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,85 (2H, s), 6,37 (2H, s), 6,46 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,80-6,88 (2H, m), 7,03 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,23-7,45 (9H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 8,11 (1H, s).

Ví dụ 70

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit hexanoic

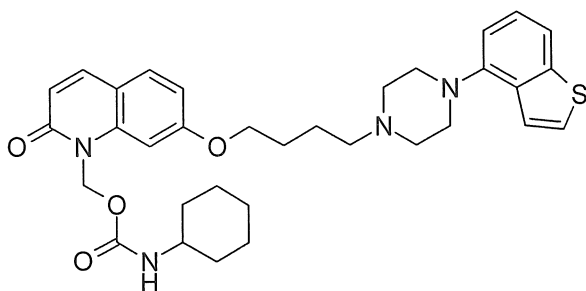


Theo cách giống như ở ví dụ 11, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,26-1,34 (m, 4H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,53 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,2$, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 71

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-xyclohexylcacbamic

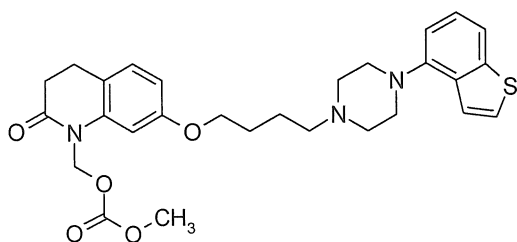


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,02-1,22 (3H, m), 1,24-1,41 (2H, m), 1,52-1,97 (9H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,82 (4H, m), 3,11-3,28 (4H, m), 3,45-3,59 (1H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,83 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 6,31 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,14 (1H, brs), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,45 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,60 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 72

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este methyl este của axit cacbonic

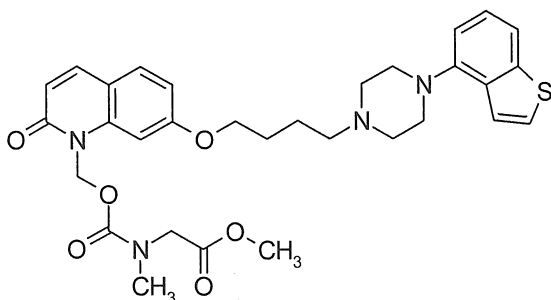


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,14-3,24 (4H, br), 3,83 (3H, s), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 5,95 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,4, 8,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,2$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 73

Tổng hợp methyl este của axit ($\{7\text{-}[4\text{-}(4\text{-benzo}[b]\text{thiophen-4-ylpiperazin-1-yl})\text{butoxy}]\text{-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetoxycarbonyl}\}$ metylamino)axetic

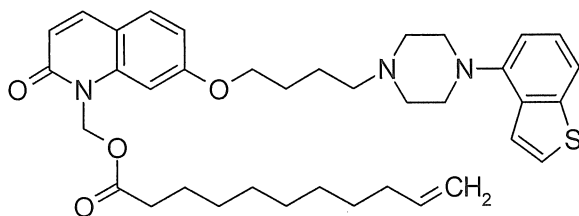


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,83 (2H, m), 1,85-1,97 (2H, m), 2,50-2,60 (2H, m), 2,66-2,81 (4H, m), {2,92 (s), 3,02(s) tổng 3H (1:1)}, 3,14-3,27 (4H, m), {3,53 (s), 3,74 (s) tổng 3H (1:1)}, 3,91 (1H, s), 4,06 (1H, s), 4,07-4,17 (2H, m), 6,33 (1H, s), 6,38 (1H, s), {6,50 (d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,52 (d, $J=9,5\text{Hz}$ tổng 1H (1:1)}, 6,80-6,86 (1H, m), {6,88 (brs), 6,90 (brs) tổng 1H (1:1)}, {6,98 (d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,06 (d, $J=2,0\text{Hz}$) tổng 1H (1:1)}, 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), {7,61 (d, $J=9,5\text{Hz}$), 7,63 (d, $J=9,0\text{Hz}$) tổng 1H (1:1)}

Ví dụ 74

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit undec-10-enoic



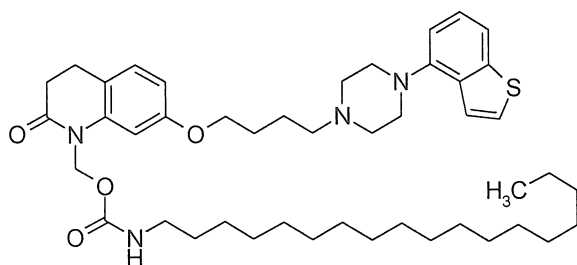
Theo cách giống như ở ví dụ 61, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,19-1,38 (m, 10H), 1,58-1,67 (m, 2H), 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,15-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 4,88-4,94 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,73-5,85 (m, 1H),

6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,87-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 75

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-octadexylcacbamic

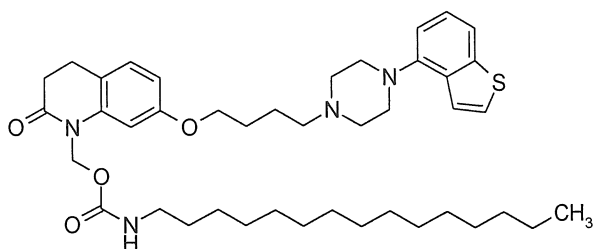


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,16-1,35 (30H, m), 1,42-1,54 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,12-3,27 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,79 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}, 8,0\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 76

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-pentadexylcacbamic

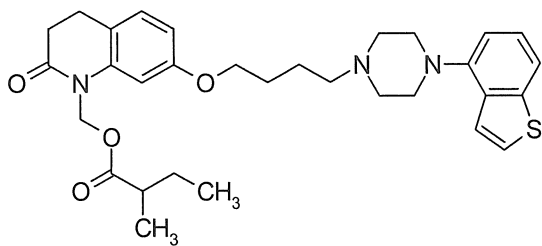


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,16-1,35 (24H, m), 1,43-1,53 (2H, m), 1,69-1,80 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,14-3,25 (6H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,80 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}, 8,0\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}, J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 77

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-metylbutyric

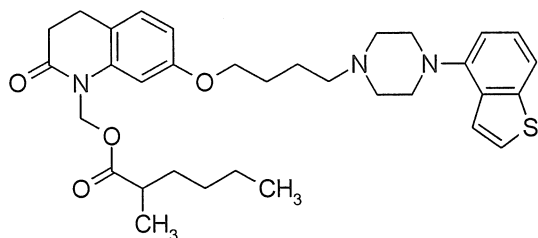


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,91 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42-1,55 (m, 1H), 1,64-1,92 (m, 5H), 2,43 (m, 1H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 78

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-methylhexanoic

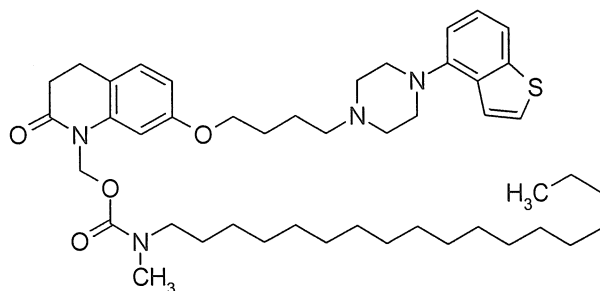


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,23-1,32 (m, 4H), 1,36-1,48 (m, 1H), 1,58-1,79 (m, 3H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,43-2,56 (m, 3H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 79

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-metyl-N-octadexylcacbamic



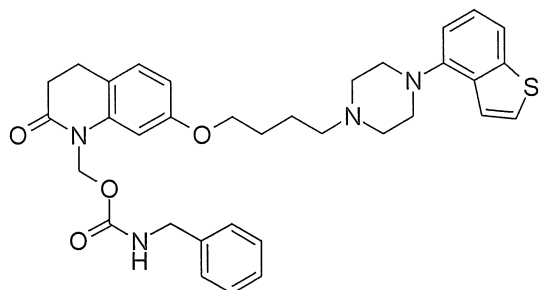
Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,10-1,34 (30H, m), 1,38-1,57 (2H, m), 1,68-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,79 (6H, m), 2,81-2,95 (5H, m), 3,13-3,31 (6H, m), 3,99

(2H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 5,93 (2H, s), 6,59 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,36-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 80

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-benzylcacbamic

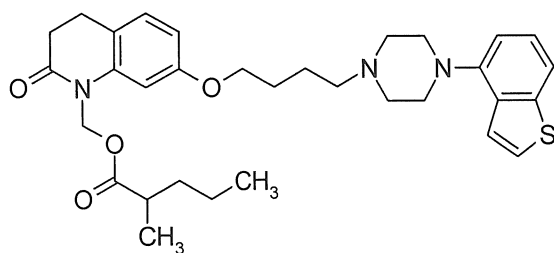


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,89 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 3,13-3,25 (4H, m), 3,98 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,40 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,10-5,18 (1H, m), 5,97 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,80 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,23-7,35 (6H, m), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 81

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-methylpentanoic

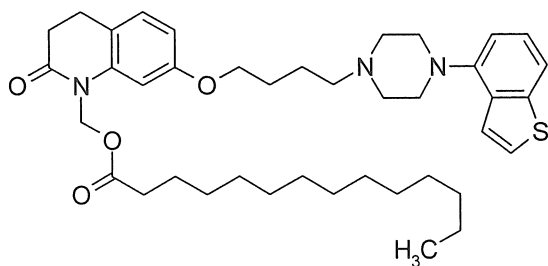


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 7,2\text{ Hz}$, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H), 1,28-1,46 (m, 3H), 1,61-1,68 (m, 1H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,45-2,56 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,25 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2\text{ Hz}$, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,6\text{ Hz}$, 1H), 7,04-7,10 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8\text{ Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 5,5\text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 82

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetradecanoic

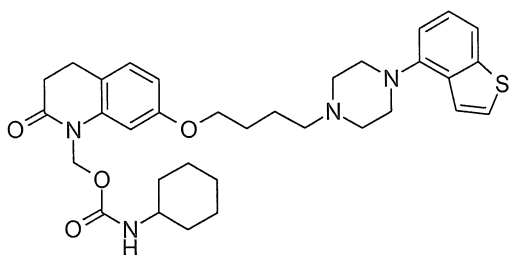


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,20-1,33 (m, 20H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,69-1,79 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,2$, 8,1 Hz, 1H), 6,62 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 83

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-xyclohexylcacbamic

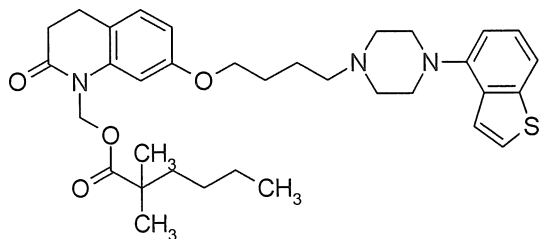


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,05-1,21 (4H, m), 1,25-1,43 (2H, m), 1,63-1,93 (8H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,14-3,26 (4H, m), 3,46-3,58 (1H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,71 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 5,91 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 6,79 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,90 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=7,5\text{Hz}$), 7,05 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 84

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2,2-dimethylhexanoic

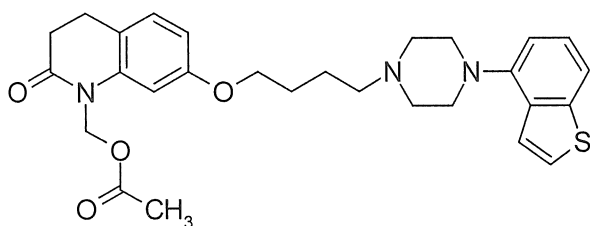


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,84 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,14-1,29 (m, 4H), 1,17 (s, 6H), 1,47-1,54 (m, 2H), 1,68-1,78 (m, 2H), 1,79-1,89 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,76 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,15-3,23 (m, 4H), 3,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$ Hz, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 85

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit axetic

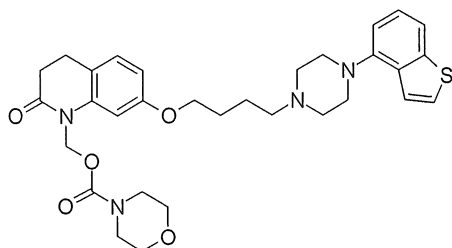


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,53 (t, $J = 7,3$ Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 86

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit morpholin-4-carboxylic

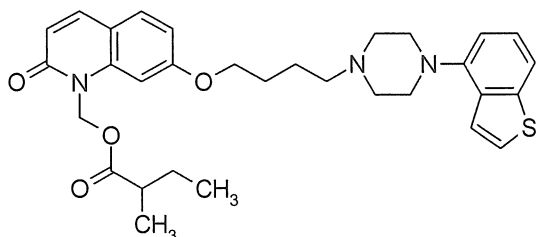


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,78 (6H, m), 2,83-2,90 (2H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,38-3,55 (4H, m), 3,56-3,74 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 5,94 (2H, s), 6,60 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,74 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,07 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, dd, $J=0,5\text{Hz}$, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 87

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-metylbutyric

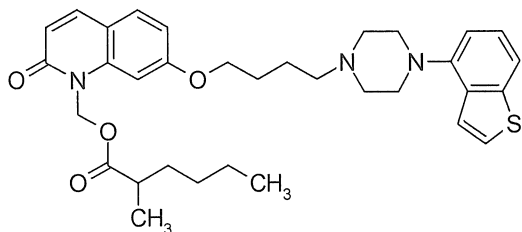


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,42-1,54 (m, 1H), 1,60-1,81 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,44 (dt, $J = 7,0, 7,0$ Hz, 1H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 88

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-metylhexanoic

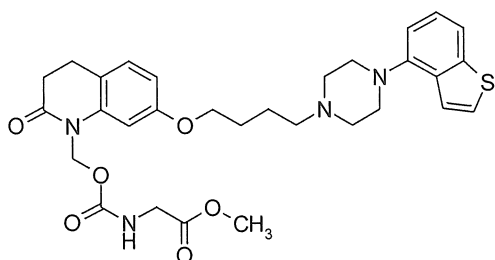


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,81 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,18-1,29 (m, 4H), 1,35-1,47 (m, 1H), 1,59-1,81 (m, 3H), 1,85-1,94 (m, 2H), 2,44-2,58 (m, 3H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 89

Tổng hợp methyl este của axit {7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetoxycarbonylamino}axetic

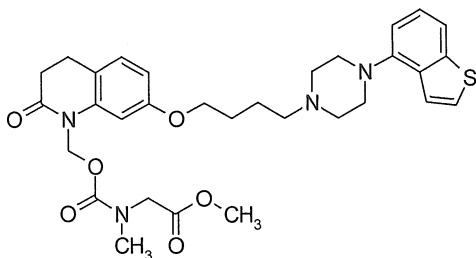


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,75 (3H, s), 3,97-4,05 (4H, m), 4,34 (1H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 5,95 (2H, s), 6,60 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 90

Tổng hợp methyl este của axit ({7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetoxycarbonyl}metylamino)axetic

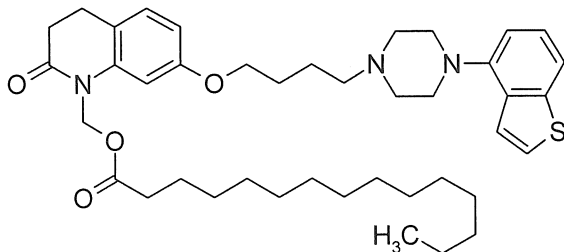


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,70-1,79 (2H, m), 1,81-1,91 (2H, m), 2,49-2,57 (2H, m), 2,63-2,78 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), {3,64 (s), 3,75 (s) tổng 3H (1:1)}, 3,14-3,25 (4H, m), {3,64 (s), 3,75 (s) tổng 3H (1:1)}, 3,93 (s, 1H), 3,97-4,04 (2H, m), 4,06 (1H, s), 5,91 (1H, s), 5,96 (1H, s), 6,56-6,63 (1H, m), {6,68 (d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,77 (d, $J=2,0\text{Hz}$) tổng 1H (1:1)}, 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,31 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 91

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pentadecanoic



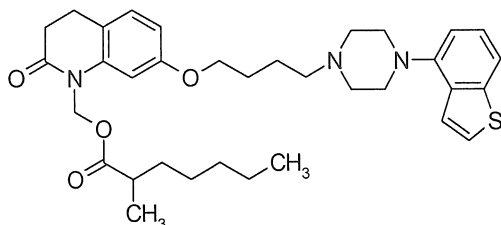
Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H), 1,17-1,35 (m, 22H), 1,55-1,68 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,59 (dd, $J = 2,3, 8,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,62 (d, $J = 2,3 \text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J =$

7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H)

Ví dụ 92

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-metylheptanoic

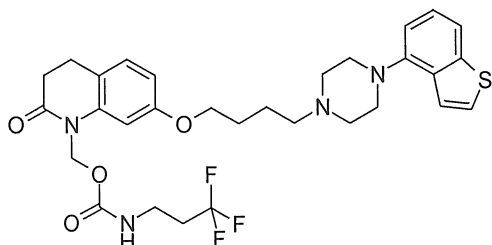


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,85 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19-1,34 (m, 6H), 1,34-1,47 (m, 1H), 1,60-1,79 (m, 3H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,42-2,56 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,12-3,26 (m, 4H), 3,97 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 7,8, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H).

Ví dụ 93

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-(3,3,3-triflopropyl)cacbamic

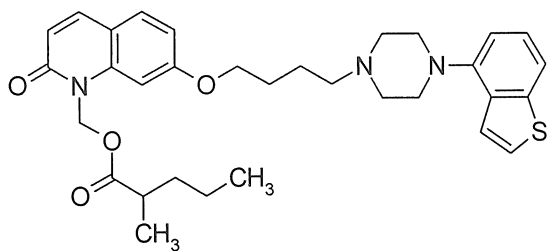


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,29-2,43 (2H, m), 2,52 (2H, t, J=7,5Hz), 2,61-2,77 (6H, m), 2,79-2,89 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,46 (2H, dt, J=6,5Hz, J=6,5Hz), 3,99 (2H, t, J=6,0Hz), 5,20 (1H, t, J=6,0Hz), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,74 (1H, d, J=2,0Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,05 (1H, d, J=8,5Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, J=5,5Hz), 7,41 (1H, d, J=5,5Hz), 7,54 (1H, d, J=8,0Hz).

Ví dụ 94

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-metylpentanoic

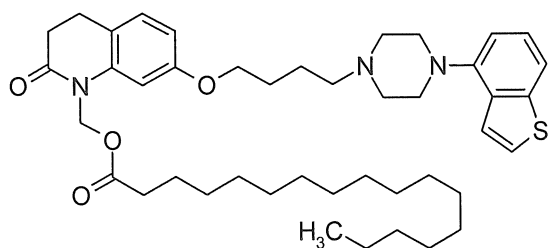


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,23-1,45 (m, 3H), 1,59-1,82 (m, 3H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 3H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,4$ Hz, 1H), 6,82-6,87 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 95

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit heptadecanoic

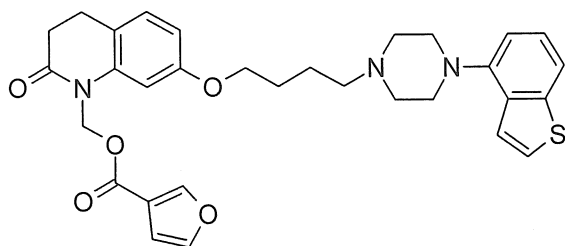


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,16-1,35 (m, 26H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 96

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit furan-3-carboxylic

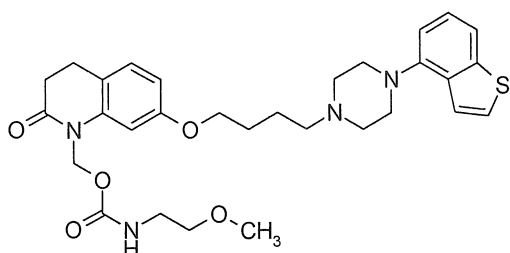


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,77 (m, 2H), 1,78-1,88 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,63-2,75 (m, 6H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,12-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,09 (brs, 2H), 6,60 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,87-6,91 (m, 1H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H).

Ví dụ 97

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-(2-metoxyletyl)cacbamic

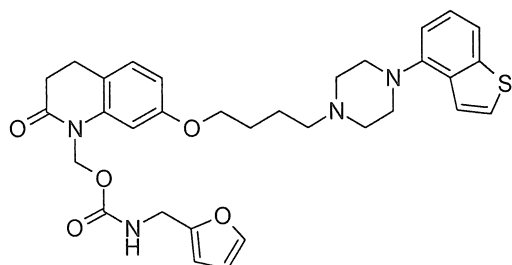


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,91 (4H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,78 (6H, m), 2,81-2,91 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,33 (3H, s), 3,35-3,48 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,12-5,21 (1H, m), 5,92 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 6,78 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 98

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-furan-2-yl-N-metylcacbamic



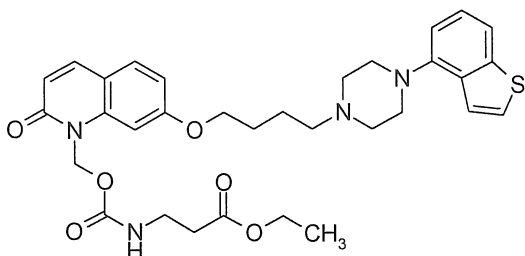
Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 5 và theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,90 (4H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,62-2,77 (6H, m), 2,81-2,90 (2H,

m), 3,12-3,27 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,39 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 5,11-5,19 (1H, m), 5,95 (2H, s), 6,23 (1H, brs), 6,30 (1H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 6,77 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,34 (1H, brs), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 99

Tổng hợp etyl este của axit 3-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetoxycarbonylamino}-propionic

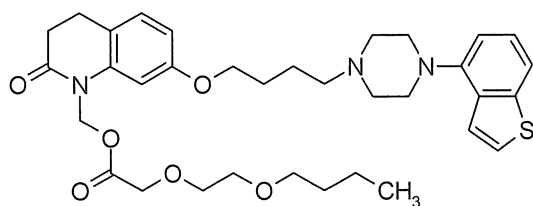


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,23 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,73-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,49-2,59 (4H, m), 2,66-2,80 (4H, m), 3,15-3,27 (4H, m), 3,45-3,53 (2H, m), 4,07-4,15 (4H, m), 5,36-5,43 (1H, m), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,11 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 100

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (2-butoxyetoxy)axetic

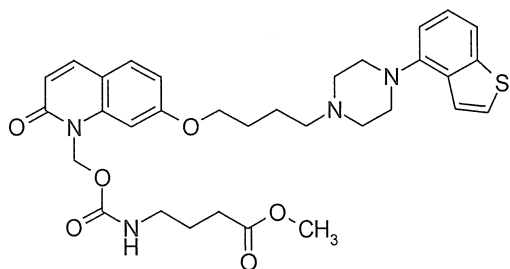


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,90 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 3H), 1,29-1,40 (m, 2H), 1,50-1,59 (m, 2H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,53 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,45 (t, $J = 7,7 \text{ Hz}$, 2H), 3,58-3,63 (m, 2H), 3,71-3,76 (m, 2H), 3,98 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 4,22 (s, 2H), 5,99 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,44 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 101

Tổng hợp methyl este của axit 4-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetoxycarbonylamino}butyric

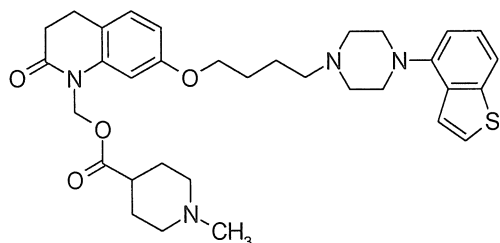


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic được tổng hợp theo cách giống như ở ví dụ 7 và theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,95 (6H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,116-3,31 (6H, m), 3,64 (3H, s), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 5,06 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12 (1H, d, $J=1,5\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 102

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 1-methylpiperidin-4-carboxylic

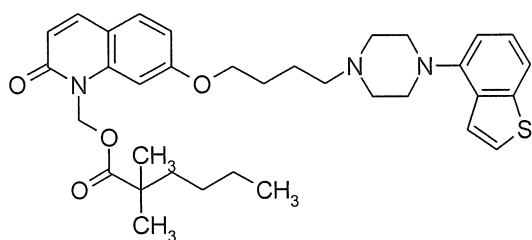


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,58-2,06 (m, 10H), 2,04 (s, 3H), 2,28-2,40 (m, 1H), 2,52 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,63-2,82 (m, 8H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,97 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 5,93 (brs, 2H), 6,56-6,62 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 103

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimethylhexanoic

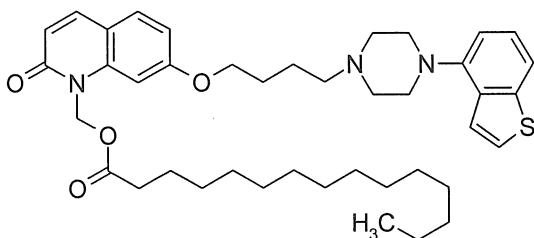


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,77 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,09-1,20 (m, 10H), 1,42-1,52 (m, 2H), 1,68-1,95 (m, 4H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,78 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,86 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,36-7,37 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 104

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit pentadecanoic

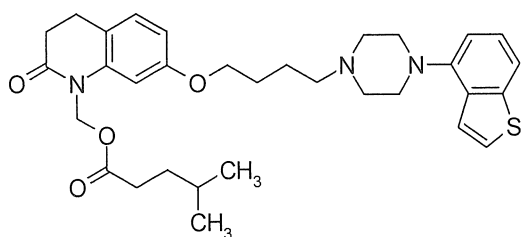


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,16-1,34 (m, 22H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,65-2,79 (m, 4H), 3,13-3,25 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2$, 8,6 Hz, 1H), 6,86-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 105

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 4-methylpentanoic

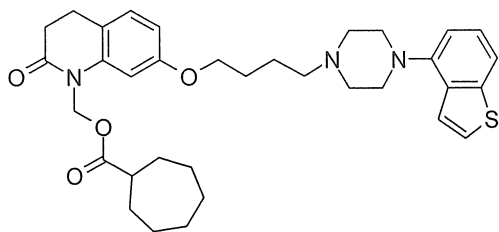


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,89 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,51-1,63 (m, 3H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8$, 7,8 Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 106

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của xycloheptancarboxylic

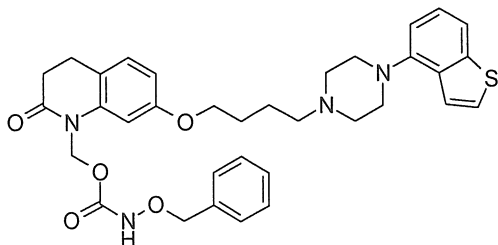


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,40-1,59 (m, 6H), 1,64-1,79 (m, 6H), 1,80-1,90 (m, 2H), 1,90-1,99 (m, 2H), 2,48-2,59 (m, 3H), 2,64-2,78 (m, 6H), 2,82-2,90 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,91 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,05-7,09 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 107

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit benzyloxycarbamic

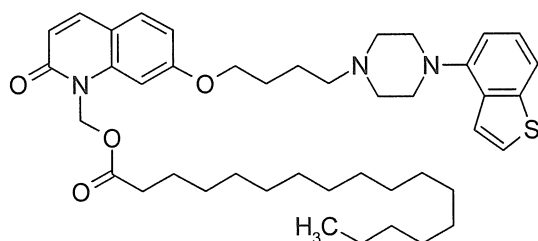


Theo cách giống như ở ví dụ 9, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67-1,89 (4H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,61-2,76 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,10-3,23 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,87 (2H, s), 6,00 (2H, s), 6,60 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,73 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,24-7,42 (8H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, brs).

Ví dụ 108

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit heptadecanoic



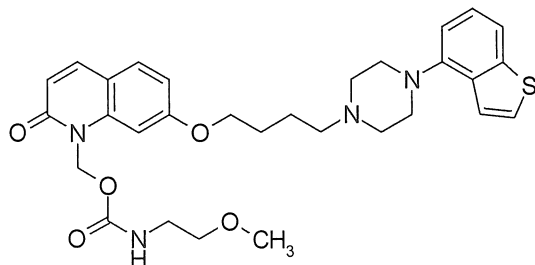
Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (t, $J = 6,9$ Hz, 3H), 1,17-1,33 (m, 26H), 1,57-1,67 (m, 2H), 1,69-1,82 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,67-2,77 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, J

= 8,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Ví dụ 109

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-(2-metoxyetyl)cacbamic

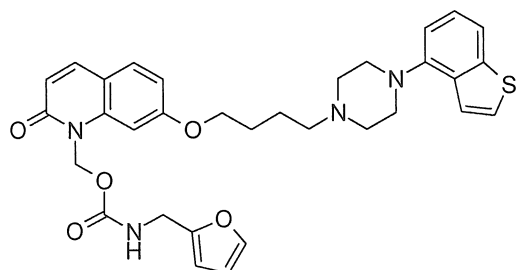


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,5Hz), 2,67-2,80 (4H, m), 3,16-3,25 (4H, m), 3,32 (3H, s), 3,36-3,47 (4H, m), 4,11 (2H, d, J=6,0Hz), 5,17-5,24 (1H, m), 6,33 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,89 (1H, d, J=7,5Hz), 7,13 (1H, d, J=2,0Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,62 (1H, d, J=9,5Hz).

Ví dụ 110

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-furan-2-yl-N-metylcacbamic

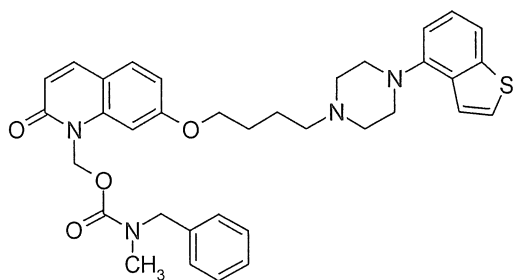


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71-1,82 (2H, m), 1,83-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J=7,5Hz), 2,65-2,80 (4H, m), 3,13-3,28 (4H, m), 4,10 (2H, t, J=6,0Hz), 4,39 (2H, d, J=6,0Hz), 5,19-5,29 (1H, m), 6,21 (1H, d, J=3,0Hz), 6,30 (1H, d, J=3,0Hz), 6,36 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5Hz), 6,83 (1H, dd, J=2,0Hz, J=8,5Hz), 6,87-6,91 (1H, m), 7,12 (1H, d, J=1,5Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,33 (1H, brs), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5Hz).

Ví dụ 111

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-benzyl-N-metylcacbamic

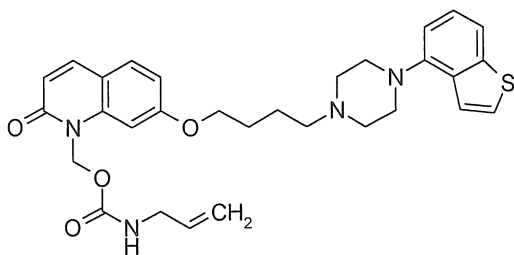


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,82-1,92 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 2,64-2,76 (4H, m), {2,80 (s), 2,93 (s) tổng 3H (1:1)}, 3,13-3,25 (4H, m), 4,02 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,08 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,37 (1H, s), 4,52 (1H, s), 6,41 (1H, s), 6,43 (1H, s), 6,52 (1H, dd, $J=8,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,80-6,91 (2H, m), {6,99-7,09 (m), 7,14-7,19 (m) tổng 3H (1:1)}, 7,21-7,35 (4H, m), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, dd, $J=9,0\text{Hz}$, $J=9,0\text{Hz}$).

Ví dụ 112

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-allylcacbamic

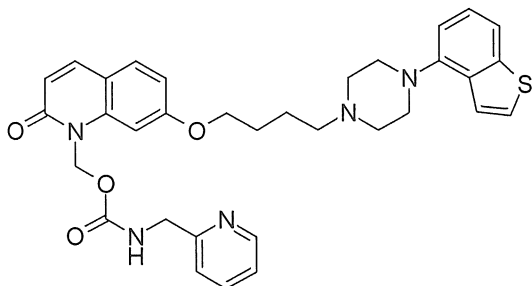


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,73-1,83 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,80 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,84 (2H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,91-5,01 (1H, m), 5,08-5,24 (2H, m), 5,77-5,90 (1H, m), 6,35 (2H, s), 6,51 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,14 (1H, brs), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 113

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-pyridin-2-yl-N-metylcacbamic

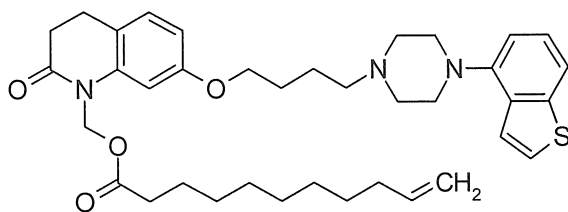


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,81 (2H, m), 1,83-1,93 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,80 (4H, m), 3,12-3,25 (4H, m), 4,08 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,53 (2H, d, $J=5,0\text{Hz}$), 6,01 (1H, t, $J=5,0\text{Hz}$), 6,38 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,03-7,19 (2H, m), 7,21-7,30 (2H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,59-7,67 (2H, m), 8,40-8,57 (1H, m).

Ví dụ 114

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit undec-10-enoic

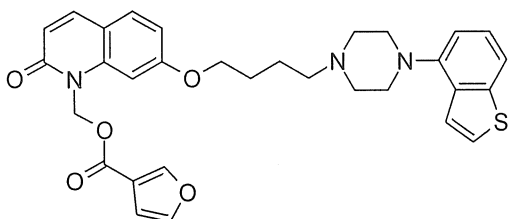


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,21-1,40 (m, 10H), 1,54-1,68 (m, 2H), 1,68-1,79 (m, 2H), 1,79-1,90 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,36 (t, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,52 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,76 (m, 6H), 2,83-2,96 (m, 2H), 3,14-3,23 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,3 \text{ Hz}$, 2H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,94-5,02 (m, 1H), 5,73-5,86 (m, 1H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,07 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,36-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 7,9 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 115

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit furan-3-carboxylic



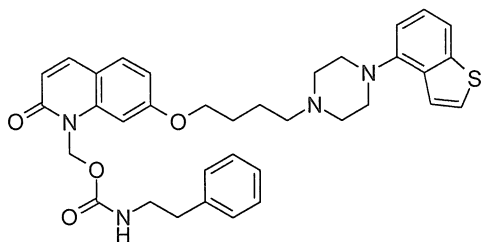
Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,67-1,81 (m, 2H), 1,81-1,97 (m, 2H), 2,52 (dd, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,62-2,78 (m, 4H), 3,11-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,51 (brs, 2H), 6,54 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,74-6,77 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,96 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 3H), 7,46 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 8,01-8,04 (m, 1H).

Ví dụ 116

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl

este của axit N-phenylcactic

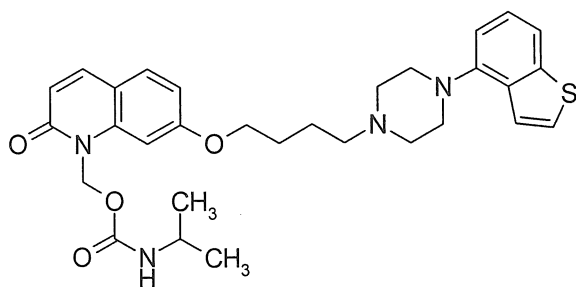


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71-1,82 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (4H, m), 2,81 (2H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 3,13-3,26 (4H, m), 3,44-3,52 (2H, m), 4,11 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,90 (1H, t, $J=5,5\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,12-7,34 (7H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 117

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-isopropyl-cactic

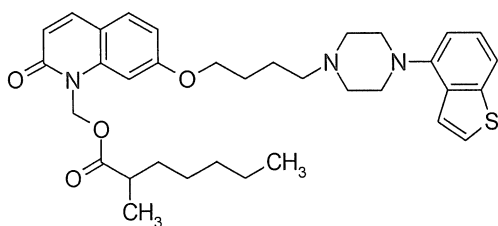


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,15 (6H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,66-2,78 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 3,78-3,90 (1H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,93 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 6,29 (2H, s), 6,48 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,88 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,13 (1H, brs), 7,26 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 7,35-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,57 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 118

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 2-metylheptanoic



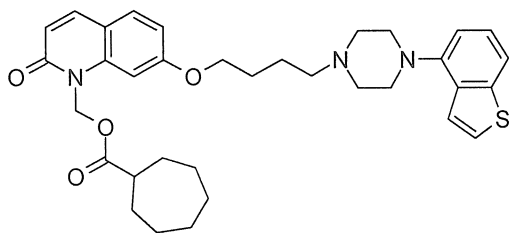
Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,81 (d, $J = 6,8 \text{ Hz}$, 3H), 1,15 (d, $J = 7,0 \text{ Hz}$, 3H), 1,17-1,30 (m, 6H), 1,35-

1,46 (m, 1H), 1,58-1,71 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 2H), 1,82-1,98 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 3H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 4,07 (d, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,35 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,5$ Hz, 1H), 6,85-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 119

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xycloheptancarboxylic

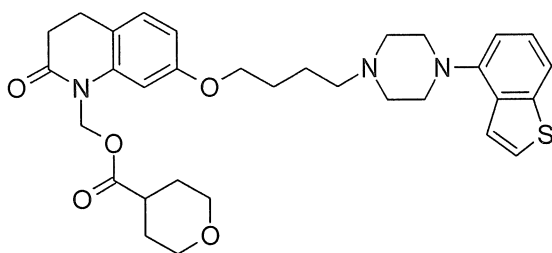


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,37-1,58 (m, 6H), 1,62-1,81 (m, 6H), 1,84-1,97 (m, 4H), 2,50-2,58 (m, 3H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,15-3,25 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,82-6,86 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 8,0, 8,0$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 120

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetrahydropyran-4-carboxylic

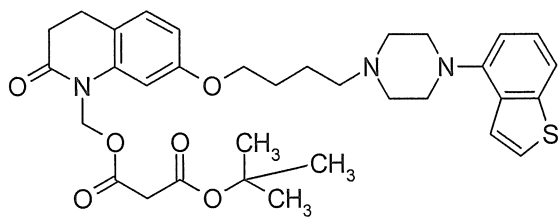


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,90 (m, 8H), 2,52 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,65-2,77 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,37-3,45 (m, 2H), 3,90-4,01 (m, 4H), 5,94 (brs, 2H), 6,57 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 6,60 (d, $J = 2,2, 8,2$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 121

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este tert-butyl este của axit malonic

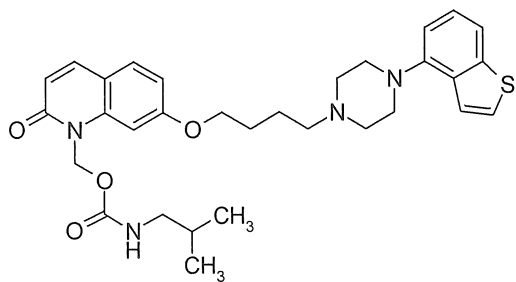


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,44 (s, 9H), 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,89 (m, 2H), 2,52 (d, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,64-2,79 (m, 6H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 4,01 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,96 (brs, 2H), 6,00 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,67 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,90 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 7,25-7,30 (m, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H).

Ví dụ 122

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-isobutylcacbamic

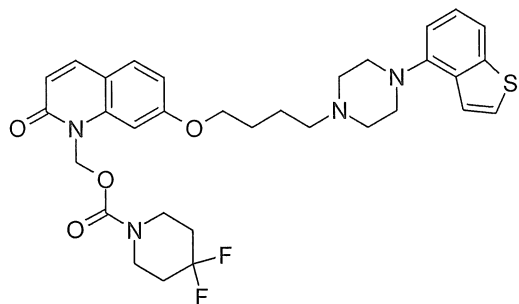


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,86-0,93 (6H, m), 1,69-1,82 (3H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,78 (4H, m), 3,03 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 3,13-3,25 (4H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 5,09 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,32 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,82 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,13 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 123

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 4,4-difloperidin-1-carboxylic

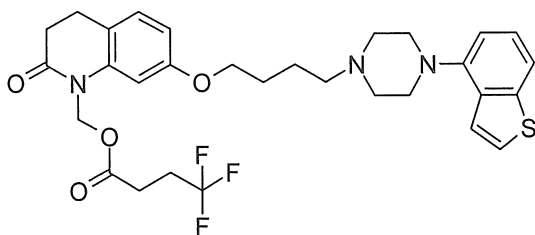


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-2,07 (8H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,78 (4H, m), 3,13-3,25 (4H, m), 3,48-3,71 (4H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,85 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,27 (1H, dd, $J=8,0\text{Hz}$, $J=8,0\text{Hz}$), 7,39 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,41 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,45 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 124

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 4,4,4-triflobutyric

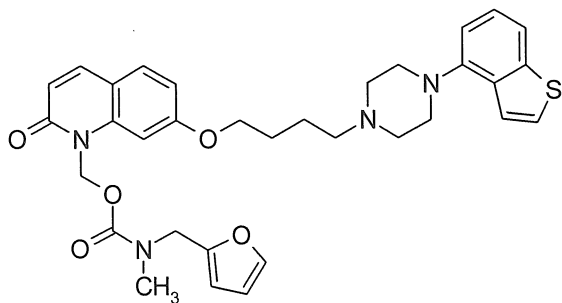


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (m, 2H), 1,80-1,90 (m, 2H), 2,43-2,57 (m, 4H), 2,62-2,77 (m, 8H), 2,83-2,90 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 4H), 3,99 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 5,95 (brs, 2H), 6,57-6,63 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,08 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,55 (d, $J = 8,1 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 125

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-furan-2-ylmetyl-N-metylcacbamic

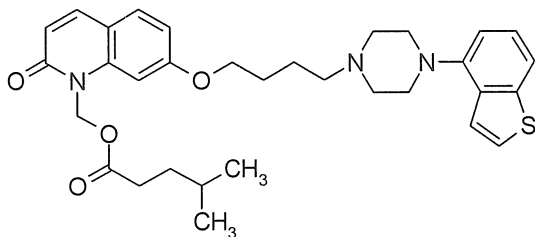


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,82 (2H, m), 1,84-1,94 (2H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,78 (4H, m), {2,84 (s), 2,97 (s) tổng 3H (1:1)}, 3,13-3,26 (4H, m), 4,05 (1H, d, $J=6,0\text{Hz}$), 4,10 (1H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,31 (1H, s), 4,49 (1H, s), {6,02 (d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,24 (d, $J=2,5\text{Hz}$) tổng 1H (1:1)}, {6,17 (brs), 6,32 (brs) tổng 1H (1:1)}, 6,39 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), {7,02 (brs), 7,12 (brs) tổng 1H (1:1)}, {7,19 (brs), 7,36 (brs) tổng 1H (1:1)}, 7,24-7,31 (1H, m), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 126

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 4-methylpentanoic

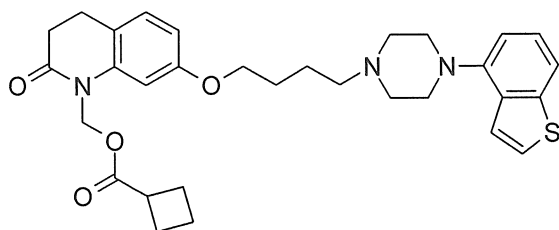


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H), 1,50-1,62 (m, 3H), 1,70-1,82 (m, 2H), 1,86-1,95 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 2H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,66-2,79 (m, 4H), 3,14-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,33 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,45 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 127

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclobutancarboxylic

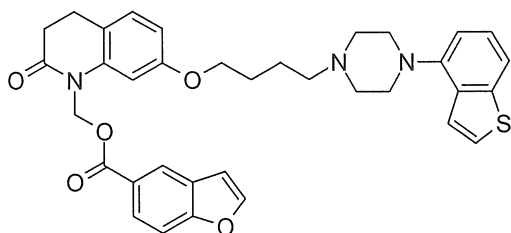


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,79 (m, 2H), 1,80-2,03 (m, 4H), 2,15-2,25 (m, 2H), 2,25-2,37 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,64-2,77 (m, 6H), 2,83-2,89 (m, 2H), 3,13-3,24 (m, 5H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 5,92 (brs, 2H), 6,57-6,62 (m, 2H), 6,90 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,07 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H).

Ví dụ 128

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit benzofuran-5-carboxylic

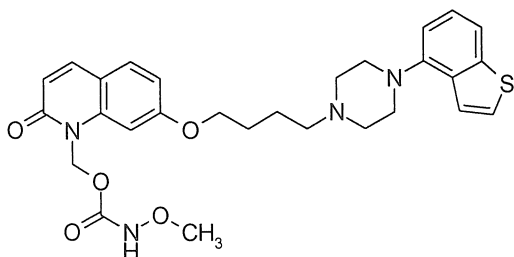


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,62-1,74 (m, 2H), 1,75-1,86 (m, 2H), 2,46 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,58-2,71 (m, 4H), 2,71-2,79 (m, 2H), 2,82-2,93 (m, 2H), 3,07-3,20 (m, 4H), 3,96 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,19 (brs, 2H), 6,61 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 6,77 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,79-6,83 (m, 1H), 6,85-6,90 (m, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,36-7,41 (m, 2H), 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 2,2$ Hz, 1H), 8,03 (dd, $J = 1,7, 8,7$ Hz, 1H), 8,36 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Ví dụ 129

Tổng hợp (7-{4-[4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-2H-quinolin-1-yl)metyl của axit N-metoxycacbamic

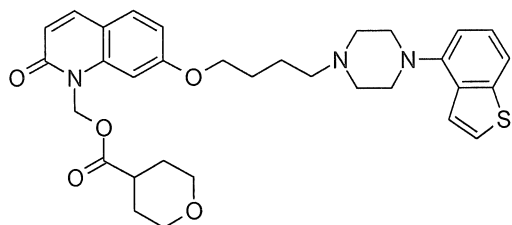


Theo cách giống như ở ví dụ 10, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,84-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,79 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), {3,51(s), 3,73 (s) tổng 3H (1:3)}, 4,07-4,17 (2H, m), {6,33 (s), 6,39 (s) tổng 2H (1:3)}, 6,48-6,53 (1H, m), 6,80-6,88 (2H, m), {7,05 (d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,13 (d, $J=2,0\text{Hz}$) tổng 1H (3:1)}, 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), {7,58 (brs), 7,83 (brs) tổng 1H (1:3)}, 7,62 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 130

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetrahydropyran-4-carboxylic

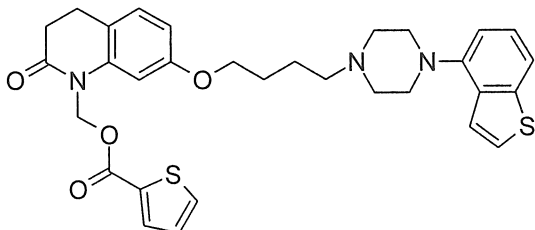


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,71-1,95 (m, 8H), 2,54 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,34-3,43 (m, 2H), 3,93 (dt, $J = 3,6, 7,6$ Hz, 2H), 4,08 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,35 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,81-6,87 (m, 2H), 6,87-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,39 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,42 (d, $J = 5,5$ Hz, 1H), 7,46 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 131

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este thiophen-2-carboxylic

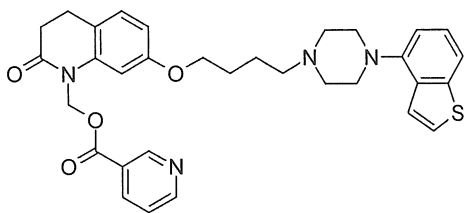


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,76 (m, 2H), 1,77-1,89 (m, 2H), 2,50 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,62-2,76 (m, 6H), 2,85-2,92 (m, 2H), 3,10-3,23 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,14 (brs, 2H), 6,61 (dd, $J = 2,3, 8,2$ Hz, 1H), 6,75 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,86-6,91 (m, 1H), 7,05-7,11 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,53-7,58 (m, 2H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 3,8$ Hz, 1H).

Ví dụ 132

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit nicotinic

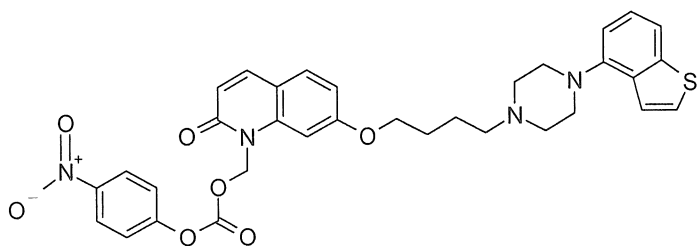


Theo cách giống như ở ví dụ 48, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,64-1,76 (m, 2H), 1,77-1,88 (m, 2H), 2,49 (t, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,61-2,78 (m, 6H), 2,87-2,94 (m, 2H), 3,10-3,24 (m, 4H), 3,98 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H), 6,19 (brs, 2H), 6,62 (dd, $J = 2,3, 8,3$ Hz, 1H), 6,72 (d, $J = 2,3$ Hz, 1H), 6,88 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8$ Hz, 1H), 7,35-7,42 (m, 3H), 7,55 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 8,30 (ddd, $J = 2,0, 2,0, 8,0$ Hz, 1H), 8,77 (dd, $J = 1,7$ Hz, 4,9 Hz, 1H), 9,21-9,25 (m, 1H).

Ví dụ 133

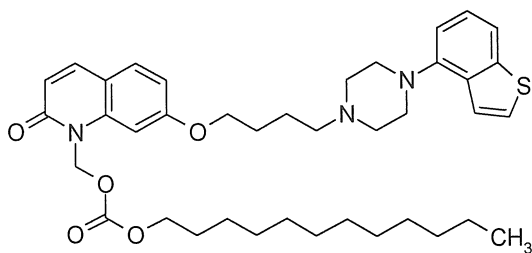
Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este 4-nitrophenyl este của axit cacbonic



Tạo huyền phù 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on (2,0g) trong THF khan (40ml) dưới khí quyển nitơ và thêm natri hydrua (khoảng 55% dầu) (0,22g) vào. Hỗn hợp được hồi lưu trong 30 phút dưới khí quyển nitơ. Dung dịch thu được làm lạnh đến -70°C và dung dịch (20ml) chứa clometyl-4-nitrophenyl cacbonat (1,50g) trong THF khan bằng ống thông. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng để làm dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô bằng cách lọc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được thành phần (hệ số Rf: 0,62, etyl axetat, 0,67g) dưới dạng hợp chất vô định hình màu vàng nhạt. Hợp chất thu được được sử dụng cho bước phản ứng tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Ví dụ 134

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este dodecyl este của axit cacbonic

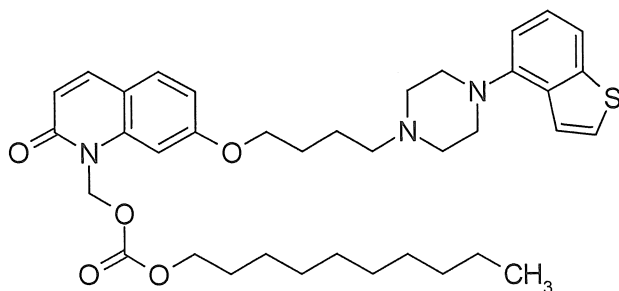


Thêm 1-dodecanol (0,10g) hoà tan trong THF khan (5ml) dưới khí quyển nitơ và natri hydrua (khoảng 55% dầu) (25mg) dưới đá lạnh và khuấy. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút dưới khí quyển nitơ và sau đó hỗn hợp được làm lạnh bằng nước đá. Thêm dung dịch (5ml) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este 4-nitrophenyl este của axit cacbonic thu được ở ví dụ 133 (0,33g) trong THF khan sử dụng ống thông vào hỗn hợp. Dưới khí quyển nitơ, hỗn hợp phản ứng được khuấy với đá lạnh trong 2 giờ và ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng để làm dừng phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat và cô bằng cách lọc. Phần cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:hexan = 1:1) để thu được hợp chất nêu ở đề mục (0,14g) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,17-1,38 (18H, m), 1,59-1,70 (2H, m), 1,73-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,69-2,78 (4H, m), 3,16-3,24 (4H, m), 4,10 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,18 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 6,35 (2H, brs), 6,50 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 6,93 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 135

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este dextyl este của axit cacbonic

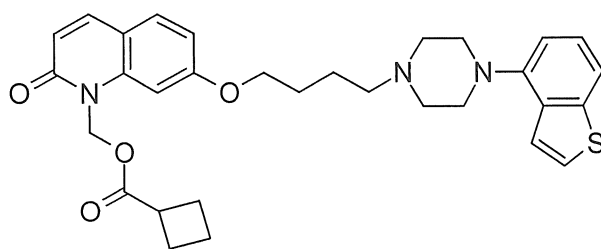


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,17-1,38 (14H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,72-1,83 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,81 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 4,07-4,13 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 6,35 (2H, brs), 6,50 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 6,93 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,44 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,61 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 136

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit xyclobutancarboxylic

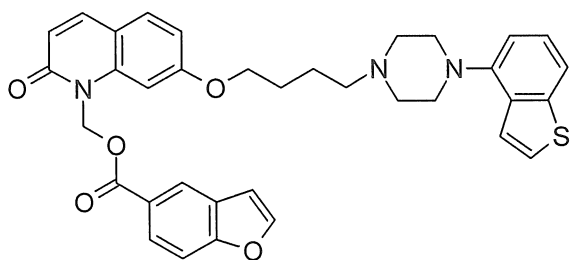


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,84 (m, 2H), 1,84-2,05 (m, 4H), 2,14-2,24 (m, 2H), 2,24-2,36 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,65-2,80 (m, 4H), 3,12-3,26 (m, 5H), 4,08 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,34 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,87 (d, $J = 2,2 \text{ Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,39 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,44 (d, $J = 8,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,62 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 137

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit benzofuran-5-carboxylic

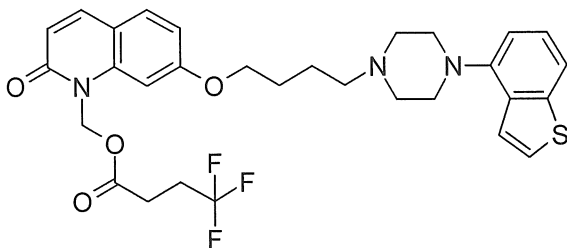


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,78 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,48 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 2,59-2,74 (m, 4H), 3,10-3,20 (m, 4H), 4,07 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,61 (brs, 2H), 6,76-6,81 (m, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6$ Hz, 1H), 6,87 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,47 (d, $J = 8,6$ Hz, 1H), 7,50 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,62-7,69 (m, 2H), 8,03 (dd, $J = 1,7, 8,7$ Hz, 1H), 8,35 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H).

Ví dụ 138

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 4,4,4-triflobutyric

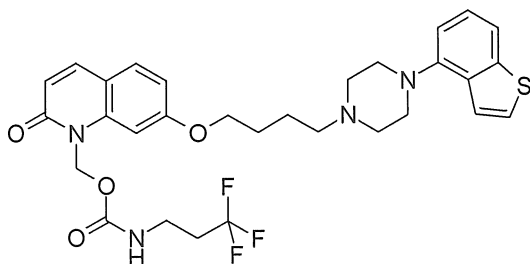


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,43-2,58 (m, 4H), 2,62-2,69 (m, 2H), 2,69-2,79 (m, 4H), 3,14-3,26 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2$ Hz, 2H), 6,36 (brs, 2H), 6,52 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 6,83-6,88 (m, 2H), 6,88-6,92 (m, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,9, 7,9$ Hz, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,46 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,55 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,64 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H).

Ví dụ 139

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-(3,3,3-triflopropyl)cacbamic

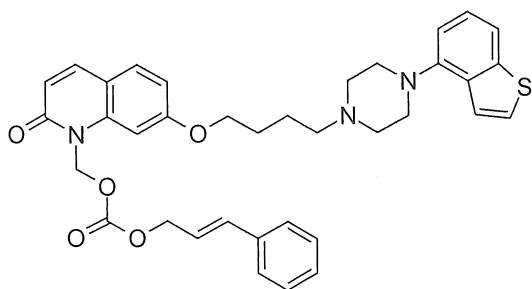


Theo cách giống như ở ví dụ 134, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,95 (4H, m), 2,30-2,44 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,65-2,82 (4H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,48 (2H, dt, $J=6,5\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$), 4,04-4,14 (2H, m), 5,32-5,39 (1H, m), 6,31 (2H, s), 6,48 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,58 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 140

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este (E)-3-phenyl-allyl este của axit cacbonic

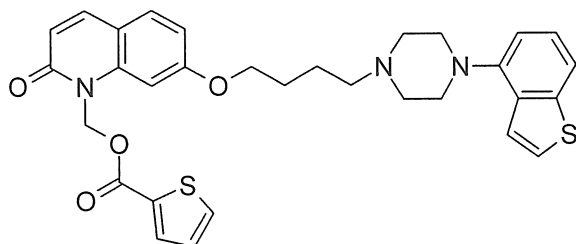


Theo cách giống như ở ví dụ 134, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,80 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,77 (4H, m), 3,12-3,24 (4H, m), 4,05-4,11 (2H, m), 4,34 (1H, dd, $J=1,0\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$), 4,83 (1H, dd, $J=1,0\text{Hz}$, $J=6,5\text{Hz}$), 6,16-6,30 (1H, m), 6,38 (2H, brs), 6,50 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=9,5\text{Hz}$), 6,57-6,70 (1H, m), 6,80-6,85 (1H, m), 6,87 (1H, brd, $J=7,5\text{Hz}$), 6,93 (1H, brs), 7,20-7,46 (9H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, dd, $J=3,5\text{Hz}$, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 141

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit thiophen-2-carboxylic

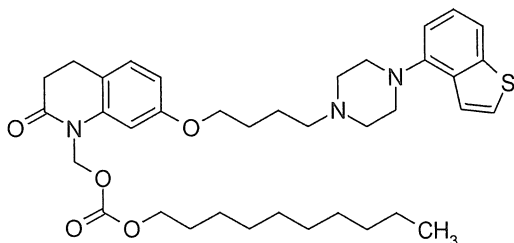


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,66-1,82 (m, 2H), 1,84-1,93 (m, 2H), 2,52 (t, $J = 7,5 \text{ Hz}$, 2H), 2,64-2,77 (m, 4H), 3,12-3,24 (m, 4H), 4,08 (t, $J = 6,2 \text{ Hz}$, 2H), 6,52-6,60 (m, 3H), 6,84 (dd, $J = 2,1, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,89 (d, $J = 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,00 (d, $J = 2,1 \text{ Hz}$, 1H), 7,07 (dd, $J = 3,8, 4,9 \text{ Hz}$, 1H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,38 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,41 (d, $J = 5,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,45 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,53-7,59 (m, 2H), 7,64 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 7,82 (dd, $J = 1,2, 3,8 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 142

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este dexyl este của axit cacbonic

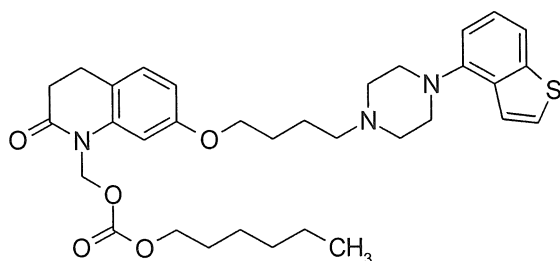


Theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0\text{Hz}$), 1,19-1,41 (14H, m), 1,62-1,80 (4H, m), 1,82-1,91 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,90 (2H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,17 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 5,94 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,69 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,25-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,40-7,43 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 143

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este hexyl este của axit cacbonic

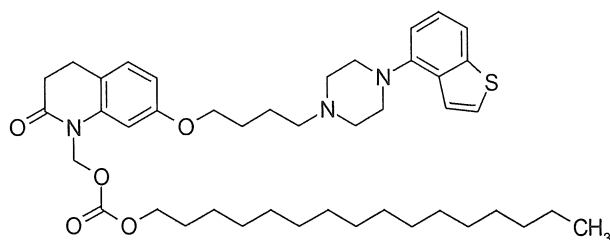


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=6,9\text{ Hz}$), 1,20-1,90 (12H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,4\text{ Hz}$), 2,60-2,80 (6H, m), 2,83-2,88 (2H, m), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J=6,2\text{ Hz}$), 4,18 (2H, t, $J=6,7\text{ Hz}$), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,4, 8,2\text{ Hz}$), 6,69 (1H, d, $J=2,3\text{ Hz}$), 6,90 (1H, d, $J=7,6\text{ Hz}$), 7,06 (1H, d, $J=8,3\text{ Hz}$), 7,20-7,30 (1H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{ Hz}$).

Ví dụ 144

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este hexadexyl este của axit cacbonic

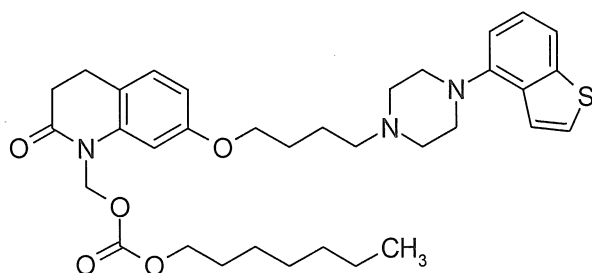


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,90 (32H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,80-2,90 (2H, m), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,3, 8,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 145

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este heptyl este của axit cacbonic

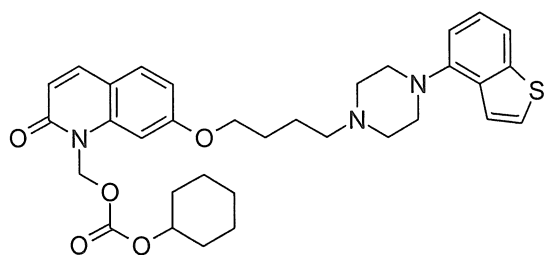


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,22-1,40 (6H, m), 1,52-1,90 (8H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,4, 8,3$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,2$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

Ví dụ 146

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este cyclohexyl este của axit cacbonic

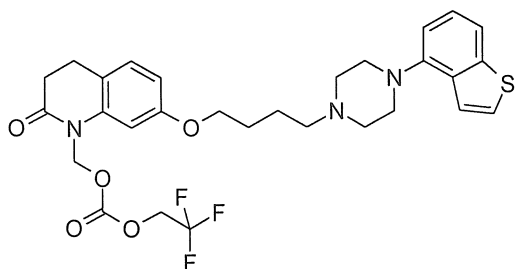


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on được tổng hợp theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) và theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17-1,28 (1H, m), 1,29-1,41 (2H, m), 1,42-1,57 (3H, m), 1,68-1,82 (4H, m), 1,84-1,98 (4H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,64-2,80 (4H, m), 3,12-3,26 (4H, m), 4,09 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,64-4,72 (1H, m), 6,34 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,83 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}, 8,5\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J=7,5\text{Hz}$), 6,92 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,23-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,59 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 147

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este 2,2,2-triflo-etyl este của axit cacbonic

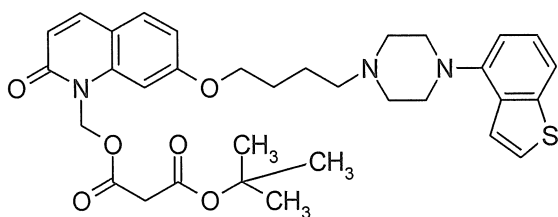


Theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,69-1,79 (2H, m), 1,81-1,90 (2H, m), 2,51 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,63-2,76 (6H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,13-3,26 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 4,55 (2H, q, $J=8,0\text{Hz}$), 6,00 (2H, s), 6,61 (1H, dd, $J=2,5\text{Hz}$, $8,0\text{Hz}$), 6,65 (1H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,86-6,91 (1H, m), 7,07 (1H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,23-7,29 (1H, m), 7,37 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,39-7,43 (1H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$).

Ví dụ 148

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este tert-butyl este của axit malonic

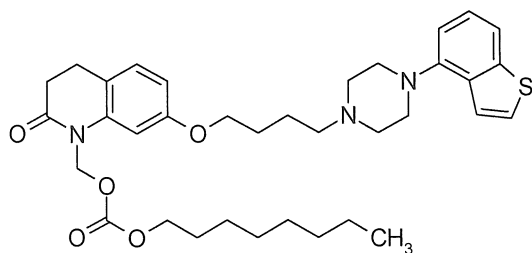


Theo cách giống như ở ví dụ 22, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,38 (s, 9H), 1,69-1,83 (m, 2H), 1,85-1,95 (m, 2H), 2,55 (t, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H), 2,67-2,79 (m, 4H), 3,14-3,25 (m, 4H), 3,35 (s, 2H), 4,13 (t, $J = 6,1 \text{ Hz}$, 2H), 6,37 (brs, 2H), 6,51 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H), 6,84 (dd, $J = 2,2, 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 6,87-6,92 (m, 2H), 7,27 (dd, $J = 7,8, 7,8 \text{ Hz}$, 1H), 7,37-7,43 (m, 2H), 7,44 (d, $J = 8,6 \text{ Hz}$, 1H), 7,55 (d, $J = 8,0 \text{ Hz}$, 1H), 7,63 (d, $J = 9,5 \text{ Hz}$, 1H).

Ví dụ 149

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este octyl este của axit cacbonic

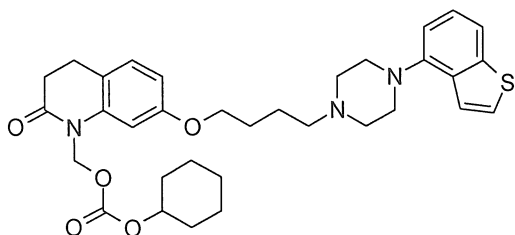


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,40 (8H, m), 1,60-1,90 (8H, m), 2,53 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,86 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,20 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,3, 8,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 150

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este xyclohexyl este của axit cacbonic

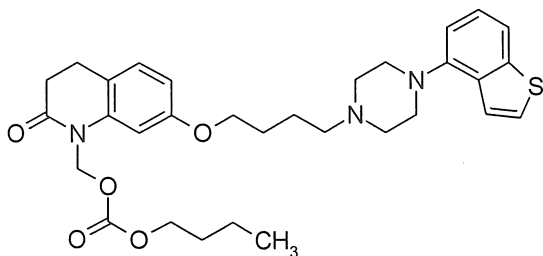


Theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,17-1,28 (1H, m), 1,29-1,41 (2H, m), 1,43-1,58 (3H, m), 1,68-1,79 (4H, m), 1,80-1,89 (2H, m), 1,90-1,99 (2H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,64-2,77 (6H, m), 2,82-2,89 (2H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,62-4,71 (1H, m), 5,94 (2H, s), 6,59 (1H, dd, $J=2,5$ Hz, 8,5Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,5$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,38 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,40-7,44 (1H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 151

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este butyl este của axit cacbonic

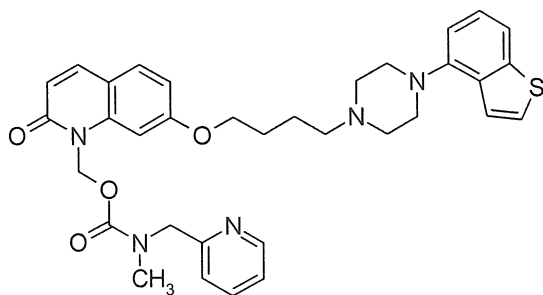


Theo cách giống như ở ví dụ 5, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,93 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,34-1,46 (2H, m), 1,60-1,90 (6H, m), 2,52 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,64-2,76 (6H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,16-3,26 (4H, br), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,19 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,94 (2H, brs), 6,59 (1H, dd, $J=2,3, 8,2$ Hz), 6,69 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

Ví dụ 152

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-metyl-N-pyridin-2-ylmethylcacbamic

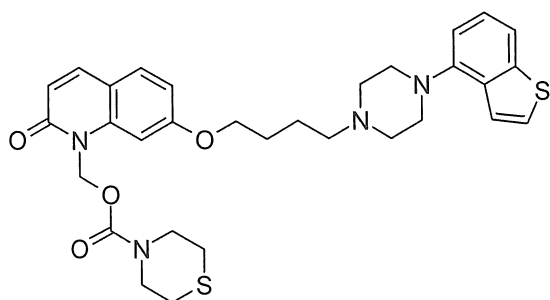


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,68-1,81 (2H, m), 1,82-1,94 (2H, m), 2,47-2,58 (2H, m), 2,64-2,78 (4H, m), {2,91 (s), 3,06 (s) tổng 3H (1:1)}, 3,13-3,25 (4H, m), 4,00-4,10 (2H, m), 4,47 (1H, s), 4,65 (1H, s), 6,37 (1H, brs), 6,43 (1H, brs), {6,48 (d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,53 (d, $J=9,5\text{Hz}$) tổng 1H (1:1)}, 6,78-6,97 (2H, m), 6,99-7,05 (1H, m), 7,13-7,21 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,36-7,47 (3H, m), 7,52-7,68 (3H, m), {8,38 (d, $J=4,5\text{Hz}$), 8,54 (d, $J=4,5\text{Hz}$) tổng 1H (1:1)}.

Ví dụ 153

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit thiomorpholin-4-carboxylic

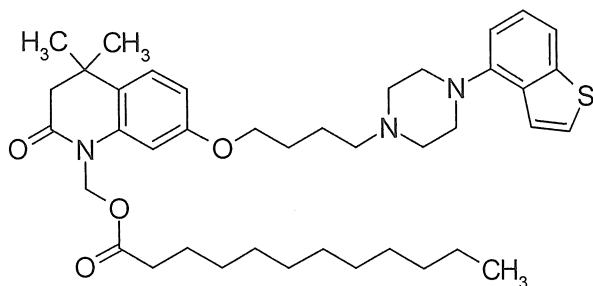


Theo cách giống như ở ví dụ 14, thu được hợp chất nêu ở đề mục.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,72-1,82 (2H, m), 1,86-1,95 (2H, m), 2,45-2,52 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5\text{Hz}$), 2,58-2,64 (2H, m), 2,68-2,79 (4H, m), 3,15-3,26 (4H, m), 3,63-3,72 (2H, m), 3,73-3,83 (2H, m), 4,10 (2H, d, $J=6,5\text{Hz}$), 6,36 (2H, s), 6,52 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 6,84 (1H, dd, $J=2,0\text{Hz}$, $J=8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1H, m), 7,06 (1H, d, $J=2,0\text{Hz}$), 7,24-7,30 (1H, m), 7,37-7,47 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 7,63 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$).

Ví dụ 154

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit dodecanoic

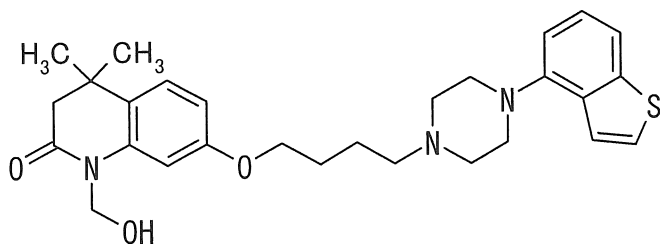


Sử dụng 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on thu được ở ví dụ tham khảo 18, hợp chất nêu ở đề mục được tổng hợp theo cùng một phương thức như ở ví dụ 5.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,20-1,32 (22H, m), 1,56-1,68 (2H, m), 1,68-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,35 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,50-2,56 (4H, m), 2,68-2,76 (4H, m), 3,14-3,24 (4H, m), 3,99 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 5,97 (2H, brs), 6,62-6,68 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,20 (1H, d, $J=8,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,40 (2H, dd, $J=5,6, 12,5$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 155

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on



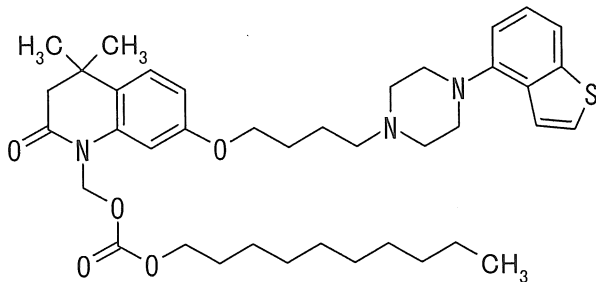
Thêm dung dịch nước formalin 37% (1,5ml) và trietylamin (0,02ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,4g) thu được ở ví dụ tham khảo 18 trong DMF (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt ở 80°C trong 10 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm để thu được hỗn hợp (0,46g, 1:3) chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-hydroxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on và 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on.

Vô định hình: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,26 (3H, t, $J=7,2\text{Hz}$), 1,27 (1,5H, s), 1,29 (4,5H, s), 1,68-1,78 (2H, m), 1,78-1,90 (2H, m), 2,46 (1,5H, s), 2,48 (0,5H, s), 2,52 (2H, t, $J=7,4\text{Hz}$), 2,72 (4H, m), 3,19 (4H, m), 3,95-4,05 (2H, m), 5,41 (0,5H, s), 6,36 (0,75H, d, $J=2,5\text{Hz}$), 6,58 (0,75H, dd, $J=2,5, 8,5\text{Hz}$), 6,64 (0,25H, dd, $J=2,4, 8,5\text{Hz}$), 6,87-6,92 (1,25H, m), 7,17 (0,75H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,18 (0,25H, d, $J=8,5\text{Hz}$), 7,27 (1H, t, $J=7,8\text{Hz}$), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0\text{Hz}$), 8,32 (0,75H, brs).

Ví dụ 156

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]-butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este dexyl este của axit cacbonic



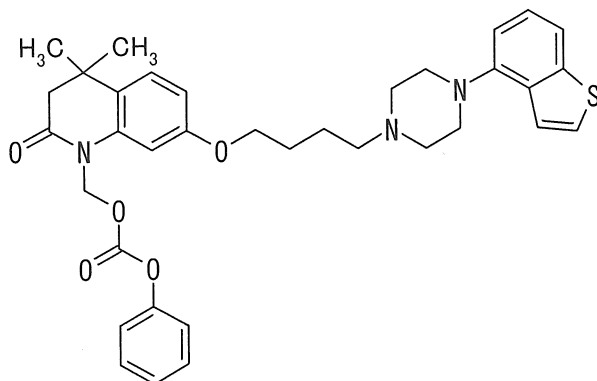
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]-butoxy]-1-hydroxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (460mg), mà được trộn với 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]-butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on thu được ở ví dụ 155 được tạo huyền phù trong metylen clorua (10ml), thêm pyridin (0,06ml) và dexyl clofomat (103mg) và hỗn hợp được khuấy trong nước đá trong 4 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]-butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este dexyl este của axit cacbonic (108mg).

Dầu không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,40 (20H, m), 1,62-1,70 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,50-2,56 (4H, m), 2,73 (4H, m), 3,20 (4H, m), 4,00 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 5,99 (2H, s), 6,65 (1H, dd, $J=2,4, 8,5$ Hz), 6,71 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,20 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,1$ Hz).

Ví dụ 157

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]-butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic



Thêm natri hydrua 60% (40mg) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-

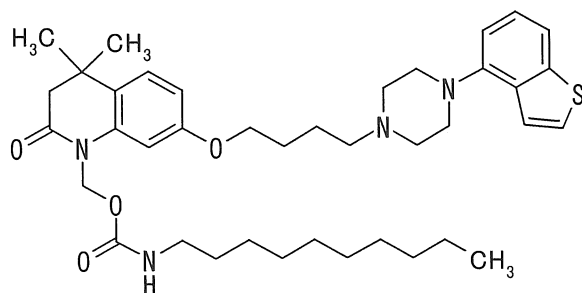
ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,38g) thu được ở ví dụ tham khảo 18 trong THF (10ml) bằng cách khuấy trong nước đá và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 0,5 giờ. Sau đó, bằng cách khuấy trong nước đá, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa clometyl phenylcacbonat (0,23g) trong THF (1ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bằng cách khuấy trong nước đá, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=1:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)-butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic (130mg).

Dầu không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1,30 (6H, s), 1,68-1,90 (4H, m), 2,46-2,56 (2H, m), 2,57 (2H, s), 2,68-2,78 (4H, br), 3,14-3,24 (4H, br), 4,02 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,11 (2H, s), 6,68 (1H, dd, $J=2,4, 8,5$ Hz), 6,75 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,16-7,46 (9H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 158

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)-butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-dexylcacbamic



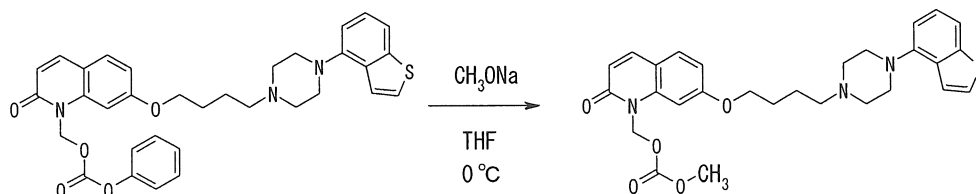
Thêm natri hydrua 60% (27mg) bằng cách khuấy trong nước đá vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,21g) thu được ở ví dụ tham khảo 18 trong THF (10ml) và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 0,5 giờ. Sau đó, bằng cách khuấy trong nước đá, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa clometyl phenylcacbonat (0,17g) trong THF (1ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bằng cách khuấy trong nước đá, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Thêm dexylamin (0,5ml) vào dung dịch chứa phân cận thu được trong THF (10ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bằng cách khuấy trong nước đá, thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)-butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-dexylcacbamic (126mg).

Dầu màu vàng

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0,87 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,18-1,34 (20H, m), 1,42-1,52 (2H, m), 1,70-1,80 (2H, m), 1,80-1,90 (2H, m), 2,48-2,56 (4H, m), 2,66-2,78 (4H, br), 3,12-3,24 (6H, m), 4,01 (2H, t, $J=6,1$ Hz), 4,76-4,84 (1H, m), 5,96 (2H, s), 6,64 (1H, dd, $J=2,3, 8,5$ Hz), 6,81 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,19 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,24-7,30 (1H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz).

Ví dụ 163

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este metyl este của axit cacbonic



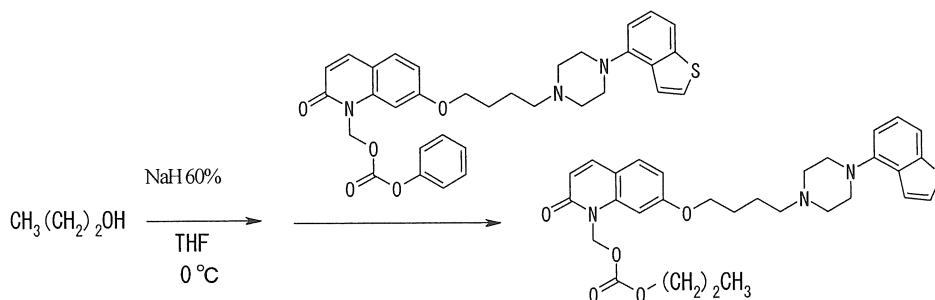
Thêm natri hydrua 60% (18mg) bằng cách khuấy trong nước đá thành từng phần nhỏ vào dung dịch chứa n-hexylalcohol (50,5mg) trong tetrahydrofuran (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ. Thêm natri metoxit (30mg) bằng cách khuấy trong nước đá vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este phenyl este của axit cacbonic (240mg) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este metyl este của axit cacbonic (42mg).

Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,72-1,84 (2H, m), 1,85-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 3,83 (3H, s), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,92 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,50 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,60 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 165

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este propyl este của axit cacbonic

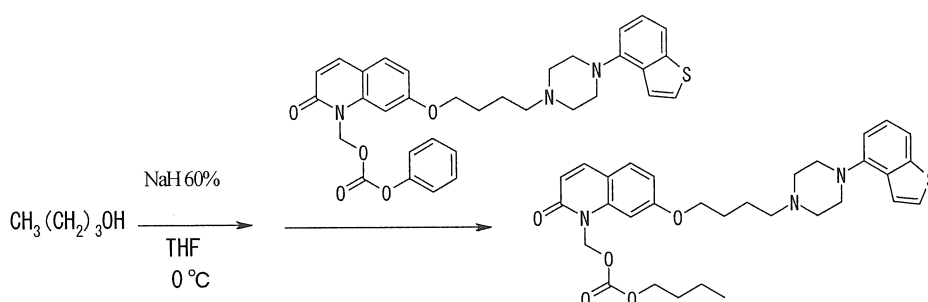


Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất thu được (hiệu suất 78mg, 27,5%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,94 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,58-1,84 (4H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,28 (4H, br), 4,09 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,34 (2H, s), 6,49 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,83 (1H, dd, $J=2,1$, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,26 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,62 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 168

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este butyl este của axit cacbonic

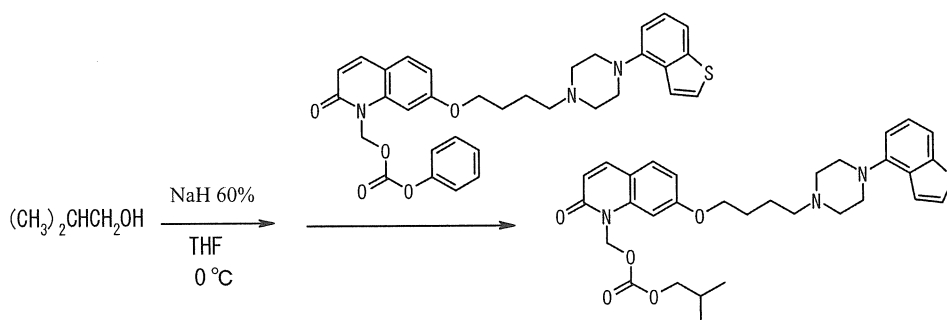


Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất thu được (hiệu suất 47mg, 14,3%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,92 (3H, t, $J=7,4$ Hz), 1,32-1,44 (2H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,86-1,96 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,16-3,26 (4H, br), 4,06-4,15 (2H, m), 4,20 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2$, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,7$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 170

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este isobutyl este của axit cacbonic



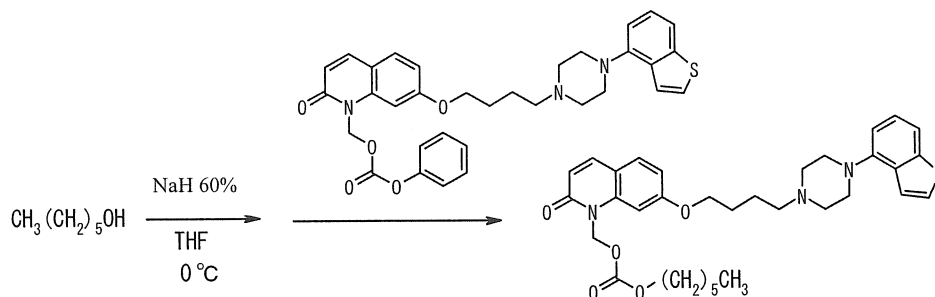
Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất thu được (hiệu suất 48mg, 14,6%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,94 (6H, d, $J=6,7$ Hz), 1,70-2,04 (5H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,4$ Hz),

2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,24 (4H, br), 3,98 (2H, d, J=6,6 Hz), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,35 (2H, s), 6,51 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,37-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz).

Ví dụ 175

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este hexyl este của axit cacbonic



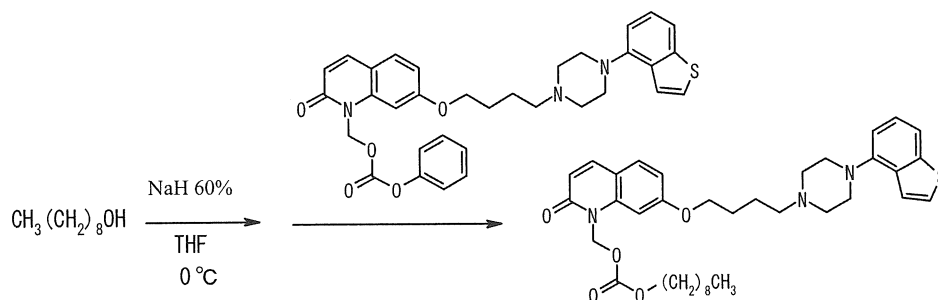
Thêm natri hydrua 60% (18mg) bằng cách khuấy trong nước đá theo từng phần nhỏ vào dung dịch chứa n-hexylalcohol (50,5mg) trong tetrahydrofuran (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở cùng nhiệt độ trong 0,5 giờ, thêm nhỏ giọt dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este phenyl este của axit cacbonic (240mg) trong tetrahydrofuran (1ml) và hỗn hợp được khuấy trong nước đá trong 3 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este hexyl este của axit cacbonic (30mg).

Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,60-1,72 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,84-2,00 (2H, m), 2,55 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,65-2,82 (4H, br), 3,10-3,28 (4H, br), 4,10 (2H, t, J=6,2 Hz), 4,19 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,1 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,6 Hz).

Ví dụ 177

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este nonyl este của axit cacbonic

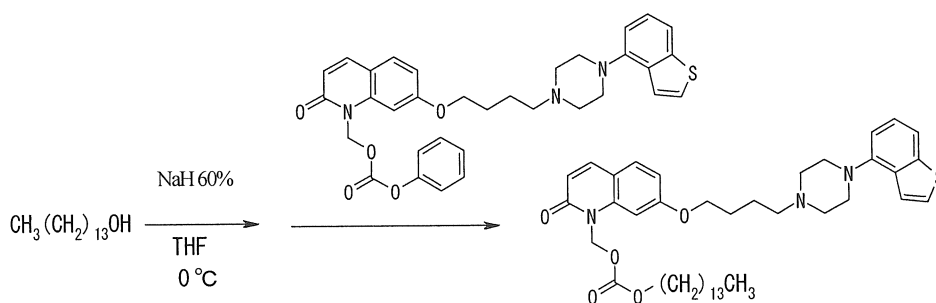


Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất thu được (hiệu suất 40mg, 10,8%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,86 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,20-1,40 (12H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,72-1,82 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,68-2,78 (4H, br), 3,14-3,28 (4H, br), 4,06-4,14 (2H, m), 4,18 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,1, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 179

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este tetradexyl este của axit cacbonic

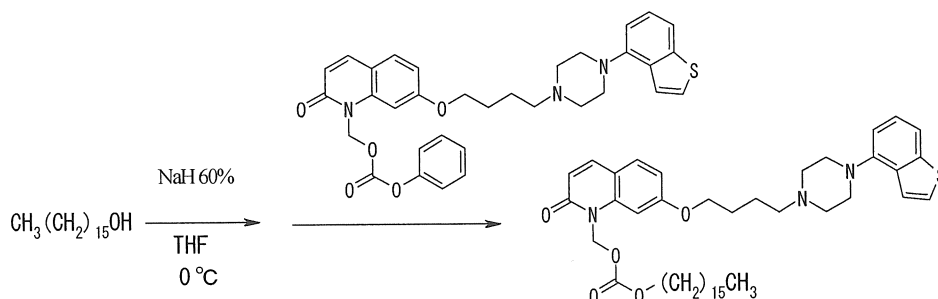


Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất vô định hình không màu thu được (hiệu suất 33mg, 9,3%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 0,87 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,20-1,40 (22H, m), 1,55-1,95 (6H, m), 2,56 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,15-3,25 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,0$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 180

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este hexadexyl este của axit cacbonic



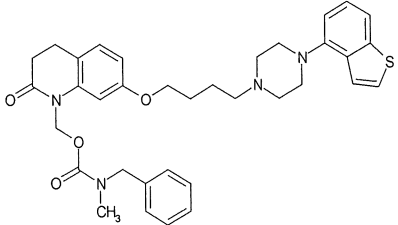
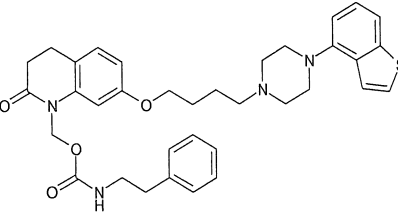
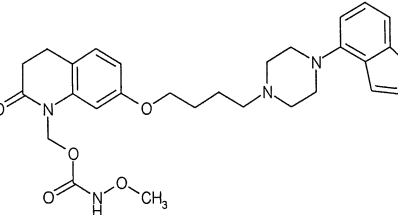
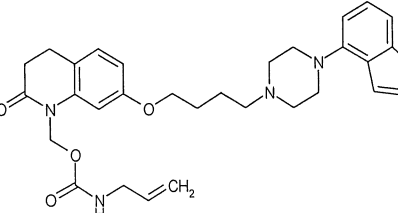
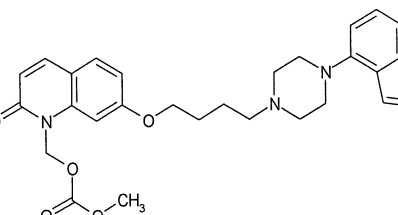
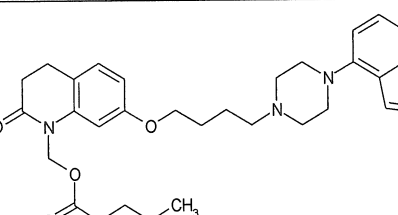
Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất vô định hình không màu thu được (hiệu suất 48mg, 15%).

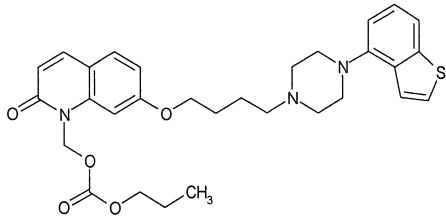
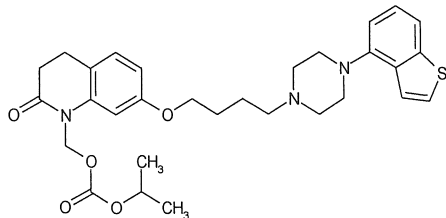
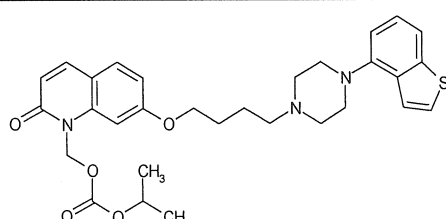
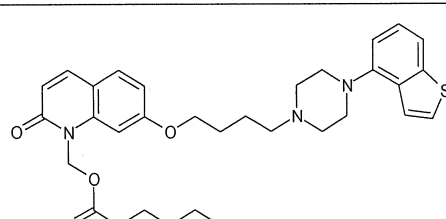
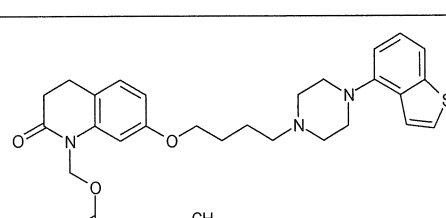
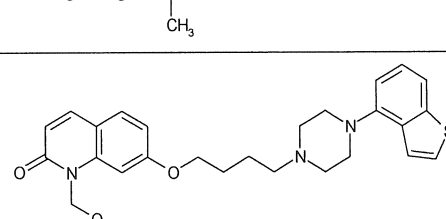
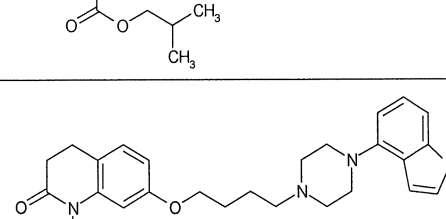
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,87 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,38 (26H, m), 1,60-1,96 (6H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,70-2,80 (4H, br), 3,16-3,24 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,35

(2H, s), 6,50 (1H, d, J=9,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=2,2, 8,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6 Hz), 6,93 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, J=8,1 Hz), 7,61 (1H, d, J=9,5 Hz).

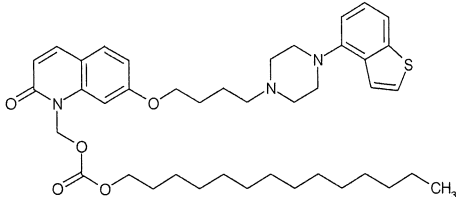
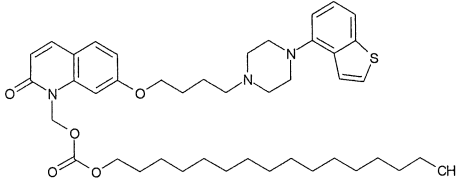
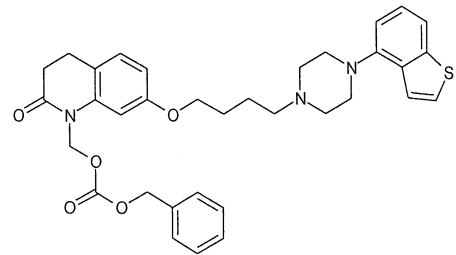
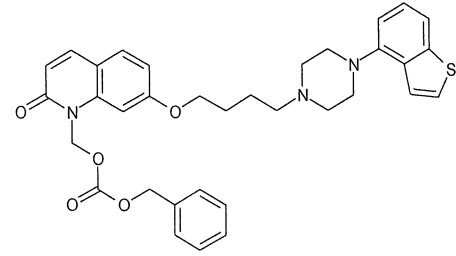
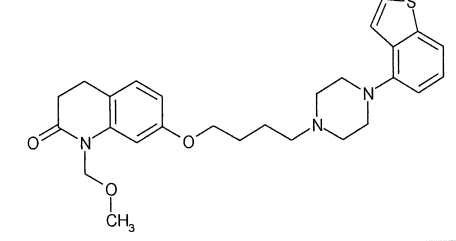
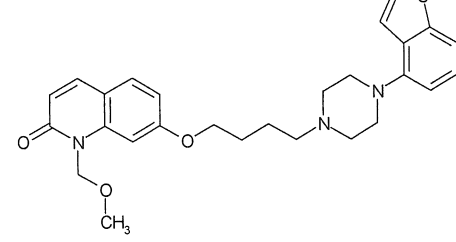
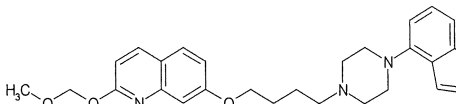
Theo cách giống như ở các ví dụ nêu trên, các hợp chất được mô tả ở Bảng 1 dưới đây có thể được tổng hợp.

Bảng 1

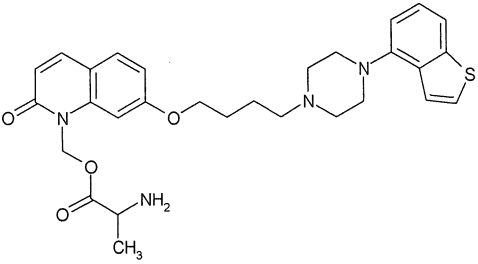
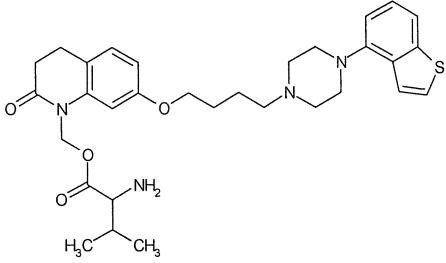
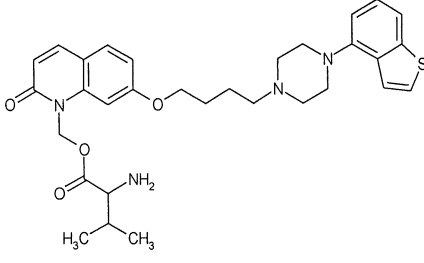
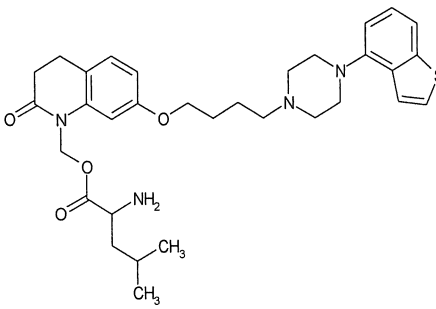
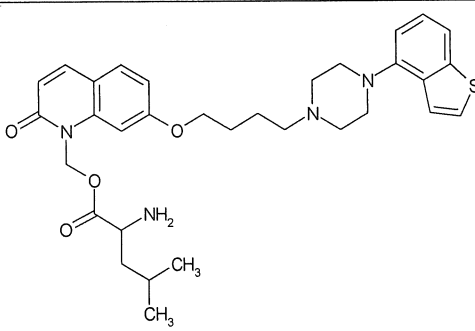
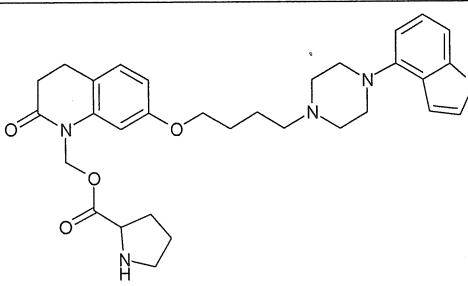
Ví dụ	Công thức cấu tạo	
159		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-benzyl-N-methylcacbamic
160		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-phentylcacbamic
161		(7-{4-[4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)methyl N-metoxycacbamát
162		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-allylcacbamic
163		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este methyl este của axit cacbonic
164		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este propyl este của axit cacbonic

165		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl ester propyl ester của axit cacbonic
166		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl ester isopropyl ester của axit cacbonic
167		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl ester isopropyl ester của axit cacbonic
168		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl ester butyl ester của axit cacbonic
169		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl ester isobutyl ester của axit cacbonic
170		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl ester isobutyl ester của axit cacbonic
171		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl ester pentyl ester của axit cacbonic

172		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este pentyl este của axit cacbonic
173		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este 3-metylbutyl este của axit cacbonic
174		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este 3-metylbutyl este của axit cacbonic
175		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este hexyl este của axit cacbonic
176		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este nonyl este của axit cacbonic
177		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este nonyl este của axit cacbonic
178		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este tetradexyl este của axit cacbonic

179		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este tetradexyl este của axit cacbonic
180		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este hexadexyl este của axit cacbonic
181		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este benzyl este của axit cacbonic
182		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este benzyl este của axit cacbonic
183		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-metoxymetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
184		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-metoxymetyl-1H-quinolin-2-on
185		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-metoxymetoxiquinolin

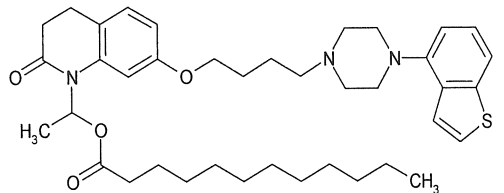
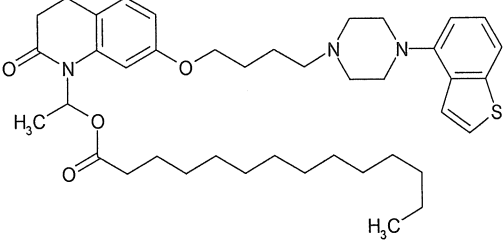
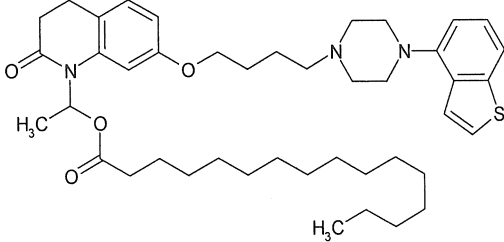
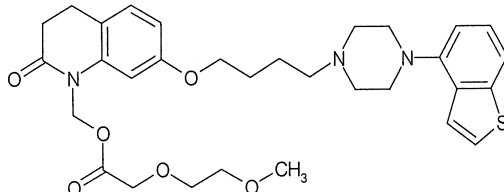
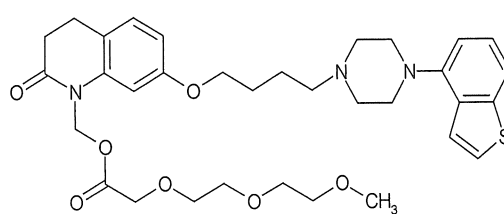
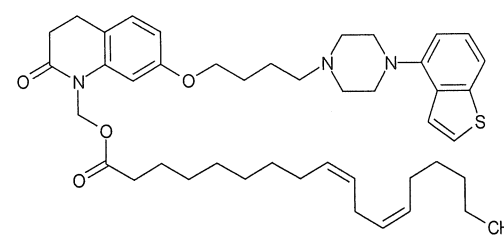
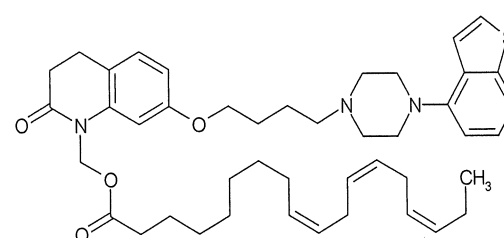
186		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-ethoxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
187		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-ethoxymethyl-1H-quinolin-2-on
188		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-isopropoxymethyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
189		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1-isopropoxymethyl-1H-quinolin-2-on
190		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit aminoaxetic
191		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit aminoaxetic
192		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-aminopropionic

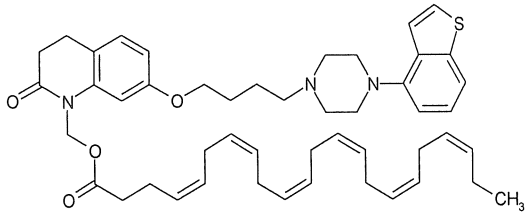
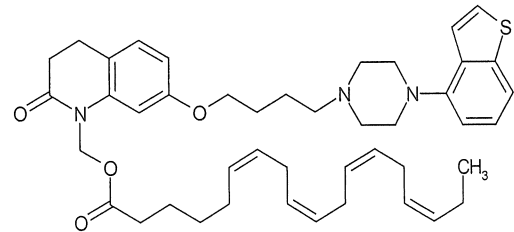
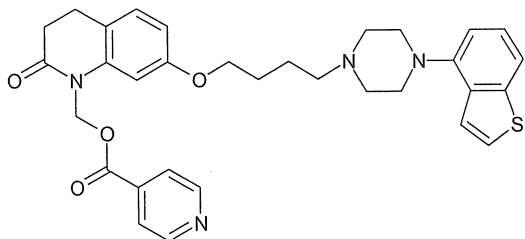
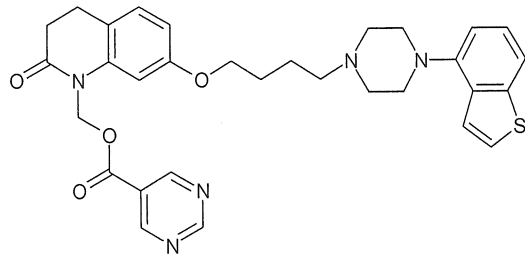
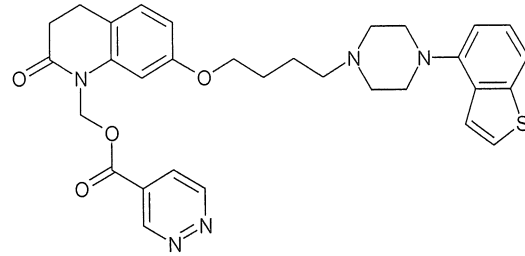
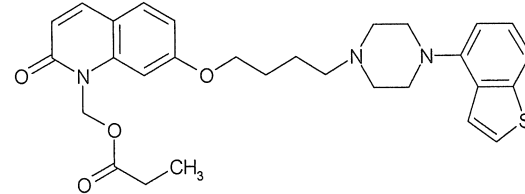
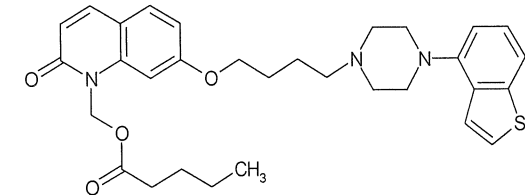
193		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-aminopropionic
194		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-3-metylbutyric
195		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-3-metylbutyric
196		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-4-metylpentanoic
197		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-4-metylpentanoic
198		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyrrolidin-2-carboxylic

199		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyrrolidin-2-carboxylic
200		Canxi {7-[4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)methyl phosphat
201		Canxi {7-[4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-2H-quinolin-1-yl)methyl phosphat
202		canxi (7-{4-[4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy} quinolin-2-yloxy)methyl phosphat
203		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit propionic
204		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pentanoic
205		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit heptanoic

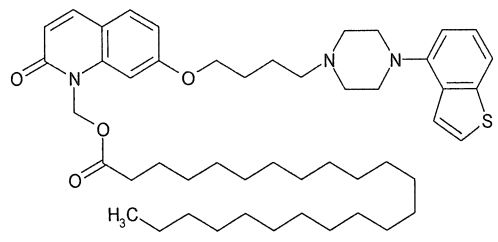
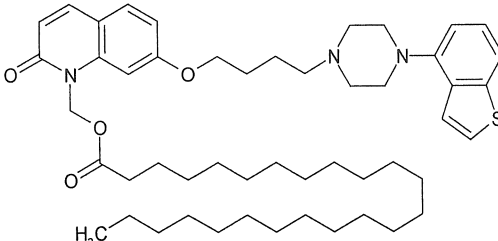
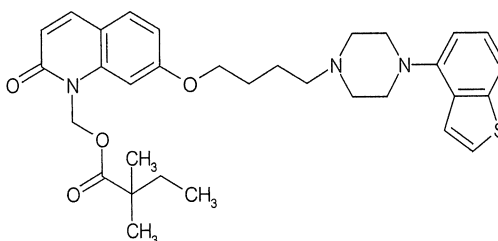
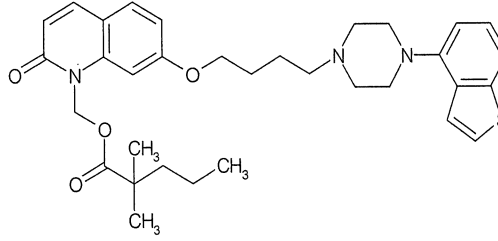
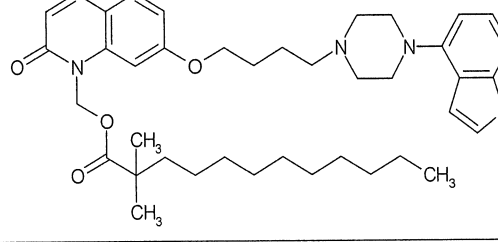
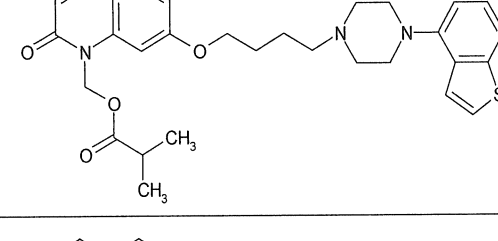
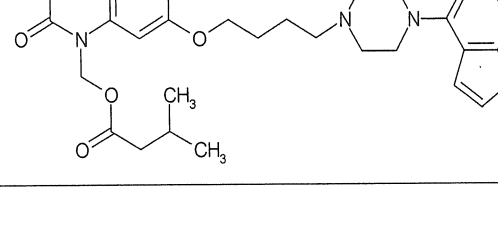
206		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit nonanoic
207		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit undecanoic
208		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tridecanoic
209		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit nonadecanoic
210		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit heneicosanoic
211		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit docosanoic
212		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tricosanoic

213		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetracosanoic
214		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetylbutyric
215		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetylpentanoic
216		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetyldodecanoic
217		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit isobutyric
218		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 3-metylbutyric
219		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}etyl este của axit decanoic

220		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}ethyl este của axit dodecanoic
221		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}ethyl este của axit tetradecanoic
222		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}ethyl este của axit hexadecanoic
223		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (2-metoxyetoxy)axetic
224		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit [2-(2-metoxyetoxy)etoxy]axetic
225		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoic
226		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoic

227		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic
228		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoic
229		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit isonicotinic
230		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyrimidin-5-carboxylic
231		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este pyridazin-4-carboxylic
232		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit propionic
233		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pentanoic

234		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit heptanoic
235		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit nonanoic
236		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit undecanoic
237		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tridecanoic
238		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit nonadecanoic
239		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit heneicosanoic
240		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit docosanoic

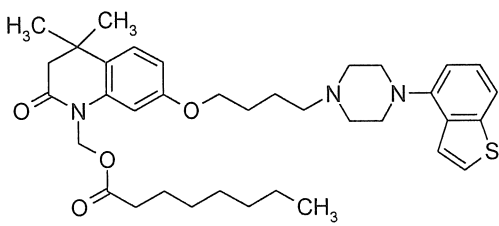
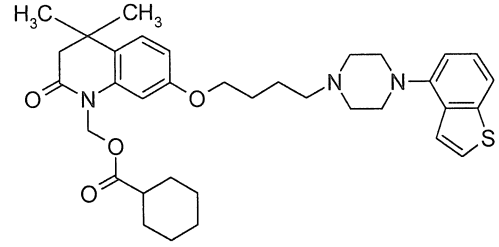
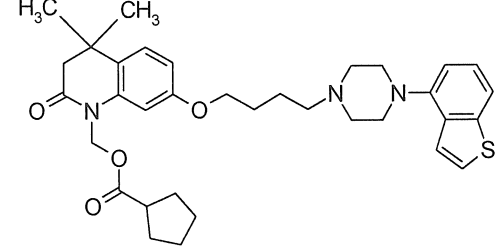
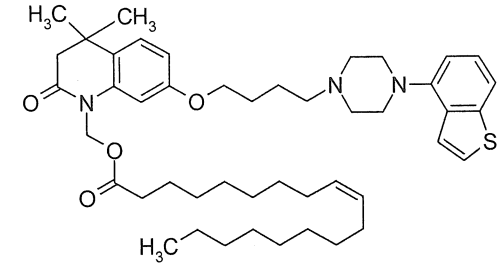
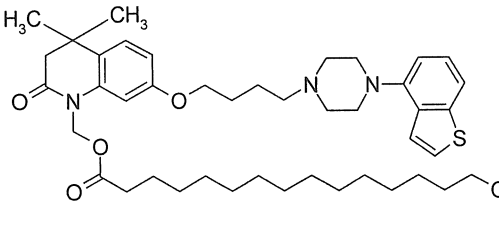
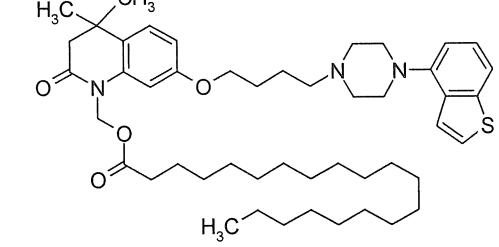
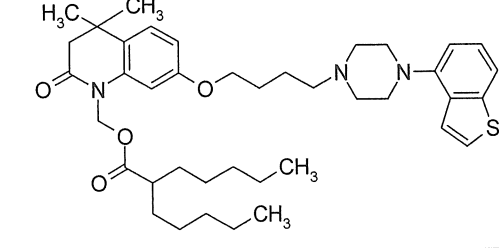
241		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tricosanoic
242		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetracosanoic
243		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetylbutyric
244		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetylpentanoic
245		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetyldodecanoic
246		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit isobutyric
247		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 3-metylbutyric

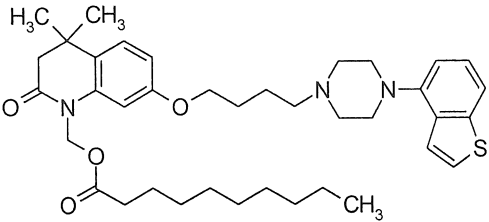
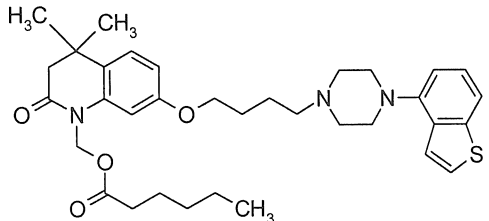
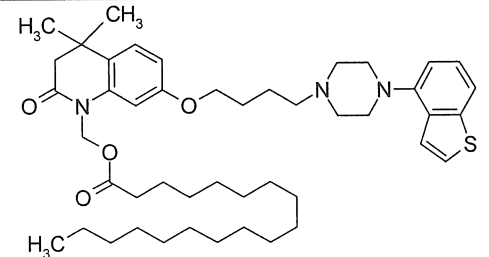
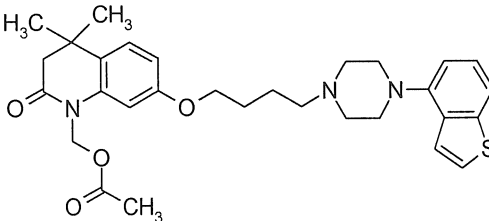
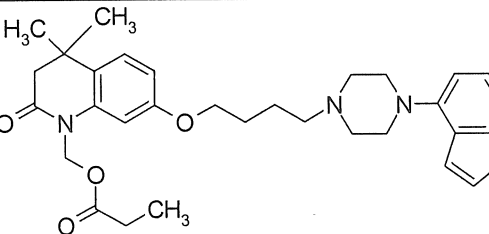
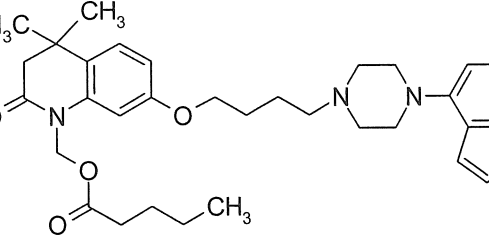
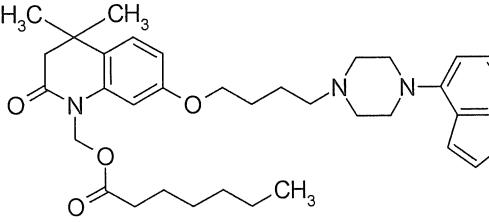
248		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-2H-quinolin-1-yl}etyl este của axit decanoic
249		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-2H-quinolin-1-yl}etyl este của axit dodecanoic
250		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-2H-quinolin-1-yl}etyl este của axit tetradecanoic
251		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-2-oxo-2H-quinolin-1-yl}etyl este của axit hexadecanoic
252		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit 1-metylpiperidin-4-carboxylic
253		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-metoxyetoxy)axetic
254		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy)-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit [2-(2-metoxyetoxy)etoxyl] axetic

255		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-butoxyetoxy)axetic
256		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoic
257		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoic
258		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoic
259		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoic
260		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit isonicotinic
261		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit nicotinic

262		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyrimidin-5-carboxylic
263		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyridazin-4-carboxylic
264		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyridin-2-carboxylic
265		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyridin-2-carboxylic
266		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit furan-2-carboxylic
267		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit furan-2-carboxylic
268		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit thiophen-3-carboxylic

269		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit thiophen-3-carboxylic
270		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit quinolin-6-carboxylic
271		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit quinolin-6-carboxylic
272		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit benzoic
273		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimethylpropionic
274		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit butyric
275		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit phenylaxetic

276		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit octanoic
277		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit xyclohexancarboxylic
278		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit xyclopentancarboxylic
279		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit (Z)-octadec-9-enoic
280		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit hexadecanoic
281		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit icosanoic
282		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-pentyl-heptanoic

283		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit decanoic
284		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit hexanoic
285		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit octadecanoic
286		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit axetic
287		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit propionic
288		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pentanoic
289		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit heptanoic

290		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit nonanoic
291		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit undecanoic
292		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tridecanoic
293		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetradecanoic
294		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pentadecanoic
295		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit heptadecanoic
296		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit nonadecanoic

297		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit henicosanoic
298		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit docosanoic
299		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tricosanoic
300		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit tetracosanoic
301		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este tert-butyl este của axit malonic
302		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-metyl-butyríc
303		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-metyl-pentanoic

304		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-metyl-hexanoic
305		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2,2-dimetyl-hexanoic
306		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit isobutyric
307		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 3-metyl-butyric
308		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 4-metyl-pentanoic
309		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit xyclobutancarboxylic
310		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-etyl este của axit decanoic

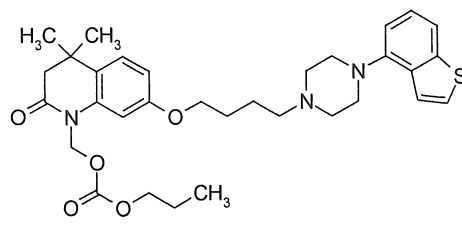
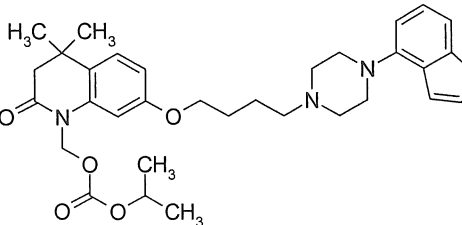
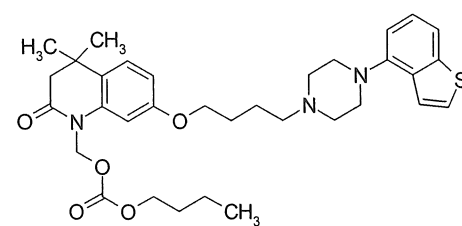
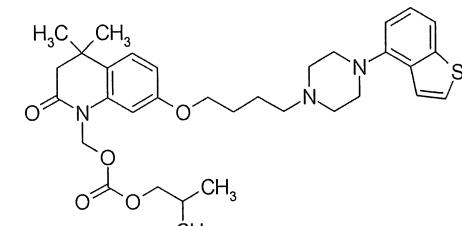
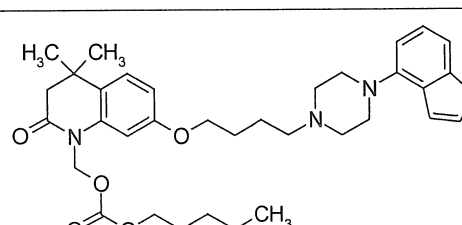
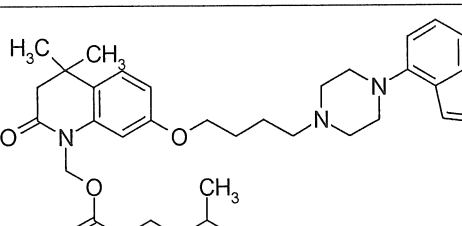
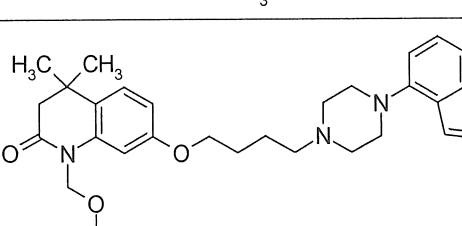
311		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-etyl este của axit dodecanoic
312		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-etyl este của axit tetradecanoic
313		1-{7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl}-etyl este của axit hexadecanoic
314		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit tetrahydro-pyran-4-carboxylic
315		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-methoxy-etoxy)-axetic
316		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit [2-(2-methoxy-etoxy)-etoxy]-axetic
317		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit (2-butoxy-etoxy)-axetic

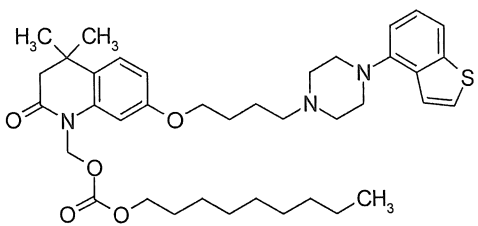
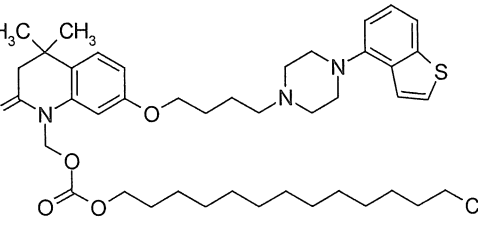
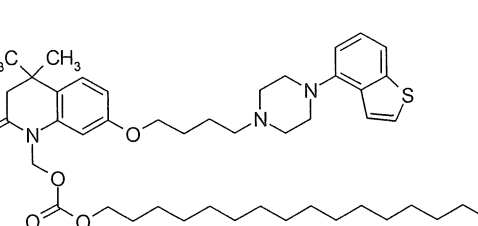
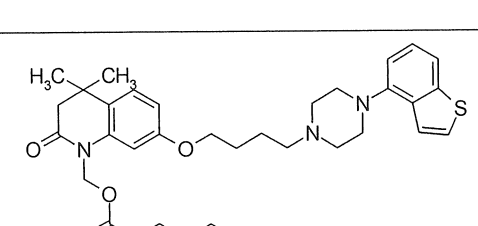
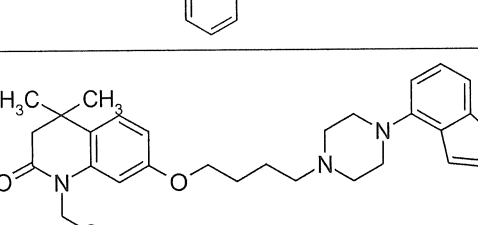
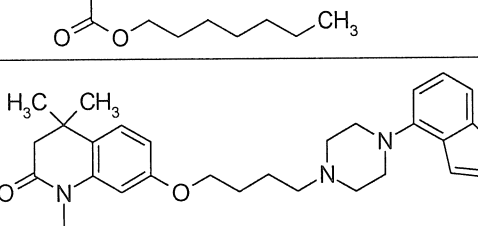
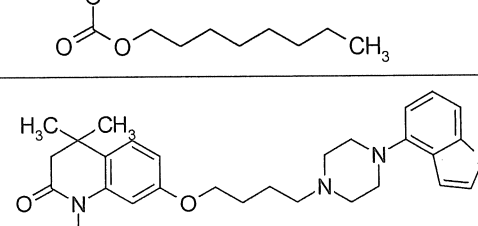
318		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit xycloheptancarboxylic
319		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 4,4,4-triflo-butyric
320		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit piperidin-1-carboxylic
321		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-butyl-N-metylcabbamic
322		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N,N-dibutylcabbamic
323		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-xyclohexylmetylcabbamic
324		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-butylcabbamic

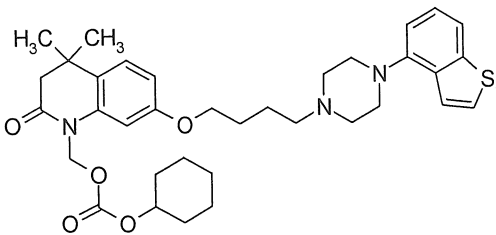
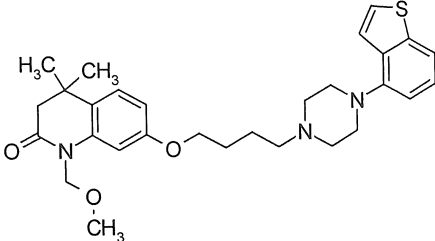
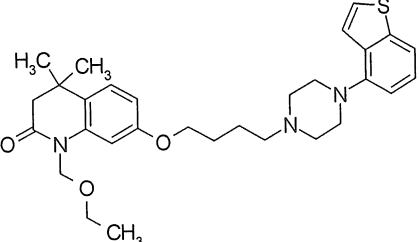
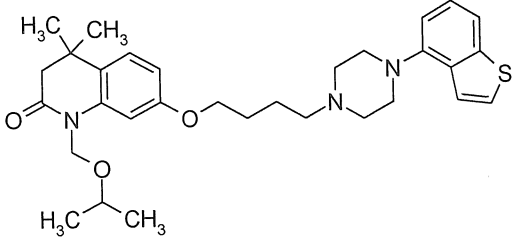
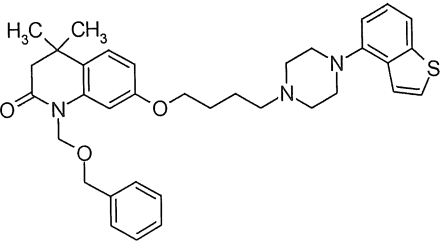
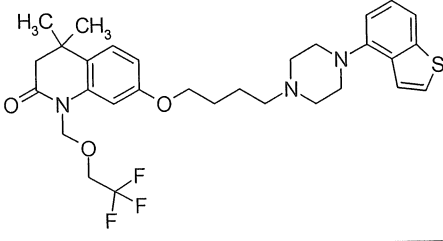
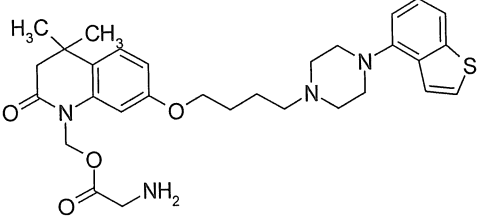
325		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-methylcabcamic
326		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N,N-dimethylcabcamic
327		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-ethylcabcamic
328		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N,N-diethylcabcamic
329		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-pentadexylcabcamic
330		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-octadexylcabcamic
331		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-methyl-N-octadexylcabcamic

332		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-xyclohexylcacbamic
333		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-benzylcacbamic
334		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-benzyl-N-metylcacbamic
335		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-phentylcacbamic
336		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit morpholin-4-carboxylic
337		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit N-(2-metoxyetyl)cacbamic
338		metyl este của axit {7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetoxycacbonylamino}axetic

339		metyl este của axit ({7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetoxycabonyl}-metyl-amino)axetic
340		(7-{4-[4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy}-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-yl)metyl N-metoxycacamat
341		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl N-benzyloxycacamat
342		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-(3,3,3-triflo-propyl)cacbamic
343		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit N-furan-2-ylmetyl cacbamic
344		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este metyl este của axit cacbonic
345		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este etyl este của axit cacbonic

346		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este propyl este của axit cacbonic
347		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este isopropyl este của axit cacbonic
348		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este butyl este của axit cacbonic
349		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este isobutyl este của axit cacbonic
350		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este pentyl este của axit cacbonic
351		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este 3-metyl-butyl este của axit cacbonic
352		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este hexyl este của axit cacbonic

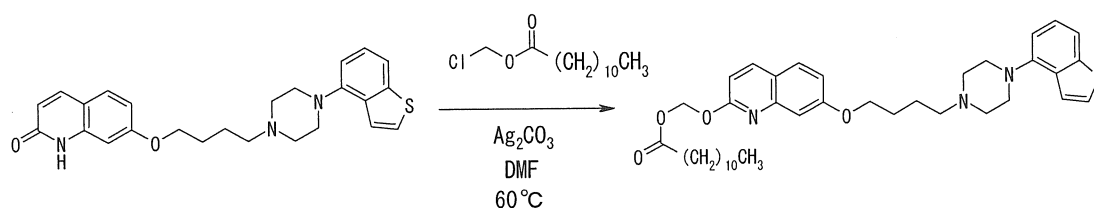
353		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este nonyl este của axit cacbonic
354		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este tetradexyl este của axit cacbonic
355		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este hexadexyl este của axit cacbonic
356		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este benzyl este của axit cacbonic
357		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este heptyl este của axit cacbonic
358		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este octyl este của axit cacbonic
359		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este 2,2,2-triflo-etyl este của axit cacbonic

360		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este xyclohexyl este của axit cacbonic
361		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1-metoxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
362		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1-etoxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
363		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1-isopropoxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
364		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1-benzyloxymetyl-4,4-dimetyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
365		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-1-(2,2,2-triflo-etoxymetyl)-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on
366		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-4,4-dimetyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmetyl este của axit amino-axetic

367		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-propionic
368		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-3-metyl-butiric
369		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit 2-amino-4-metyl-pentanoic
370		7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-4,4-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydro-2H-quinolin-1-ylmethyl este của axit pyrrolidin-2-carboxylic

Ví dụ 371

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl dodecanoat



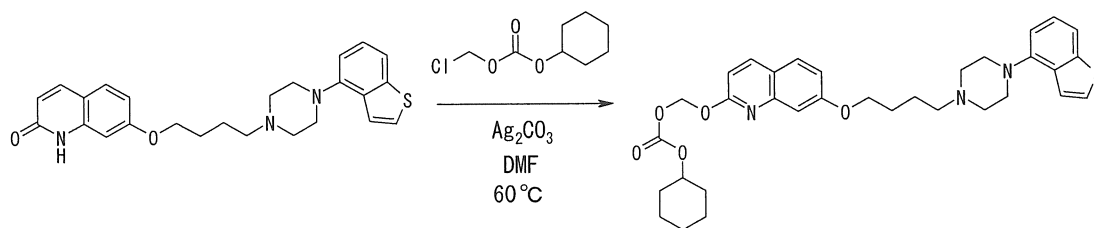
Thêm bạc cacbonat (I) (0,76g) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on (800mg) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong dimetylformamit (30ml), thêm clometyldodecanoat[61413-67-0] (1,15g) và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng Na₂SO₄. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl dodecanoat (22mg).

Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,87 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,16-2,10 (18H, m), 2,36 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,58 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,76 (4H, br), 3,21 (4H, br), 4,15 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,25 (2H, s), 6,80 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=2,5, 8,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J=2,3$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,96 (1H, d, $J=8,7$ Hz).

Ví dụ 372

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl xyclohexyl cacbonat



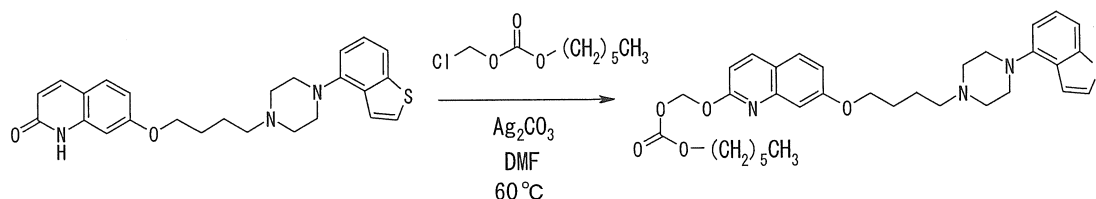
Thêm bạc cacbonat (I) (0,53g) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on(700mg) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong dimetylformamit (20ml), thêm clometyl xyclohexyl cacbonat[40510-86-9] (0,68g) và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng Na_2SO_4 . Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl xyclohexyl cacbonat (60mg).

Vô định hình: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,10-2,00 (14H, m), 2,56 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,75 (4H, br), 3,21 (4H, br), 4,14 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 4,64-4,74 (1H, m), 6,27 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=2,5, 8,8$ Hz), 7,20-7,30 (2H, m), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 7,96 (1H, d, $J=8,7$ Hz).

Ví dụ 373

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetylhexyl cacbonat



Thêm bạc cacbonat (I) (0,56g) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-

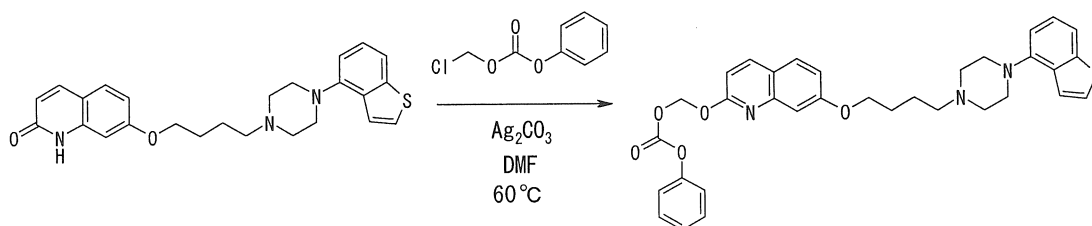
piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (730mg) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong dimetylformamit (20ml), thêm clometyl hexyl cacbonat[663597-51-1] (0,72g) và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 10 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng Na₂SO₄. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl hexyl cacbonat (95mg).

Dầu: màu vàng

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 0,87 (3H, t, J=6,9 Hz), 1,20-1,40 (6H, m), 1,60-1,70 (2H, m), 1,74-1,84 (2H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,57 (2H, t, J=7,6 Hz), 2,76 (4H, br), 3,21 (4H, br), 4,14 (2H, t, J=6,3 Hz), 4,19 (2H, t, J=6,7 Hz), 6,27 (2H, s), 6,82 (1H, d, J=8,7 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,6 Hz), 7,06 (1H, dd, J=2,5, 8,8 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,4 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,9 Hz), 7,35-7,45 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,61 (1H, d, J=8,8 Hz), 7,96 (1H, d, J=8,7 Hz).

Ví dụ 374

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetylphenyl cacbonat



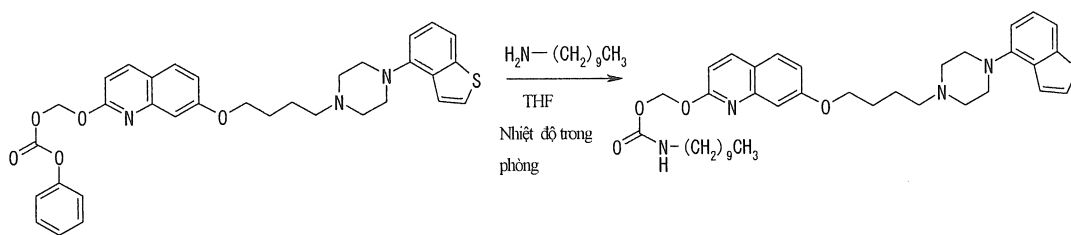
Thêm bạc cacbonat (I) (1,14g) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (1,5g) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong dimetylformamit (50ml), thêm clometyl phenyl cacbonat[35180-03-1] (1,42g) và khuấy hỗn hợp này ở 60°C trong 4 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng Na₂SO₄. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl phenyl cacbonat (20mg).

Dầu: không màu

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1,70-2,10 (4H, m), 2,59 (2H, t, J=7,4 Hz), 2,78 (4H, br), 3,22 (4H, br), 4,10-4,18 (2H, m), 6,38 (2H, s), 6,80-6,95 (4H, m), 7,08 (1H, dd, J=2,4, 8,8 Hz), 7,18-7,45 (7H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0Hz), 7,63 (1H, d, J=8,9 Hz), 8,00 (1H, d, J=8,7 Hz).

Ví dụ 375

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyldexyl cacbammat



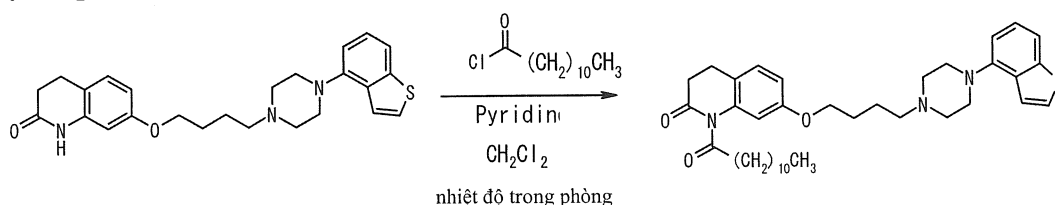
Thêm dexylamin[2016-57-1] (0,1ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl phenyl cacbonat (20mg) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ 374 trong THF (10ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat và làm khô bằng Na_2SO_4 . Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=2:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yloxymetyl dexyl cacbamat (18mg).

Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,87 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,10-2,40 (20H, m), 2,58 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,76 (4H, br), 3,16-3,26 (6H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 4,83 (1H, t, $J=5,4$ Hz), 6,23 (2H, s), 6,82 (1H, d, $J=8,7$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,06 (1H, dd, $J=2,5, 8,8$ Hz), 7,23 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 7,95 (1H, d, $J=8,7$ Hz).

Ví dụ 376

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1-dodecanoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on



Thêm pyridin (0,11ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,3g) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 11) trong metylen clorua (10ml) bằng cách khuấy trong nước đá, thêm dodecanoylclorua (0,24ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng metylen clorua và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy]-1-dodecanoyl-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (0,4g).

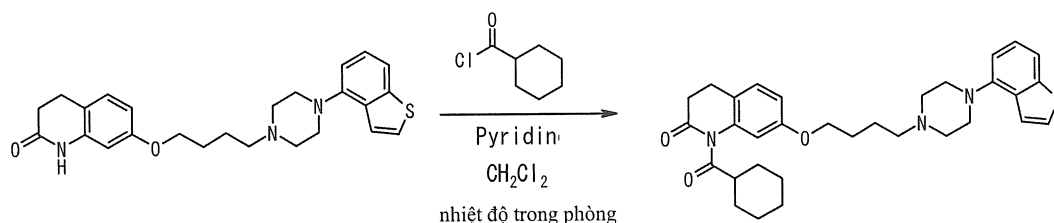
Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,40 (16H, m), 1,68-1,90 (6H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,65-2,80 (6H, m), 2,80-2,88 (2H, m), 2,97 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 3,16-3,26 (4H,

m), 3,97 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,67 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 6,83 (1H, dd, J=0,6, 7,7 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,37-7,43 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ví dụ 377

Tổng hợp 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(xyclohexancacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on



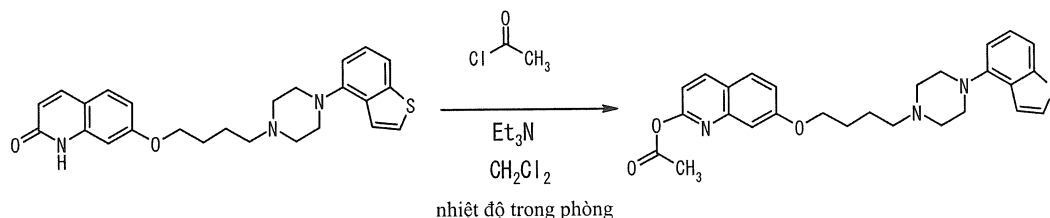
Thêm pyridin (0,37ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-3,4-dihydro-1H-quinolin-2-on (1g) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 11) trong diclometan (30ml) bằng cách khuấy trong nước đá, thêm xyclohexancacbonyl clorua (0,46ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat, làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=9:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1-(xyclohexancacbonyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on (1,2g).

Dầu: màu vàng

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1,20-2,25 (14H, m), 2,53 (2H, t, J=7,5 Hz), 2,64-2,78 (6H, m), 2,84-2,90 (2H, m), 3,12-3,24 (5H, m), 3,97 (2H, t, J=6,2 Hz), 6,59 (1H, d, J=2,3Hz), 6,63 (1H, dd, J=2,4, 8,3 Hz), 6,90 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,08 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, J=8,0 Hz).

Ví dụ 378

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]quinolin-2-yl axetat



Thêm trietylamin (4,0ml) và axetyl clorua (1,5ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (3,14g) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong metylen clorua (32ml) bằng cách khuấy trong nước đá và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 39 giờ. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (metylen clorua :etyl axetat=7:3→1:9) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-ylpiperazin-1-yl)butoxy]quinolin-2-yl

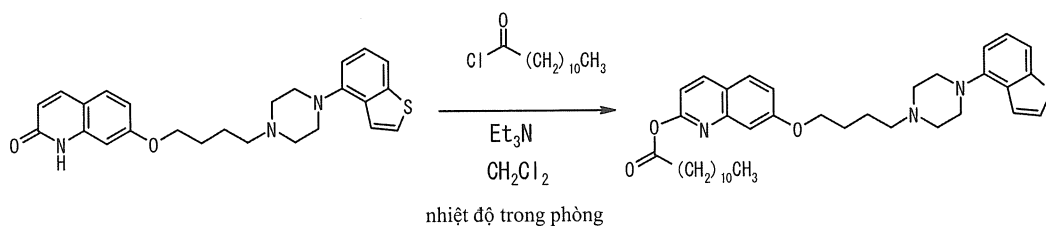
axetat (1,24g).

Dầu: màu vàng

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,62-1,81 (2H, m), 1,81-2,00 (2H, m), 2,39 (3H, s), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,67-2,86 (4H, m), 3,10-3,29 (4H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,05 (1H, d, $J=8,5$ Hz), 7,10-7,29 (3H, m), 7,29-7,48 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=7,8\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J=9,0\text{Hz}$), 8,15 (1H, d, $J=8,5$ Hz).

Ví dụ 379

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl dodecanoat



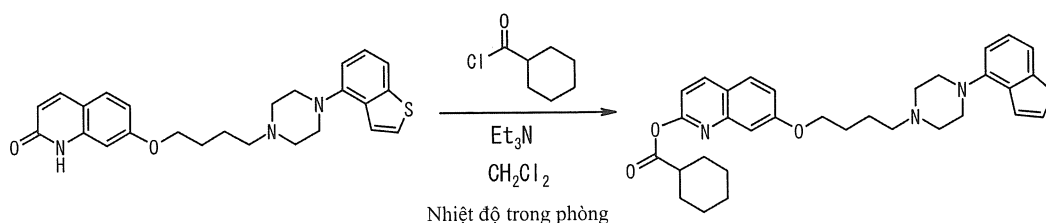
Thêm triethylamin (0,77ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (800mg) trong diclometan (20ml) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) bằng cách khuấy trong nước đá, thêm dodecanoylchlorua (1,1ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl dodecanoat (1,34g).

Dầu: màu vàng

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,88 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,20-1,50 (16H, m), 1,72-1,86 (4H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,66 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 2,75 (4H, br), 3,20 (4H, br), 4,14 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,90 (1H, d, $J=7,5$ Hz), 7,04 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=2,4, 8,9$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,71 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 8,14 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Ví dụ 380

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl xyclohexancarboxylat



Thêm triethylamin (0,64ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-

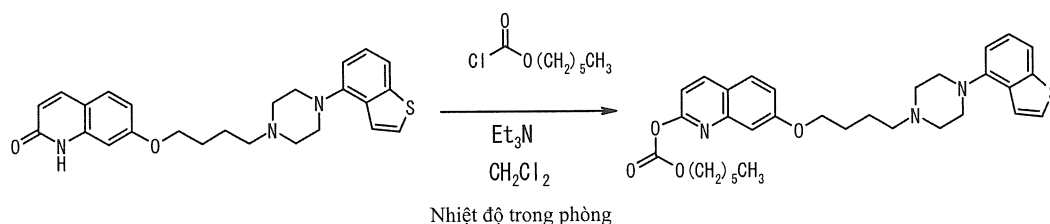
piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (800mg) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong diclometan (20ml) bằng cách khuấy trong nước đá, thêm xyclohexancarbonyl clorua (0,49ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=4:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl xyclohexancarboxylat (1,08g).

Dầu: màu vàng

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,20-2,20 (14H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,60-2,80 (5H, m), 3,20 (4H, br), 4,08-4,18 (2H, m), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,01 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,18 (1H, dd, $J=2,5$, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,70 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 8,12 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Ví dụ 381

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl hexyl cacbonat



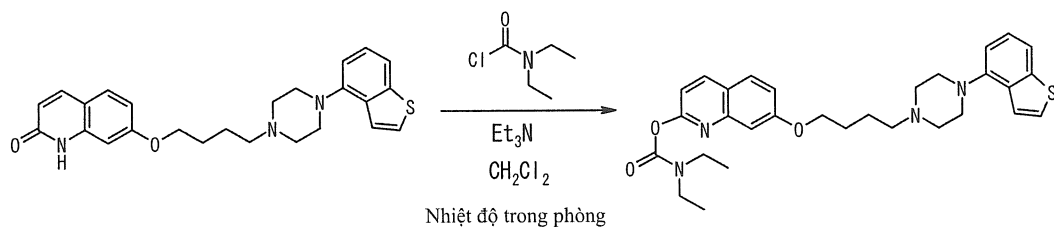
Thêm triethylamin(0,65ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (800mg) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong diclometan (20ml) bằng cách khuấy trong nước đá, thêm hexylclofomat (0,6g) ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=1:2) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl hexyl cacbonat (1,09g).

Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,91 (3H, t, $J=7,0$ Hz), 1,30-1,50 (6H, m), 1,70-1,84 (4H, m), 1,88-1,98 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,72 (4H, br), 3,20 (4H, br), 4,15 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 4,30 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,90 (1H, dd, $J=0,4$, 7,6 Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,20 (1H, dd, $J=2,4$, 8,9 Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,33 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,72 (1H, d, $J=9,0$ Hz), 8,15 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Ví dụ 382

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl diethylcacbammat



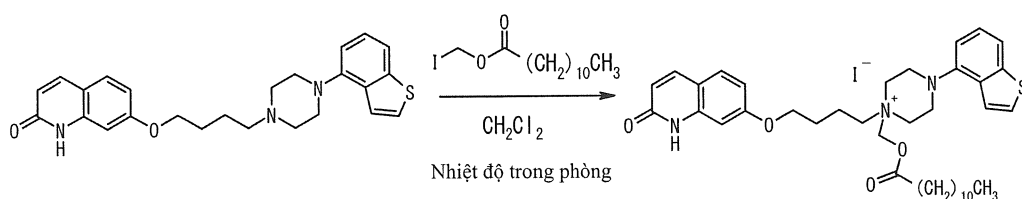
Thêm trietylamin (0,65ml) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (800mg) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong diclometan (20ml), bằng cách khuấy trong nước đá, thêm diethylcarbamoylclorua (0,5g) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat. Làm khô lớp hữu cơ bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat:n-hexan=20:1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-quinolin-2-yl diethylcacbamat (120mg).

Dầu: không màu

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,23 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,30 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,72-1,84 (2H, m), 1,86-1,98 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,73 (4H, br), 3,20 (4H, br), 3,43 (2H, q, $J=7,0$ Hz), 3,52 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,13 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,2$ Hz), 7,08 (1H, d, $J=8,6$ Hz), 7,16 (1H, dd, $J=2,5, 8,9$ Hz), 7,26 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,34 (1H, d, $J=2,4$ Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,54 (1H, d, $J=7,9$ Hz), 7,68 (1H, d, $J=8,9$ Hz), 8,09 (1H, d, $J=8,6$ Hz).

Ví dụ 383

Tổng hợp 4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(dodecanoyloxymetyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium iodua



Thêm iodometyldodecanoat (1g) vào dung dịch chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (0,85g) tổng hợp được theo cách giống như ở WO2006/112464 (Ví dụ 1) trong diclometan (20ml) tổng hợp được theo cách giống như ở ví dụ tham khảo 19 và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm, Thêm ete và hỗn hợp được để yên. Các tinh thể thu được bằng cách lọc để thu được 4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(dodecanoyloxymetyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium iodua (1,07g).

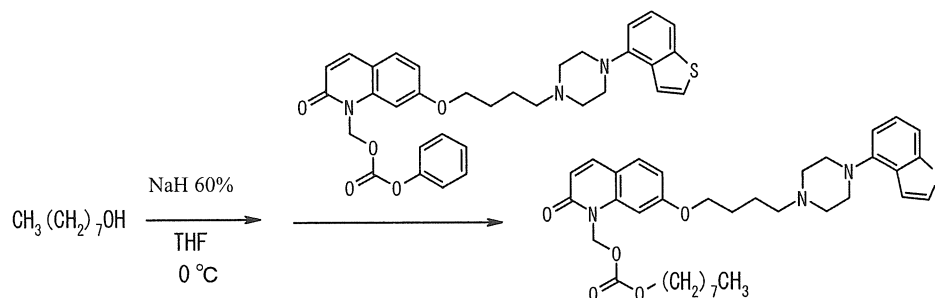
Bột: màu vàng

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm : 0,84 (3H, t, $J=6,8$ Hz), 1,10-2,56 (24H, m), 3,44-3,56 (4H, m),

3,60-3,90 (6H, m), 4,09 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 5,57 (2H, s), 6,31 (1H, d, $J=9,4$ Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 7,05 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 7,35 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 7,54 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 7,56-7,62 (1H, m), 7,68-7,86 (3H, m), 11,63 (1H, s).

Ví dụ 384

Tổng hợp 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-ylmetyl octyl cacbonat

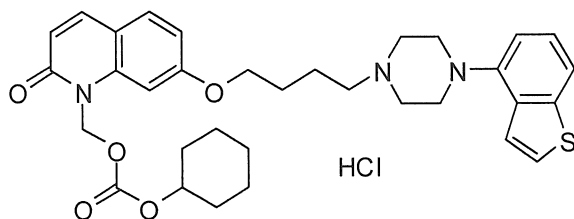


Theo cách giống như ở ví dụ 175, hợp chất thu được (hiệu suất 25mg, 8,7%) dưới dạng dầu không màu.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 0,86 (3H, t, $J=6,9$ Hz), 1,16-1,40 (10H, m), 1,58-1,72 (2H, m), 1,72-1,84 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,55 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,68-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 4,10 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,35 (2H, s), 6,50 (1H, d, $J=9,5$ Hz), 6,84 (1H, dd, $J=2,2, 8,6$ Hz), 6,89 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 6,93 (1H, d, $J=2,1$ Hz), 7,27 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,55 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,61 (1H, d, $J=9,5$ Hz).

Ví dụ 385

Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-2-oxo-2H-quinolin-1-ylmetyl este xyclohexyl este hydroclorua của axit cacbonic



Thêm natri hydrua (55% dầu) (0,962g, 22,04 mmol) tạo huyền phù trong tetrahydrofuran (THF) (200ml), 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl]butoxy]-1H-quinolin-2-on (8,31g, 19,17 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C, thêm nhỏ giọt clometyl xyclohexyl cacbonat (4,80g, 24,92 mmol) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau khi làm lạnh đến 0°C, thêm lượng dư axit clohydric 2N vào để làm dừng phản ứng. Chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô. Ngoài ra, phần lọc được chiết bằng etyl axetat. Lốp hữu cơ được cô và được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình (metylen clorua: metanol =100:0 đến 20:1). Tương tự như vậy, chất rắn được tinh chế bằng sắc ký cột áp suất trung bình. Việc cô dưới áp suất giảm đã thu được hợp chất

nêu ở đề mục (hiệu suất, 5,04g, 42%) dưới dạng chất rắn màu trắng.

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,16 (m, 6H), 1,59-1,69 (m, 2H), 1,80 (m, 6H), 3,00-3,60 (m, 10H), 4,19 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 4,57-4,65 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 6,42 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 2,3, 8,5 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 1,8, 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,7, 7,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 1,8, 5,5 Hz, 1H), 7,63-7,71 (m, 3H), 7,86 (d, J = 9,5 Hz, 1H).

Theo cách giống như ở các ví dụ nêu trên, có thể tổng hợp các hợp chất được mô tả trong Bảng 2 dưới đây.

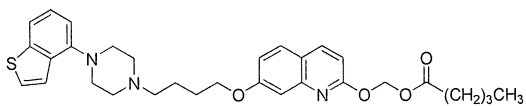
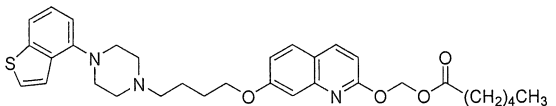
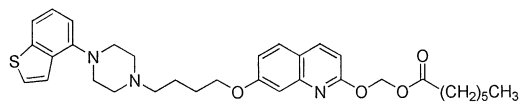
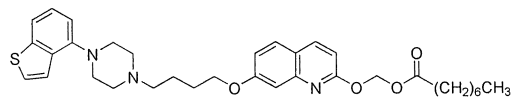
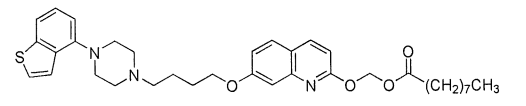
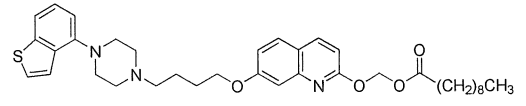
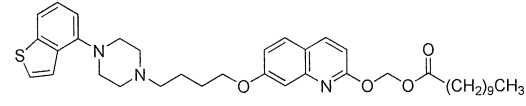
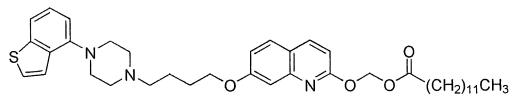
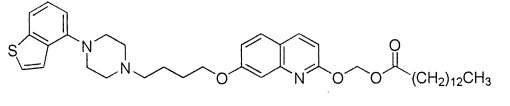
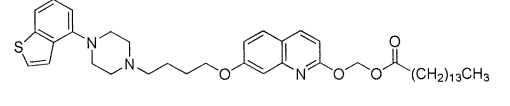
Bảng 2

Ví dụ	Công thức cấu tạo	
386		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl dipropylcacamat
387		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl diisobutylcacamat
388		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl dihexylcacamat
389		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl nonadexylcacbonat
390		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl methyl(nonyl)cacamat
391		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl methyl(tetradexyl)cacamat

392		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl ditetradecylcacetat
393		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl dinonylcacetat
394		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 2,2-dimethyldecanoat
395		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-ethoxy-2-oxoethyl decanoat
396		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 2,2-dimethyloctanoat
397		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl butyrat
398		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl 3-methylbutanoat
399		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl hexanoat
400		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 2-hydroxyethylcacetat

401		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl bis(2-hydroxyethyl)cacbamate
402		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 4-methylpiperazin-1-carboxylat
403		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 1,4'-bipiperidin-1'-carboxylat
404		canxi 1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-methylpropyl phosphat
405		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl dimethylcacbamate
406		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl methyl(tetradexyl)cacbamate
407		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 4-axetamidobutanoat
408		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 4-heptanamidobutanoat

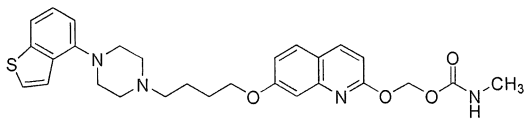
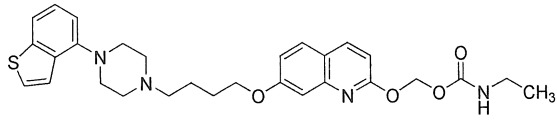
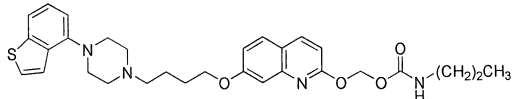
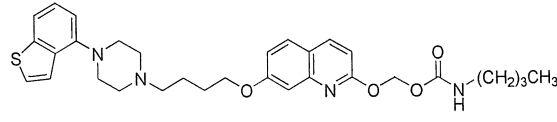
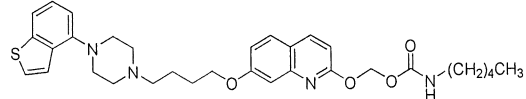
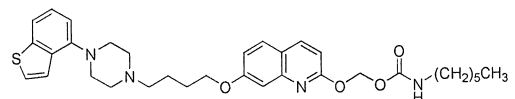
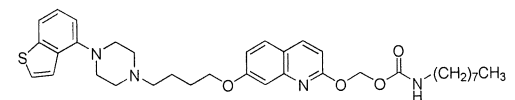
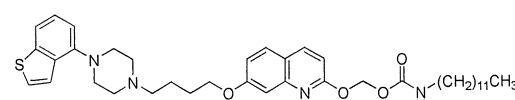
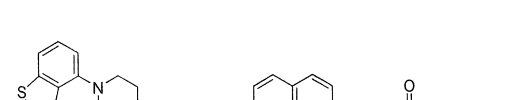
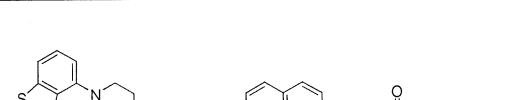
409		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl dinonylcacbamate
410		1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)ethyl ditetradexylcacbamate
411		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl 4-heptanamidobutanoate
412		(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl henicos-5,8,11,14,17-pentaenoate
413		(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl pentacos-7,10,13,16,19-pentaenoate
414		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl axetat
415		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl propionat
416		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl butyrat

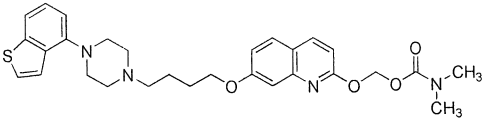
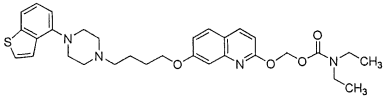
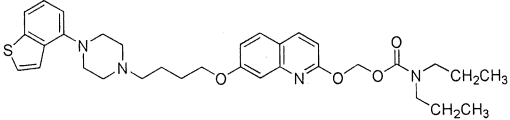
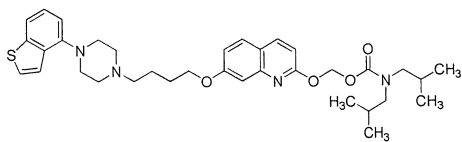
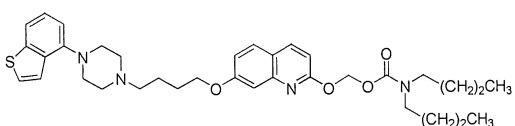
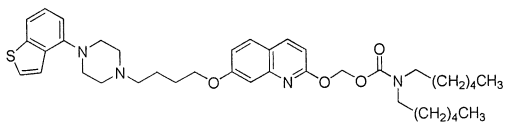
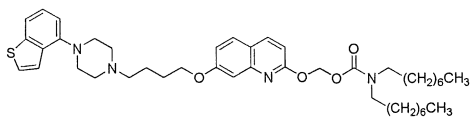
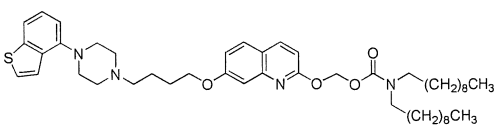
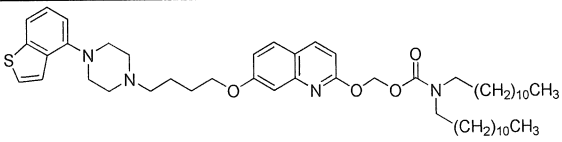
417		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl pentanoat
418		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl hexanoat
419		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl heptanoat
420		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl octanoat
421		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl nonanoat
422		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl decanoat
423		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl undecanoat
424		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl tridecanoat
425		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl tetradecanoat
426		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl pentadecanoat

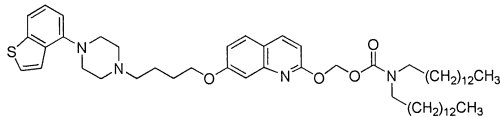
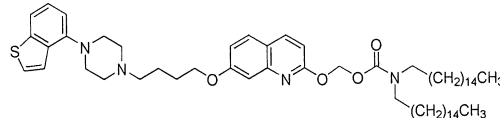
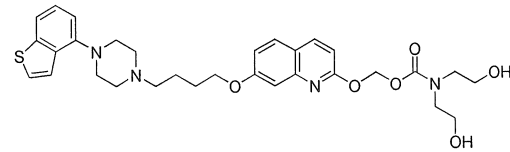
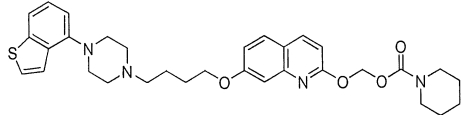
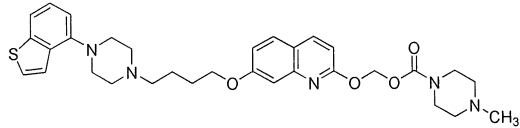
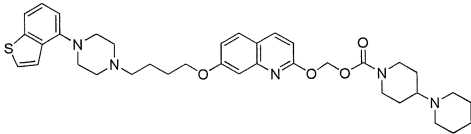
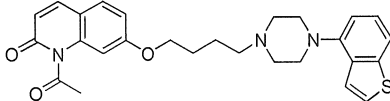
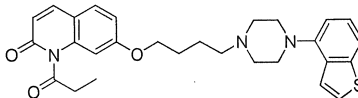
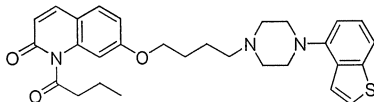
427		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl palmitat
428		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl heptadecanoat
429		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl stearat
430		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl icosanoat
431		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl 2,2-dimethyltetradecanoat
432		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl pivalat
433		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl 2,2-dimethylbutanoat
434		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl isobutyrat
435		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl 2-hydroxyacetat

436		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl xyclopropanecarboxylat
437		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl xyclobutanecarboxylat
438		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl xyclopentancarboxylat
439		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl xyclohexancarboxylat
440		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl benzoat
441		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl 2-phenylacetat
442		(9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl octadeca-9,12,15-trienoat
443		(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl heneicosa-5,8,11,14,17-pentaenoat

444		(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoat
445		(6Z,9Z,12Z,15Z)-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl octadeca-6,9,12,15-tetraenoat
446		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl methyl cacbonat
447		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl etyl cacbonat
448		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl butyl cacbonat
449		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl pentyl cacbonat
450		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl 2-metoxyetyl cacbonat
451		canxi (7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl phosphat

452		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl methylcacetate
453		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl ethylcacetate
454		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl propylcacetate
455		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl butylcacetate
456		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl pentylcacetate
457		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl hexylcacetate
458		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl octylcacetate
459		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl dodecylcacetate
460		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl tetradecylcacetate
461		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl hexadecylcacetate

462		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl dimethylcacetamat
463		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl diethylcacetamat
464		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl dipropylcacetamat
465		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl diisobutylcacetamat
466		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl dibutylcacetamat
467		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl dihexylcacetamat
468		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl dioctylcacetamat
469		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl didexylcacetamat
470		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl didodexylcacetamat

471		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl ditetradexylcacbamate
472		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl dihexadexylcacbamate
473		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl bis(2-hydroxyethyl)cacbamate
474		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl piperidin-1-carboxylate
475		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl 4-methylpiperazin-1-carboxylate
476		(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl 1,4'-bipiperidin-1'-carboxylate
477		1-acetyl-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-one
478		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-propionylquinolin-2(1H)-one
479		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-butyrylquinolin-2(1H)-one

480		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-pentanoylquinolin-2(1H)-on
481		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(3-methylbutanoyl)quinolin-2(1H)-on
482		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-hexanoylquinolin-2(1H)-on
483		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-hexanoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
484		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-heptanoylquinolin-2(1H)-on
485		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-octanoylquinolin-2(1H)-on
486		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-octanoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
487		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-nonanoylquinolin-2(1H)-on
488		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-decanoylquinolin-2(1H)-on
489		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-undecanoylquinolin-2(1H)-on
490		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-dodecanoylquinolin-2(1H)-on
491		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-tridecanoylquinolin-2(1H)-on

492		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-tetradecanoylquinolin-2(1H)-on
493		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-pentadecanoylquinolin-2(1H)-on
494		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-palmitoylquinolin-2(1H)-on
495		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-heptadecanoylquinolin-2(1H)-on
496		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-stearoylquinolin-2(1H)-on
497		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-nonadecanoylquinolin-2(1H)-on
498		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-icosanoylquinolin-2(1H)-on
499		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-henicosanoylquinolin-2(1H)-on
500		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-docosanoylquinolin-2(1H)-on
501		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-tricosanoylquinolin-2(1H)-on
502		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-tetracosanoylquinolin-2(1H)-on
503		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-methylbutanoyl)quinolin-2(1H)-on

504		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-isobutyrylquinolin-2(1H)-on
505		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-isobutyryl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
506		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-methylpentanoyl)quinolin-2(1H)-on
507		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-methylhexanoyl)quinolin-2(1H)-on
508		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2,2-dimethylhexanoyl)quinolin-2(1H)-on
509		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2,2-dimethyloctanoyl)quinolin-2(1H)-on
510		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2,2-dimethyloctanoyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
511		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2,2-dimethyldecanoyl)quinolin-2(1H)-on
512		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-phenylacetyl)quinolin-2(1H)-on
513		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-benzoylquinolin-2(1H)-on

514		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-benzoyl-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
515		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(cyclobutancarbonyl)quinolin-2(1H)-on
516		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(cyclopentancarbonyl)quinolin-2(1H)-on
517		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(cyclohexancarbonyl)quinolin-2(1H)-on
518		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(cycloheptancarbonyl)quinolin-2(1H)-on
519		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-pivaloylquinolin-2(1H)-on
520		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-hydroxyacetyl)quinolin-2(1H)-on
521		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-hydroxyacetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
522		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoylquinolin-2(1H)-on
523		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(9Z,12Z,15Z)-octadeca-9,12,15-trienoylquinolin-2(1H)-on

524		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-henicosa-5,8,11,14,17-pentaenoylquinolin-2(1H)-on
525		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(6Z,9Z,12Z,15Z)-octadeca-6,9,12,15-tetraenoylquinolin-2(1H)-on
526		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-7,10,13,16,19-pentaenoylquinolin-2(1H)-on
527		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z)-docosa-4,7,10,13,16-pentaenoylquinolin-2(1H)-on
528		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoylquinolin-2(1H)-on
529		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl)axetamit
530		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl)propantamit
531		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl)-3-metylbutantamit

532		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl)-4-methylpentantamit
533		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutyl)acetamit
534		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutyl)acetamit
535		N-(4-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-4-oxobutyl)heptantamit
536		1-(2-aminoaxetyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-on
537		1-(2-aminopropanoyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-on
538		1-(2-amino-4-methylpentanoyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-on
539		2-amino-N-(2-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-2-oxoethyl)acetamit

540		2-amino-N-(1-(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)-3-methyl-1-oxobutan-2-yl)acetamit
541		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(pyrrolidin-2-carbonyl)quinolin-2(1H)-on
542		1-(1-(2-aminoacetyl)pyrrolidin-2-carbonyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-on
543		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-(2-methoxyethoxy)acetyl)quinolin-2(1H)-on
544		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-(2-methoxyethoxy)acetyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
545		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(2-(2-(2-methoxyethoxy)ethoxy)acetyl)quinolin-2(1H)-on
546		metyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
547		metyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
548		etyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat

549		propyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
550		propyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
551		isobutyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
552		butyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
553		pentyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
554		pentyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
555		hexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
556		isopentyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
557		isopropyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat

558		isopropyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
559		cyclohexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
560		cyclohexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
561		heptyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
562		heptyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
563		octyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
564		nonyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
565		dextyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
566		undexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat

567		undexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxylat
568		dodexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
569		tridexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
570		tetradexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
571		pentadexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
572		hexadexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
573		heptadexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
574		octadexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
575		nonadexyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat

576		icosyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
577		henicosyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
578		docosyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
579		benzyl 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxylat
580		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-benzyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
581		canxi 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl phosphat
582		canxi 7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl phosphat
583		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-metyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
584		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-metyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxamit

585		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-ethyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid
586		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-N-propylquinolin-1(2H)-carboxamid
587		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-butyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid
588		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-N-pentylquinolin-1(2H)-carboxamid
589		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-hexyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid
590		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-heptyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid
591		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-heptyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxamid
592		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-octyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid
593		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-nonyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid

594		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-dexyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
595		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-(2-hydroxyethyl)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
596		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-dimethyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
597		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-dimethyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxamit
598		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-diethyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
599		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-N,N-dipropylquinolin-1(2H)-carboxamit
600		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-dibutyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
601		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-N,N-dipentylquinolin-1(2H)-carboxamit
602		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-dihexyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit

603		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-diheptyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
604		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-diheptyl-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-carboxamit
605		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-dinonyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
606		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-N,N-ditetradexylquinolin-1(2H)-carboxamit
607		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-methyl-2-oxo-N-tetradexylquinolin-1(2H)-carboxamit
608		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N-methyl-N-nonyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit
609		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(morpholin-4-carbonyl)quinolin-2(1H)-on
610		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(morpholin-4-carbonyl)-3,4-dihydroquinolin-2(1H)-on
611		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-bis(2-hydroxyethyl)-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamit

612		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-N,N-dibenzyl-2-oxoquinolin-1(2H)-carboxamid
613		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(4-methylpiperazin-1-cacbonyl)quinolin-2(1H)-on
614		1-(1,4'-bipiperidin-1'-cacbonyl)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2(1H)-on
615		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-1-(xyclopropanacacbonyl)quinolin-2(1H)-on
616		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl propionat
617		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl butyrat
618		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl pentanoat
619		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl hexanoat
620		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl heptanoat
621		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl octanoat

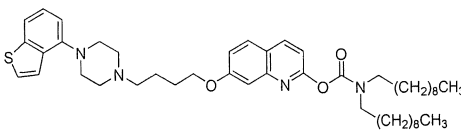
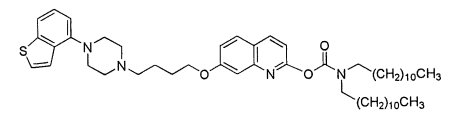
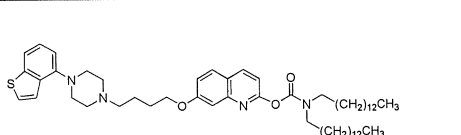
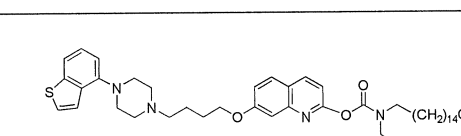
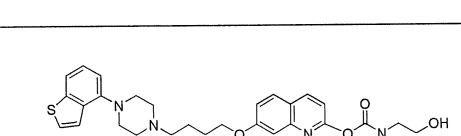
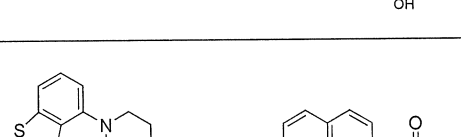
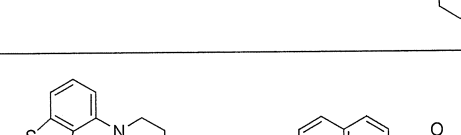
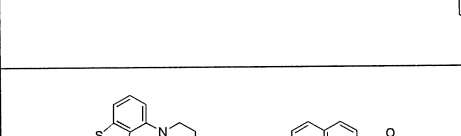
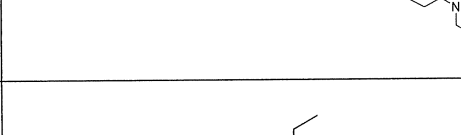
622		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl nonanoat
623		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl decanoat
624		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl undecanoat
625		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl tridecanoat
626		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl tetradecanoat
627		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl pentadecanoat
628		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl palmitat
629		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl heptadecanoat
630		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl stearat
631		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl icosanoat

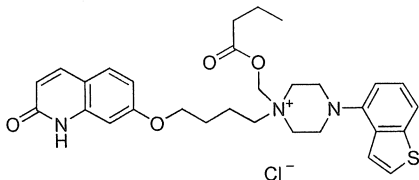
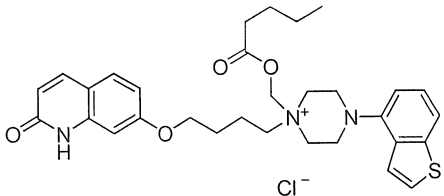
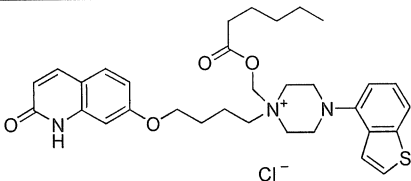
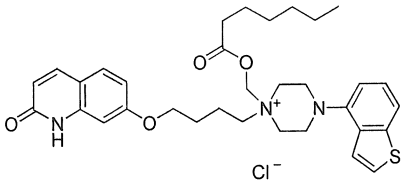
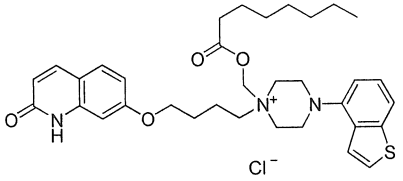
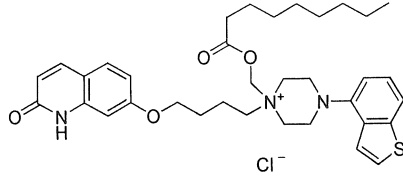
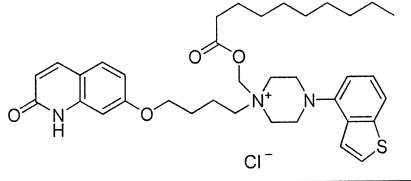
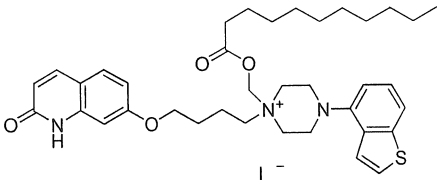
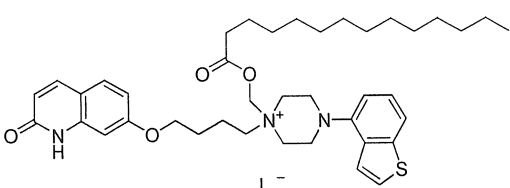
632		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 2,2-dimethyltetradecanoat
633		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl pivalat
634		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 2,2-dimethylbutanoat
635		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl isobutyrat
636		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 2-hydroxyacetat
637		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl xyclopropancarboxylat
638		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl xyclobutancarboxylat
639		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl xyclopentancarboxylat
640		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl benzoat
641		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 2-phenylacetat

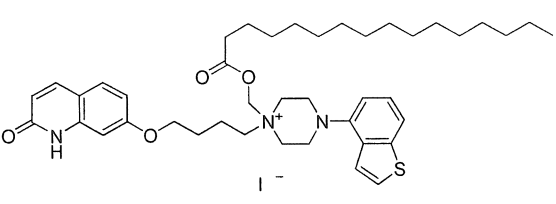
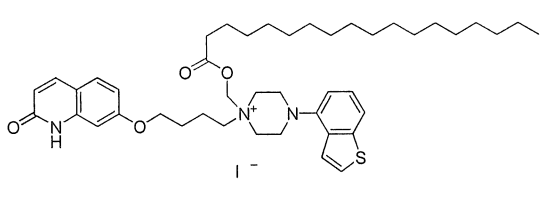
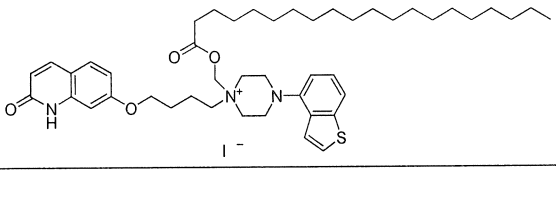
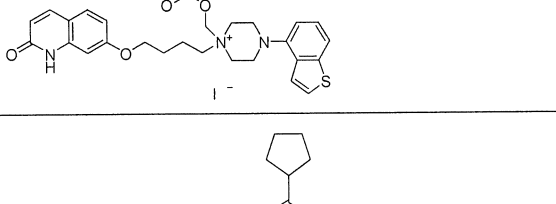
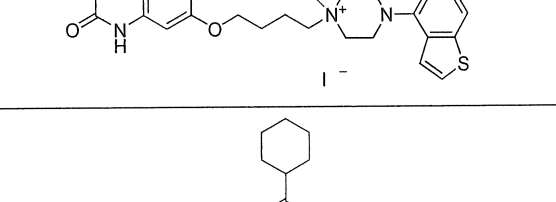
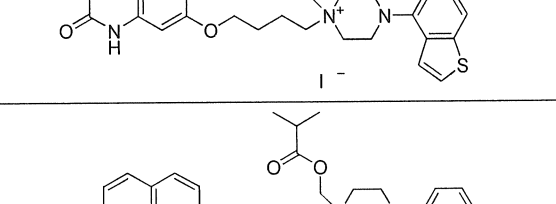
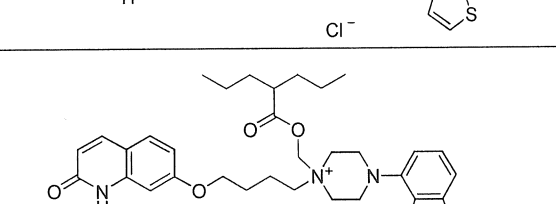
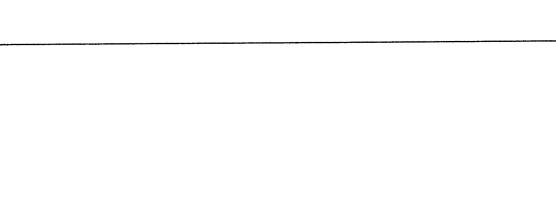
642		(9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl octadeca-9,12,15-trienoat
643		(5Z,8Z,11Z,14Z,17Z)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl henicososa-5,8,11,14,17-pentaenoat
644		(4Z,7Z,10Z,13Z,16Z,19Z)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl docosa-4,7,10,13,16,19-hexaenoat
645		(6Z,9Z,12Z,15Z)-7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl octadeca-6,9,12,15-tetraenoat
646		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl metyl cacbonat
647		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl etyl cacbonat
648		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl butyl cacbonat
649		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl pentyl cacbonat

650		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl cyclohexyl carbonat
651		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 2-methoxyethyl carbonat
652		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl diethyl phosphat
653		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl methylcabamat
654		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl ethylcabamat
655		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl propylcabamat
656		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl butylcabamat
657		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl pentylcabamat
658		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl hexylcabamat
659		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl octylcabamat

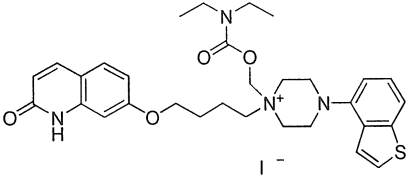
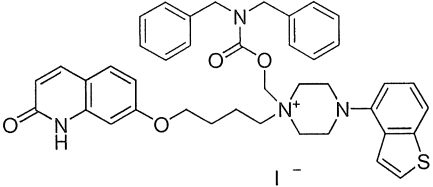
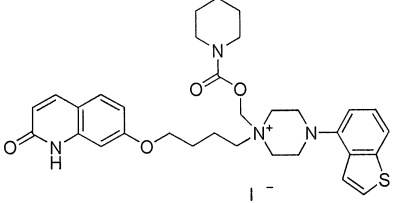
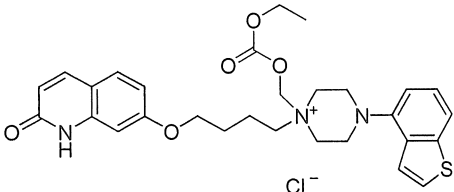
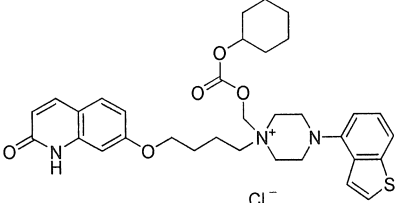
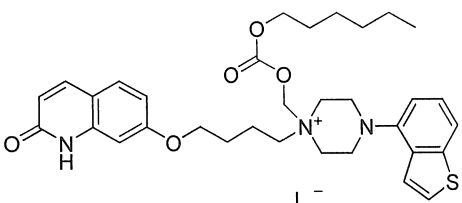
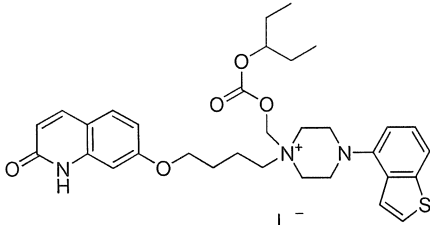
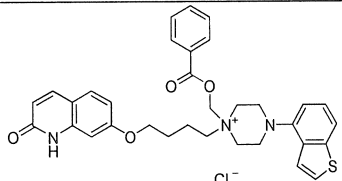
660		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dextrylcacetat
661		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dodexylcacetat
662		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl tetradexylcacetat
663		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl hexadexylcacetat
664		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dimethylcacetat
665		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dipropylcacetat
666		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl diisobutylcacetat
667		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dibutylcacetat
668		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dihexylcacetat
669		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dioctylcacetat

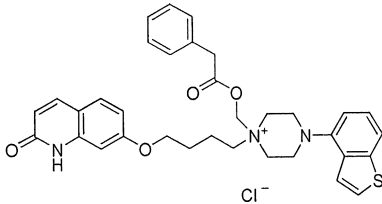
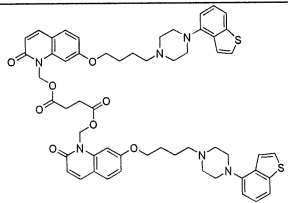
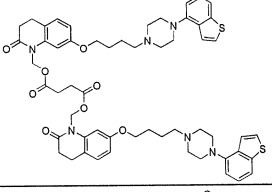
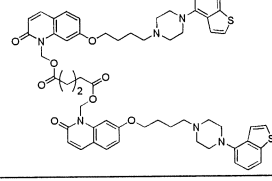
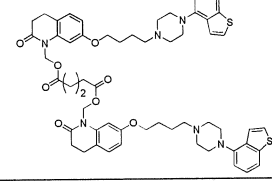
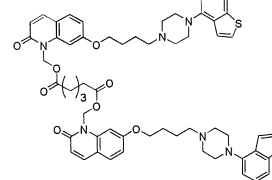
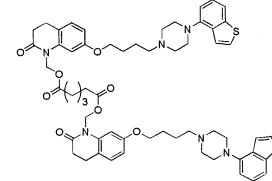
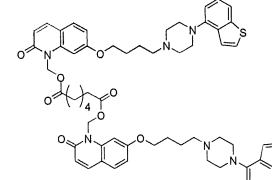
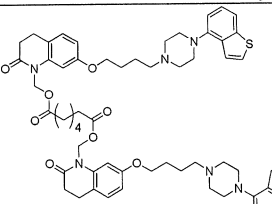
670		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl didexylcacetat
671		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl didodexylcacetat
672		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl ditetradexylcacetat
673		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl dihexadexylcacetat
674		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl bis(2-hydroxyethyl)cacetat
675		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl piperidin-1-carboxylat
676		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 4-methylpiperazin-1-carboxylat
677		7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl 1,4'-bipiperidin-1'-carboxylat
678		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(propionyloxymethyl)piperazin-1-ium chloride

679		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium chloride
680		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(pentanoyloxymethyl)piperazin-1-ium chloride
681		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium chloride
682		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium chloride
683		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium chloride
684		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium chloride
685		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-ium chloride
686		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(undecanoyloxymethyl)piperazin-1-ium iodide
687		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(tetradecanoyloxymethyl)piperazin-1-ium iodide

688		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(palmitoyloxymethyl)piperazin-1-iodua
689		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(stearyloxymethyl)piperazin-1-iodua
690		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
691		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
692		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
693		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
694		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-clorua
695		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-((2-propylpentanoyloxy)metyl)piperazin-1-iodua

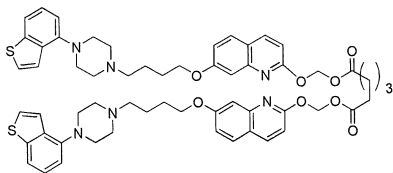
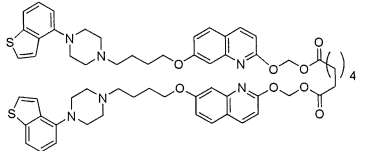
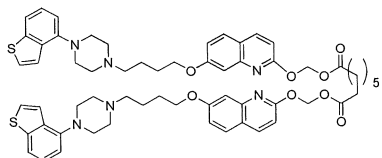
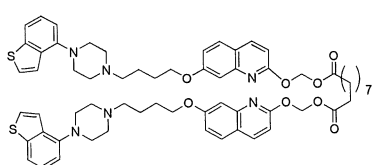
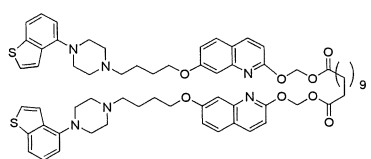
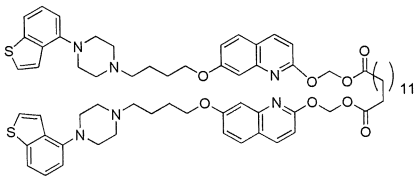
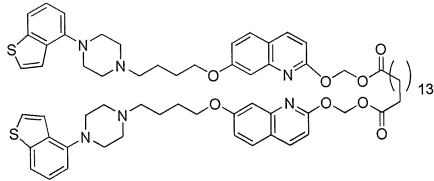
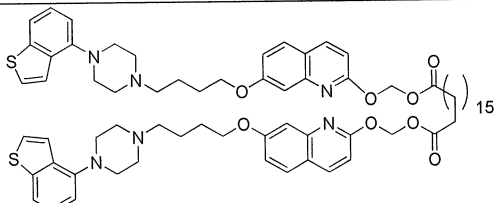
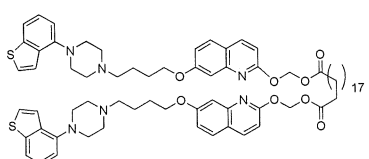
696		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-((2-pentylheptanoyloxy)methyl)piperazin-1-iodua
697		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(pivaloyloxymethyl)piperazin-1-clorua
698		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((2,2-dimethylbutanoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
699		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((2,2-dimethylpentanoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
700		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((2,2-dimethylhexanoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
701		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((2,2-dimethyltetradecanoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
702		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((1-methylcyclohexanecarbonyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
703		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((hexylcarbamoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua

704		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((diethylcarbamoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
705		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((dibenzylcarbamoyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
706		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-((piperidin-1-yl carbonyloxy)methyl)piperazin-1-iodua
707		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((ethoxycarbonyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-chlorua
708		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((cyclohexyloxycarbonyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-chlorua
709		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-((hexyloxycarbonyloxy)methyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-iodua
710		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-(((pentan-3-yloxy)carbonyloxy)methyl)piperazin-1-iodua
711		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(benzoyloxymethyl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)piperazin-1-chlorua

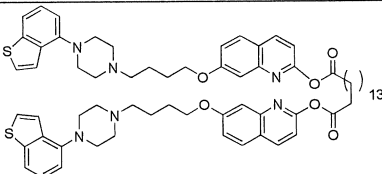
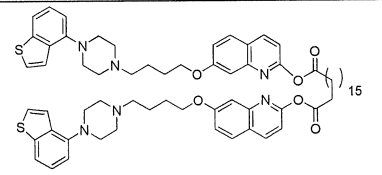
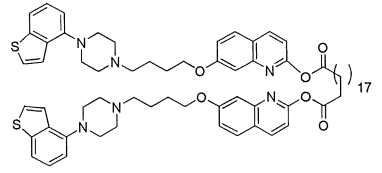
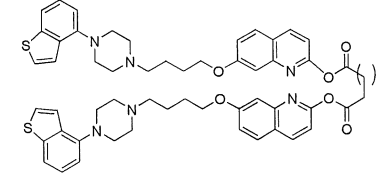
712		4-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(4-(2-oxo-1,2-dihydroquinolin-7-yloxy)butyl)-1-((2-phenylaxetoxy)methyl)piperazin-1-yl chlorua
713		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)succinat
714		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)succinat
715		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)glutarat
716		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)glutarat
717		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)adipat
718		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)adipat
719		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)heptandioat
720		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)heptandioat

721		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)octandioat
722		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)octandioat
723		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)decandioat
724		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)decandioat
725		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)dodecandioat
726		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)dodecandioat
727		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)tetradecandioat
728		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl)tetradecandioat
729		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl)hexadecandioat

730		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl) hexadecandioat
731		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl) octadecandioat
732		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl) octadecandioat
733		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl) icosandioat
734		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl) icosandioat
735		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxoquinolin-1(2H)-yl)methyl) docosandioat
736		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)-2-oxo-3,4-dihydroquinolin-1(2H)-yl)methyl) docosandioat
737		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) succinat
738		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) glutarat

739		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) adipat
740		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) heptandioat
741		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) octandioat
742		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) decandioat
743		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) dodecandioat
744		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) tetradecandioat
745		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) hexadecandioat
746		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) octadecandioat
747		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yloxy)methyl) icosandioat

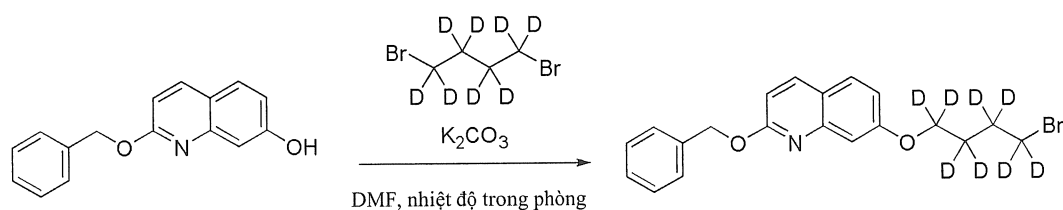
748		bis((7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)oxy)methyl) docosandioat
749		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) succinat
750		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) glutarat
751		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) adipat
752		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) heptandioat
753		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) octandioat
754		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) decandioat
755		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) dodecandioat
756		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl) tetradecandioat

757		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)hexadecandioat
758		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)octadecandioat
759		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)icosandioat
760		bis(7-(4-(4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-1-yl)butoxy)quinolin-2-yl)docosandioat

Ví dụ A: Tổng hợp đơterua của 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on

A-1: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on (phương pháp tổng hợp 1)

Bước 1: Tổng hợp 2-benzyloxy-7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolin

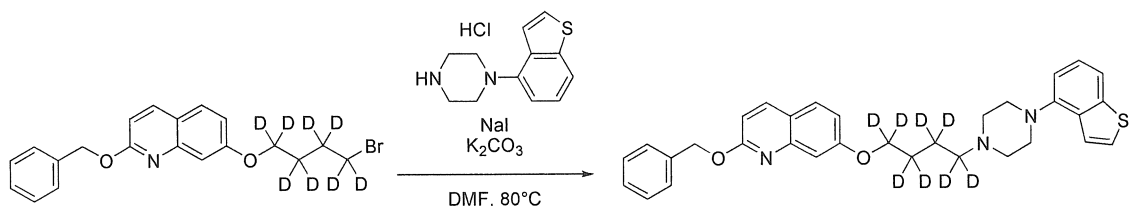


Thêm 1,4-dibromobutan-d₈ (99,6% nguyên tử D: 2,4ml) vào hỗn hợp gồm 2-benzyloxy-7-hydroxy quinolin (2,52g) và kali cacbonat (1,67g) trong dimetylformamit (25ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Thêm nước, etyl axetat vào hỗn hợp phản ứng, chất không hòa tan được lọc ra và phần lọc được phân tách, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm. Tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan:etyl axetat=10:0→9:1) để thu được 2-benzyloxy-7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolin (3,14g).

2-benzyloxy-7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolin: bột trắng,

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 5,52 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=8,7Hz), 7,02 (1H, dd, J=8,8, 2,5Hz), 7,21 (1H, d, J=2,5Hz), 7,29-7,47 (3H, m), 7,49-7,56 (2H, m), 7,60 (1H, d, J=8,8Hz), 7,91 (1H, d, J=8,7Hz)

Bước 2: Tổng hợp 2-benzyloxy-7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolin

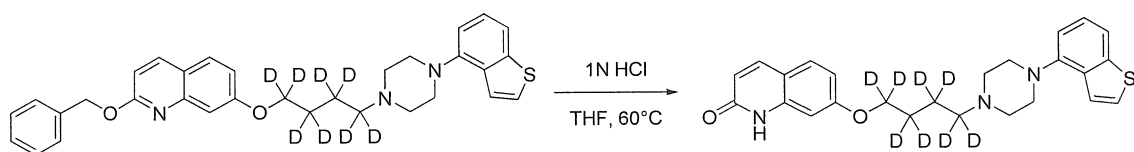


Hỗn hợp gồm 2-benzyloxy-7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)quinolin (3,14g), 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua (2,43g), natri iodua (1,31g) và kali cacbonat (2,64g) trong dimetylformamit (60ml) được khuấy ở 80°C trong 5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (n-hexan:etyl axetat=7:3→5:5) để thu được 2-benzyloxy-7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolin (3,73g).

2-benzyloxy-7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolin: chất rắn vô định hình màu vàng nhạt,

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,64-2,83 (4H, m), 3,14-3,25 (4H, m), 5,53 (2H, s), 6,81 (1H, d, J=8,8Hz), 6,89 (1H, d, J=7,6Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 7,25-7,49 (7H, m), 7,50-7,63 (4H, m), 7,91 (1H, d, J=8,8Hz).

Bước 3: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on



Hỗn hợp gồm 2-benzyloxy-7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]quinolin (3,73g) và axit clohydric 1N (35,1ml) trong tetrahydrofuran (60ml) được khuấy ở 60°C trong 4 giờ và làm lạnh bằng nước đá. Thêm nước đá và hỗn hợp được khuấy. Chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước và làm khô dưới áp suất giảm. Thêm natri hydroxit 1N vào hỗn hợp bột thu được trong etanol (70ml) trong nước đá để bazơ hoá hỗn hợp. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và phần cặn được rửa bằng nước và kết tinh lại từ hỗn hợp gồm etanol và nước để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on (2,29g).

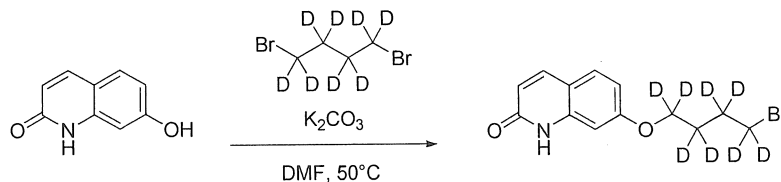
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on: bột trắng,

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2,54-2,67 (4H, m), 2,91-3,15 (4H, m), 6,29 (1H, d, J=9,5Hz), 6,75-6,83

(2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,6Hz), 7,21-7,30 (1H, m), 7,39 (1H, d, J=5,5Hz), 7,50-7,66 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 7,80 (1H, d, J=9,5Hz), 11,58 (1H, s).

Phương pháp tổng hợp 2

Bước 1: Tổng hợp 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on

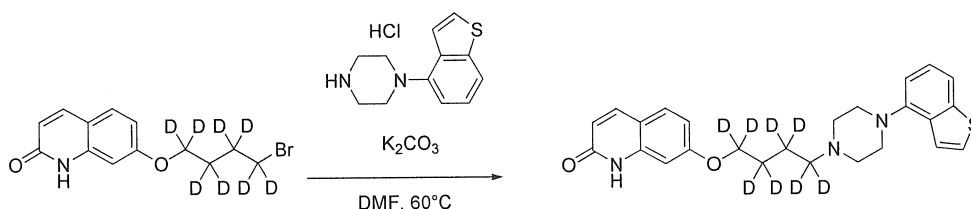


Thêm 1,4-dibromobutan-d₈ (99,6% nguyên tử D: 3g) vào hỗn hợp gồm 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on [70500-72-0] (0,72g) và kali cacbonat (0,68g) trong dimetylformamit (20ml) và khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 100 : 1) để thu được 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on (1,1g).

7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on : giống như bột trắng,

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 6,56 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=8,6Hz), 7,74 (1H, d, J=9,4Hz), 12,33 (1H, brs).

Bước 2: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on

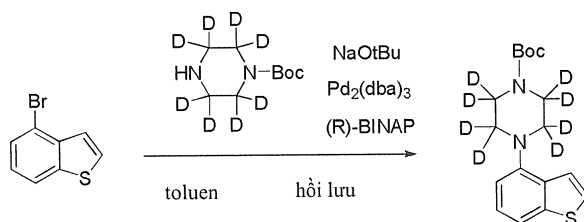


Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on (0,4g), 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua (0,37g), kali cacbonat (0,45g) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on (0,3g).

Thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on giống như đã được tổng hợp ở phương pháp tổng hợp 1.

Bột trắng, điểm nóng chảy: 177 - 179°C (tái kết tinh từ EtOH).

A-2: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy-

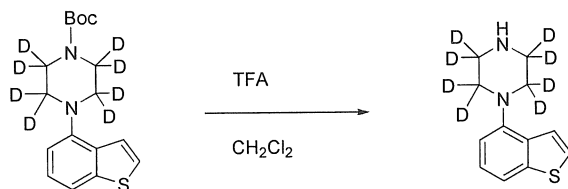
1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-onBước 1: Tổng hợp tert-butyl 4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxylat

Hỗn hợp gồm 4-bromo-benzo[b]thiophen [5118-13-8] (0,55g), tert-butyl 1-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-carboxylat (98,3% nguyên tử D: 0,5g), natri t-butoxit (0,25g), (R)-(+)-BINAP (30mg), tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi(0) (30mg) và toluen (20ml) được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu dưới khí quyển argon trong 3 giờ. Rót nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat : n-hexan = 1 : 100) để thu được tert-butyl 4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxylat (0,41g).

Tert-butyl 4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxylat: bột màu vàng

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,50 (9H, s), 3,03-3,09 (0,06H, br), 3,59-3,65 (0,06H, br), 6,87 (1H, dd, J=0,8, 7,7Hz), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 7,41 (2H, s), 7,57 (1H, d, J=8,0Hz).

Xác nhận bằng ¹H-NMR (CDCl₃): ít nhất 98% nguyên tử D.

Bước 2: Tổng hợp 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈

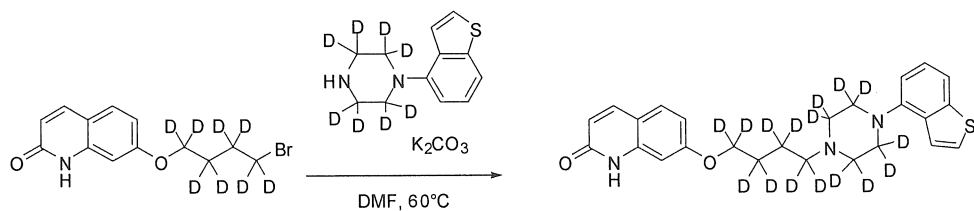
Thêm axit trifloaxetic (1ml) vào dung dịch chứa tert-butyl 4-(benzo[b]thiophen-4-yl)piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈-1-carboxylat (0,57g) trong diclometan (5ml) và khuấy hỗn hợp này ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Rót nước vào hỗn hợp phản ứng, kiểm hóa bằng dung dịch natri hydroxit và chiết hỗn hợp này bằng diclometan, rửa bằng nước và làm khô bằng magiê sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phân cận bằng sắc ký cột silicagel (silicagel bazo, etyl axetat : metanol= 20 : 1) để thu được 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,31g).

1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈: dầu màu nâu

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3,06-3,10 (0,13H, br), 6,88 (1H, dd, J=0,8, 7,6Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8Hz), 7,38 (1H, d, J=5,4Hz), 7,42 (1H, dd, J=0,7, 5,5Hz), 7,54 (1H, d, J=8,1Hz).

Xác nhận ¹H-NMR (CDCl₃): ít nhất 98% nguyên tử D.

Bước 3: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxy-

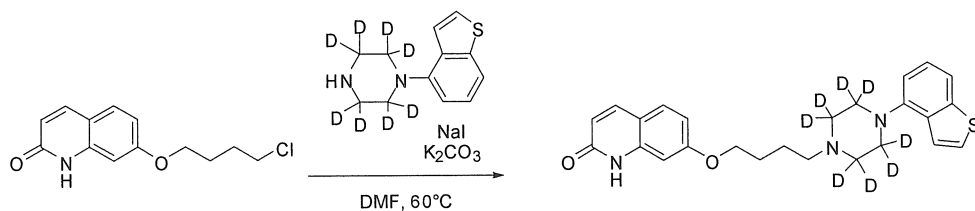
1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on

Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on (633mg) thu được ở ví dụ A-1, phương pháp tổng hợp 2, bước 1, 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (471mg) thu được ở ví dụ này, bước 2, kali cacbonat (374mg) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on (0,45g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on: bột màu vàng, điểm nóng chảy: 176 - 178°C (tái kết tinh từ EtOH)

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2,64-2,72 (0,06H, m), 3,02-3,20 (0,06H, m), 6,55 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,79-6,86 (2H, m), 6,89 (1H, dd, J = 0,7, 7,6Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,36-7,46 (3H, m), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (1H, d, J = 9,4Hz), 12,34 (1H, brs).

A-3: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy]-1H-quinolin-2-on



Hỗn hợp gồm 7-(4-clobutoxy)-1H-quinolin-2-on (340mg), 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (310mg) thu được ở ví dụ A-2, bước 2, natri iodua (220mg), kali cacbonat (240mg) và dimetylformamit (10ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy]-1H-quinolin-2-on (0,31g).

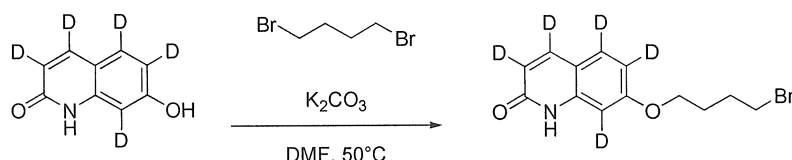
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy]-1H-quinolin-2-on: bột màu vàng, điểm nóng chảy: 175,5 - 177°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1,70-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,5Hz), 2,66-2,72 (0,06H, m), 3,14-3,18 (0,06H, m), 4,12 (2H, t, J = 6,2Hz), 6,54 (1H, d, J = 9,4Hz), 6,79-6,86 (2H,

m), 6,89 (1H, dd, $J = 0,6, 7,6\text{Hz}$), 7,26 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,36-7,48 (3H, m), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 12,27 (1H, brs).

A-4: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

Bước 1: Tổng hợp 7-(4-bromobutoxy)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

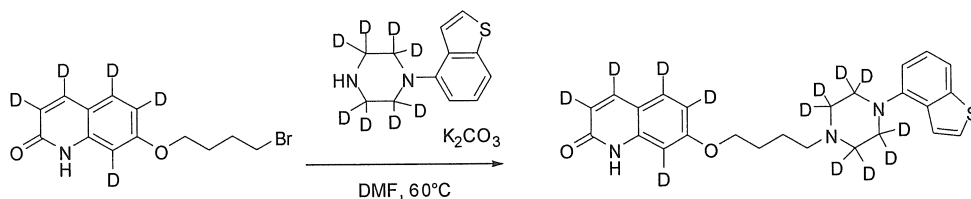


Thêm 1,4-dibromobutan (6,5ml) vào hỗn hợp gồm 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (99% nguyên tử D: 3g) thu được bằng phản ứng đơteri hóa (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) chứa 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on [70500-72-0] và kali cacbonat (3g) trong dimetylformamit (120ml) và khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 4 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 100 : 1) để thu được 7-(4-bromobutoxy)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (3,45g).

7-(4-bromobutoxy)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ : giống như bột trắng

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1,94-2,05 (2H, m), 2,05-2,15 (2H, m), 3,51 (2H, t, $J=6,5\text{Hz}$), 4,10 (2H, t, $J=6,0\text{Hz}$), 6,55 (0,01H, s), 6,79-6,81 (2H, m), 7,52 (0,008H, s), 7,73 (0,008H, s), 11,89 (1H, brs).

Bước 2: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

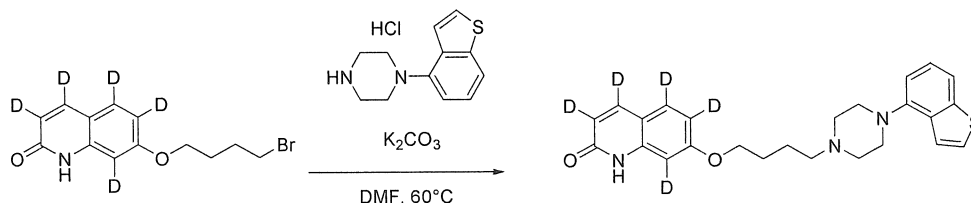


Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,6g), 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,5g), kali cacbonat (360mg) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,45g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: bột trắng, điểm nóng chảy: 175,5 - 177,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,70-1,84 (2H, m), 1,80-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,66-2,72 (<0,07H, br), 3,14-3,20 (<0,06H, br), 4,12 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 6,54 (<0,008H, s), 6,82 (<0,025H, d, $J = 5,7\text{Hz}$), 6,89 (1H, dd, $J = 0,6, 7,7\text{Hz}$), 7,26 (1H, t, $J = 7,9\text{Hz}$), 7,38 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, d, $J = 5,9\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,72 (<0,01H, s), 12,10 (1H, brs).

A-5: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

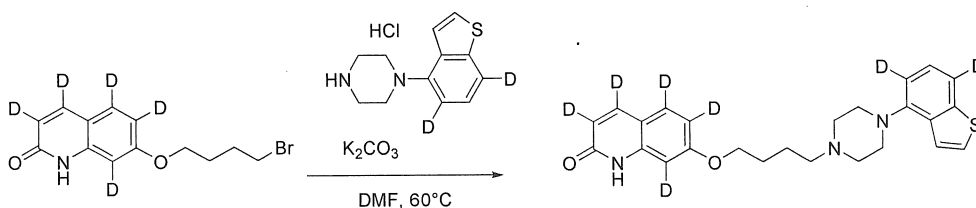


Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,6g) thu được ở ví dụ A-4, bước 1, 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua (0,56g), kali cacbonat (690mg) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol = 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,5g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: bột trắng, điểm nóng chảy: 177 - 179°C (tái kết tinh từ EtOH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1,70-1,85 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,54 (2H, t, $J = 7,4\text{Hz}$), 2,66-2,82 (4H, br), 3,14-3,28 (4H, br), 4,08-4,12 (2H, m), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, $J = 10,3\text{Hz}$), 6,89 (1H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,26 (1H, t, $J = 7,8\text{Hz}$), 7,36 (1H, d, $J = 5,5\text{Hz}$), 7,42 (1H, dd, $J = 0,6, 5,5\text{Hz}$), 7,54 (1H, d, $J = 8,0\text{Hz}$), 7,72 (<0,01H, s), 12,24 (1H, brs).

A-6: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅



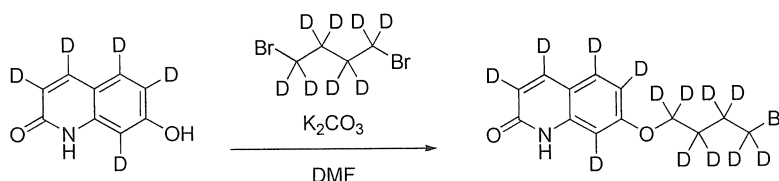
Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,6g) thu được ở ví dụ A-4, bước 1, 1-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin hydroclorua (0,56g) thu được bằng

phản ứng đoteri hóa (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) chứa 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua, kali cacbonat (690mg) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,42g). 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: bột trắng, điểm nóng chảy: 176,5 - 178,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1,70-1,98 (4H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 4,12 (2H, t, J = 6,1Hz), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 10,0Hz), 6,89 (<0,01H, d, J = 7,7Hz), 7,08(<0,02H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,89H, d, J = 5,5Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,54 (0,06H, d, J = 8,1Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,23 (1H, brs).

A-7: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

Bước 1: Tổng hợp 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

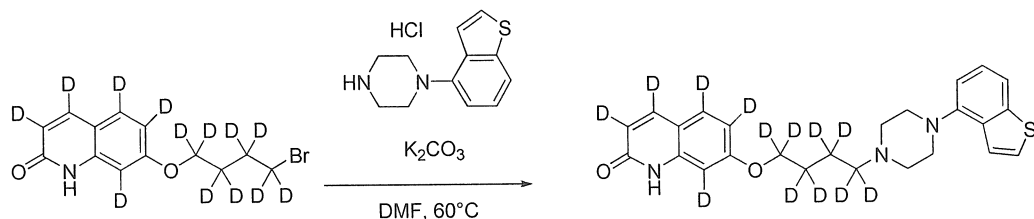


Thêm 1,4-dibromobutan-d₈ (99,6% nguyên tử D: 5,55g) vào hỗn hợp gồm 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (99% nguyên tử D: 1,65g) thu được bằng phản ứng đoteri hóa (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) chứa 7-hydroxy-1H-quinolin-2-on [70500-72-0] và kali cacbonat (1,51g) trong dimetylformamit (40ml) và khuấy hỗn hợp này ở 50°C trong 4 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 100 : 1) để thu được 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (1,1g).

7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: giống như bột trắng,

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 6,55 (0,008H, s), 6,81 (0,021H, d, J=9,6Hz), 7,45 (0,008H, s), 7,74 (0,008H, s), 12,28(1H, brs).

Bước 2: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

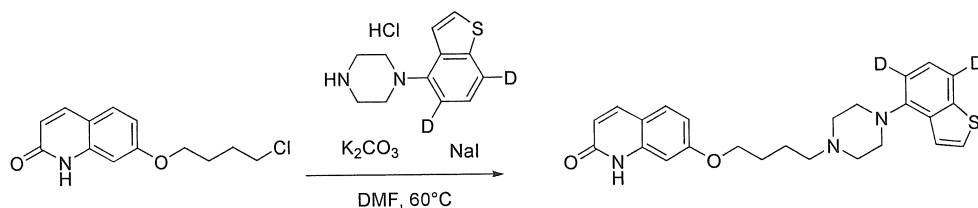


Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,5g) thu được ở ví dụ này, bước 1, 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua (0,45g), kali cacbonat (0,56g) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,24g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: bột trắng, điểm nóng chảy: 176 - 177,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2,60-2,84 (4H, br), 3,10-3,28 (4H, br), 6,54 (<0,007H, s), 6,82 (<0,02H, d, J = 6,0Hz), 6,89 (1H, dd, J = 0,5,7,6Hz), 7,27 (1H, t, J = 7,8Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,42 (1H, dd, J=0,5, 5,6Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,009H, s), 12,13 (1H, brs).

A-8: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on



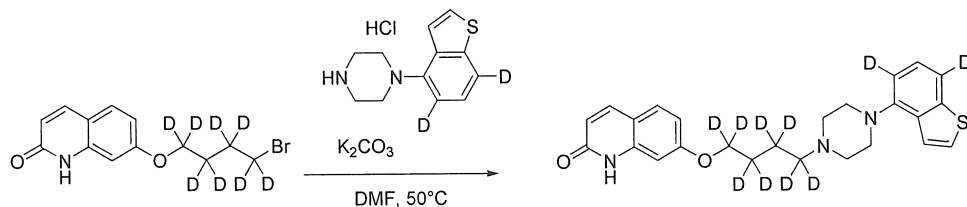
Hỗn hợp gồm 7-(4-clobutoxy)-1H-quinolin-2-on (0,5g), 1-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin hydroclorua (0,56g) thu được bằng phản ứng đơteri hóa (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) chứa 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua, natri iodua (0,33g), kali cacbonat (690mg) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 60°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol= 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (0,31g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on: bột trắng, điểm nóng chảy: 179,5 - 181,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 1,68-1,84 (2H, m), 1,84-1,96 (2H, m), 2,54 (2H, t, J = 7,4Hz), 2,66-

2,80 (4H, br), 3,16-3,26 (4H, br), 4,12 (2H, t, $J = 6,2\text{Hz}$), 6,54 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 6,78-6,86 (2H, m), 6,90 (<0,02H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,82H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,40-7,48 (2H, m), 7,54 (0,05H, d, $J = 8,6\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 12,09 (1H, brs).

A-9: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on

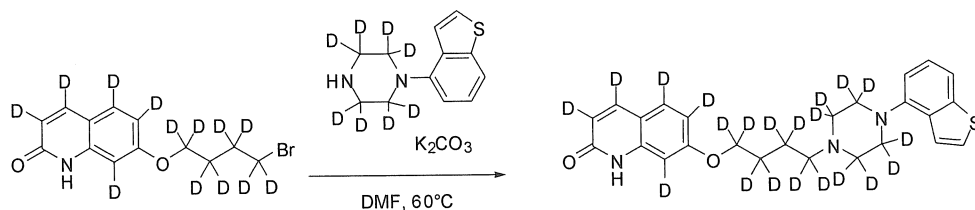


Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on (0,5g) thu được ở ví dụ A-1, phương pháp tổng hợp 2, bước 1, 1-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin hydroclorua (0,46g) thu được bằng phản ứng đơteri hóa (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) chứa 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua, kali cacbonat (0,57g) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng etyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol = 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on (0,35g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on: bột trắng, điểm nóng chảy 176,5 - 178,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2,66-2,80 (4H, br), 3,10-3,28 (4H, br), 6,55 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 6,81 (1H, dd, $J = 2,4, 8,6\text{Hz}$), 6,85 (1H, d, $J = 2,3\text{Hz}$), 6,89 (<0,04H, d, $J = 7,7\text{Hz}$), 7,24-7,28 (1H, m), 7,38 (0,85H, d, $J = 5,6\text{Hz}$), 7,40-7,46 (2H, m), 7,54 (0,06H, dd, $J = 0,5, 8,0\text{Hz}$), 7,72 (1H, d, $J = 9,4\text{Hz}$), 12,47 (1H, brs).

A-10: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅



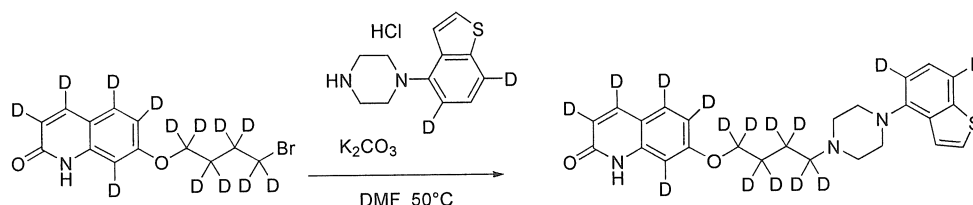
Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,6g) thu được ở ví dụ A-7, bước 1, 1-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈ (0,57g) thu được ở ví dụ A-2, bước 2, kali cacbonat (380mg) và dimetylformamit (20ml) được

khấy ở 60°C trong 5 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol = 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,45g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-2,2,3,3,5,5,6,6-d₈]-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: bột trắng, điểm nóng chảy: 175,5 - 177,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2,64-2,72 (<0,06H, br), 3,14-3,20 (<0,06H, br), 6,54 (<0,01H, s), 6,80-6,86 (<0,04H, m), 6,89 (1H, dd, J = 0,8, 7,6Hz), 7,26 (1H, t, J = 7,9Hz), 7,38 (1H, d, J = 5,5Hz), 7,41 (1H, dd, J = 0,7, 5,6Hz), 7,54 (1H, d, J = 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,35 (1H, brs).

A-11: Tổng hợp 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅

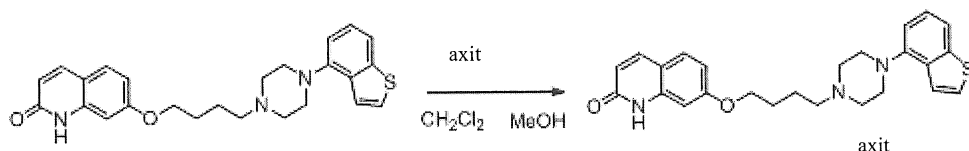


Hỗn hợp gồm 7-(4-bromobutoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈)-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,5g) thu được ở ví dụ A-7, bước 1, 1-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin hydroclorua (0,46g) thu được bằng phản ứng đơteri hóa (Org. Lett. 2004, 6, 1485.; Bull. Chem. Soc. Jpn. 2008, 81, 278.) chứa 1-benzothiophen-4-piperazin hydroclorua, kali cacbonat (0,56g) và dimetylformamit (20ml) được khuấy ở 50°C trong 6 giờ. Thêm nước vào hỗn hợp phản ứng và chiết hỗn hợp này bằng ethyl axetat, rửa bằng nước và làm khô bằng natri sulfat. Làm bay hơi dung môi dưới áp suất giảm và tinh chế phần cặn bằng sắc ký cột silicagel (diclometan : metanol = 30 : 1) để thu được 7-[4-(4-benzo [b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅ (0,34g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-5,7-d₂-piperazin-1-yl)-butoxy-1,1,2,2,3,3,4,4-d₈]-1H-quinolin-2-on-3,4,5,6,8-d₅: bột trắng, điểm nóng chảy 175,5 - 177,5°C (tái kết tinh từ EtOH).

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm : 2,66-2,80 (4H, br), 3,14-3,26 (4H, br), 6,54 (<0,01H, s), 6,83 (<0,02H, d, J = 11,2Hz), 6,89 (<0,01H, d, J = 7,6Hz), 7,06-7,10 (<0,02H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,38 (0,86H, d, J = 5,6Hz), 7,42 (1H, d, J = 5,6Hz), 7,54 (<0,05H, dd, J = 0,6, 8,0Hz), 7,72 (<0,01H, s), 12,28 (1H, brs).

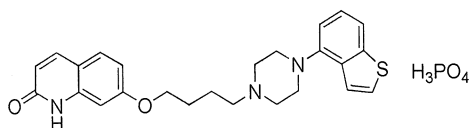
Ví dụ B: Tổng hợp muối chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on



Phosphat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on (15g) trong diclometan (100ml) và metanol (100ml) được gia nhiệt đến 60°C, hòa tan và thêm axit phosphoric (4,39g) vào ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on phosphat (17,9g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on phosphat (17,5g) được tái kết tinh từ etanol (550ml) và nước (550ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on phosphat (14,4g).



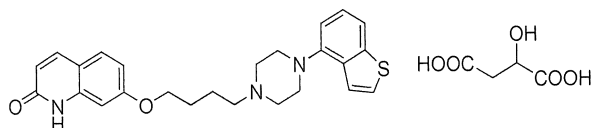
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on phosphat : các tinh thể không màu: điểm nóng chảy 226 - 228°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,66-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,63 (2H, t, J=7,0Hz), 2,76-2,86 (4H, br), 3,08-3,18 (4H, br), 4,07 (2H, t, J=6,2Hz), 6,30 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,4Hz), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=9,4Hz), 7,63 (1H, d, J=8,0Hz), 7,71 (1H, d, J=5,5Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 11,2-12,2 (1H, br).

DL-malat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on (15g) trong diclometan (100ml) và metanol (100ml) được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và thêm axit DL-malic (5,11g) đã hòa tan trong nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on DL-malat (20g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on DL-malat (20g) được tái kết tinh từ etanol (350ml) và nước (50ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on DL-malat (14,5g).



7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on DL-malat: tinh thể

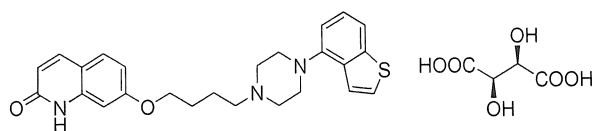
không màu: điểm nóng chảy 136 - 139°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=7,1Hz), 2,74-2,86 (4H, br), 3,06-3,18 (4H, br), 4,06 (2H, t, J=6,0Hz), 4,21 (2H, s), 6,30 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,4Hz), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 7,42 (1H, d, J=5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=9,3Hz), 7,63 (1H, d, J=8,0Hz), 7,71 (1H, d, J=5,5Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 11,59 (1H, brs).

L(+)-tatrát :

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (15g) trong diclometan (100ml) và metanol (100ml) được gia nhiệt đến 60°C, hòa tan và thêm axit L(+)-tatrát (5,72g) được hòa tan trong nước (10ml) ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on L(+)-tatrát (19,3g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on L(+)-tatrát (19,3g) được tái kết tinh từ etanol (700ml) và nước (250ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on L(+)-tatrát (16,5g).



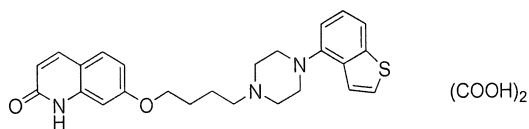
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on L(+)-tatrát: tinh thể không màu: điểm nóng chảy 198 - 203°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1,64-1,76 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (1H, dd, J=6,7, 15,6Hz), 2,59 (1H, dd, J=6,4, 15,6Hz), 2,66 (2H, t, J=7,2Hz), 2,78-2,88 (4H, br), 3,06-3,18 (4H, br), 4,07 (2H, t, J=6,2Hz), 4,16 (1H, t, J=6,5Hz), 6,30 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,90 (1H, d, J=7,2Hz), 7,29 (1H, t, J=7,8Hz), 7,43 (1H, dd, J=0,6, 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=9,3Hz), 7,63 (1H, d, J=8,0Hz), 7,71 (1H, d, J=5,5Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 11,59 (1H, brs).

Oxalat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (3g) trong diclometan (20ml) và metanol (20ml) được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và thêm axit oxalic (0,69g) hòa tan trong metanol (5ml) ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on oxalat (3,3g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on oxalat (1g) được tái kết tinh từ etanol (20ml) và nước (20ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on oxalat (0,8g).



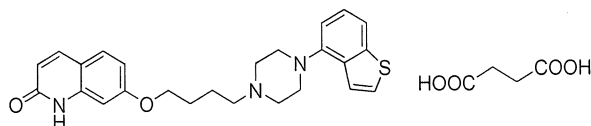
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on oxalat : tinh thể không màu: điểm nóng chảy 126,5 - 128°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,78-1,90 (4H, br), 3,06-3,14 (2H, br), 3,24-3,36 (4H, br), 3,62-4,24 (6H, br), 6,31 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,86 (2H, m), 6,95 (1H, d, J=7,4Hz), 7,31 (1H, t, J=7,9Hz), 7,48 (1H, dd, J=0,4, 5,6Hz), 7,57 (1H, d, J=9,4Hz), 7,69 (1H, d, J=8,1Hz), 7,75 (1H, d, J=5,5Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 11,62 (1H, brs).

Sucinat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (2g) trong diclometan (20ml) và metanol (20ml) được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và thêm axit succinic (0,6g) hòa tan trong metanol-nước ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on succinat (2,4g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on succinat (1g) được tái kết tinh từ etanol (20ml) và nước (8ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on succinat (0,74g).



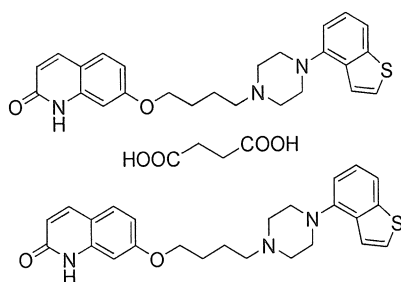
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on succinat: tinh thể không màu: điểm nóng chảy 158,5 - 160°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (4H, s), 2,44-2,50 (2H, m), 2,60-2,70 (4H, br), 3,04-3,10 (4H, br), 4,06 (2H, t, J=6,4Hz), 6,29 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,89 (1H, d, J=7,3Hz), 7,27 (1H, t, J=7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J=0,4, 5,6Hz), 7,56 (1H, d, J=9,3Hz), 7,61 (1H, d, J=8,0Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 11,58 (1H, brs).

1/2 succinat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (2g) trong diclometan (20ml) và metanol (20ml) được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và thêm axit succinic (0,3g) hòa tan trong metanol-nước ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on 1/2 succinat (1,84g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on 1/2 succinat (1g) được tái kết tinh từ etanol (20ml) và nước (5ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on 1/2 succinat (0,69g).



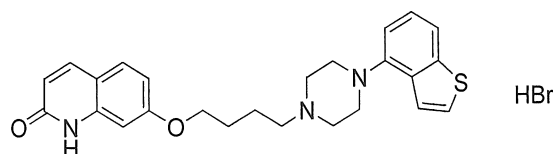
7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on 1/2 succinat: tinh thể không màu: điểm nóng chảy 158 - 160°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,60-1,70 (2H, m), 1,76-1,86 (2H, m), 2,41 (2H, s), 2,47 (2H, t, J=7,2Hz), 2,60-2,70 (4H, br), 3,02-3,10 (4H, br), 4,06 (2H, t, J=6,4Hz), 6,30 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,88 (1H, d, J=7,3Hz), 7,28 (1H, t, J=7,8Hz), 7,40 (1H, dd, J=0,4, 5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=9,4Hz), 7,61 (1H, d, J=7,6Hz), 7,69 (1H, d, J=5,5Hz), 7,80 (1H, d, J=9,5Hz), 11,59 (1H, brs).

Hydrobromua:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on (2g) trong diclometan (20ml) và metanol (20ml) được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và thêm dung dịch chứa axit bromhydric (0,86g) trong metanol vào ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on hydrobromua (2,2g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on hydrobromua (1g) được tái kết tinh từ etanol (20ml) và nước (5ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on hydrobromua (0,81g).



7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-on hydrobromua: tinh thể không màu: điểm nóng chảy 223 - 228°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

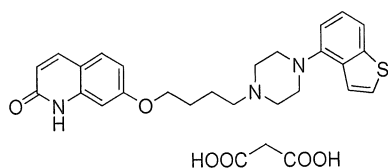
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,80-2,00 (4H, br), 3,06-3,20 (2H, m), 3,26-3,40 (4H, br), 3,50-3,74 (4H, m), 4,09 (2H, t, J=5,4Hz), 6,31 (1H, d, J=9,4Hz), 6,80-6,86 (2H, m), 6,99 (1H, d, J=7,6Hz), 7,33 (1H, t, J=7,9Hz), 7,51 (1H, d, J=5,5Hz), 7,59 (1H, d, J=9,2Hz), 7,72 (1H, d, J=8,0Hz), 7,78 (1H, d, J=5,5Hz), 7,82 (1H, d, J=9,5Hz), 9,65 (1H, brs), 11,62 (1H, s).

Malonat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl)-piperazin-1-yl]-butoxy]-1H-quinolin-2-

on (2g) trong diclometan (20ml) và metanol (20ml) được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và thêm axit malonic (0,53g) hòa tan trong metanol ở nhiệt độ trong phòng. Các tinh thể kết tủa thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on malonat (2,4g).

7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on malonat (1g) được tái kết tinh từ etanol (4ml) và nước (10ml) để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on malonat (0,72g).

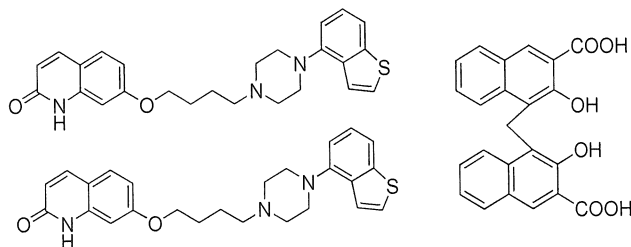


7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on malonat: tinh thể không màu: điểm nóng chảy 134 - 136°C (tái kết tinh từ EtOH - H₂O).

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,68-1,88 (4H, m), 2,82 (2H, brs), 2,92-3,08 (6H, m), 3,12-3,22 (4H, br), 4,07 (2H, t, J=5,8Hz), 6,30 (1H, d, J=9,4Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,93 (1H, d, J=7,6Hz), 7,30 (1H, t, J=7,8Hz), 7,45 (1H, d, J=5,5Hz), 7,57 (1H, d, J=9,4Hz), 7,66 (1H, d, J=8,1Hz), 7,73 (1H, d, J=5,5Hz), 7,81 (1H, d, J=9,5Hz), 11,60 (1H, brs).

1/2 pamoat:

Huyền phù chứa 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on (1g) trong dimetylformamit (10ml) và axetonitril (10ml) được gia nhiệt để thu được dung dịch và thêm axit pamoic (0,49g). Hỗn hợp được gia nhiệt lên đến 60°C, hòa tan và hỗn hợp được để yên ở nhiệt độ trong phòng. Thêm nước, các chất huyền dịch thu được bằng cách lọc và làm khô để thu được 7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on 1/2 pamoat (1,5g).



7-[4-(4-benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)-butoxy]-1H-quinolin-2-on 1/2 pamoat: vô định hình màu vàng

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm : 1,78-1,92 (4H, m), 3,4-3,8 (10H, br), 4,05-4,12 (2H, m), 4,71 (1H, s), 6,31 (1H, d, J=9,5Hz), 6,78-6,84 (2H, m), 6,96 (1H, d, J=7,6Hz), 7,04 (1H, t, J=7,4Hz), 7,13-7,19 (1H, m), 7,31 (1H, t, J=7,8Hz), 7,49 (1H, d, J=5,5Hz), 7,56 (1H, d, J=8,7Hz), 7,69 (2H, d,

$J=8,0\text{Hz}$), 7,76 (1H, d, $J=5,5\text{Hz}$), 7,81 (1H, d, $J=9,5\text{Hz}$), 8,18 (1H, d, $J=8,6\text{Hz}$), 8,25 (1H, s), 11,63 (1H, brs).

Ví dụ thử nghiệm 1

Mỗi hợp chất ví dụ được kiểm tra khả năng hòa tan trong dầu (dầu vừng, benzyl benzoat).

Đối với trọng lượng riêng của dầu, các trị số sau được sử dụng.

Dầu vừng (trọng lượng riêng: 0,914 - 0,921)

Benzyl benzoat (trọng lượng riêng: 1,123)

Phương pháp

Hợp chất ví dụ được đo trong vi ống và thêm dầu (dầu vừng hoặc benzyl benzoat) với lượng sao cho tạo ra nồng độ là 10mg/0,1ml. Sau khi khuấy, khả năng hòa tan được đánh giá bằng mắt thường. Nếu hợp chất không được hòa tan, hỗn hợp được gia nhiệt và khả năng hòa tan được đánh giá sau khi làm nguội.

Các kết quả được thể hiện ở bảng 3 và bảng 4. Ở các bảng này, O có nghĩa là hòa tan.

Bảng 3

Ví dụ số	Dầu vừng
Ví dụ 17	O
Ví dụ 21	O
Ví dụ 28	O
Ví dụ 44	O
Ví dụ 45	O
Ví dụ 52	O
Ví dụ 57	O
Ví dụ 60	O
Ví dụ 75	O
Ví dụ 76	O
Ví dụ 79	O
Ví dụ 134	O
Ví dụ 135	O
Ví dụ 142	O
Ví dụ 144	O
Ví dụ 149	O
Ví dụ 150	O
Ví dụ 154	O
Ví dụ 156	O
Ví dụ 158	O
Ví dụ 177	O
Ví dụ 179	O
Ví dụ 180	O
Ví dụ 373	O
Ví dụ 379	O
Ví dụ 380	O
Ví dụ 381	O
Ví dụ 384	O

Bảng 4

Ví dụ số	benzyl benzoat
Ví dụ 9	○
Ví dụ 10	○
Ví dụ 11	○
Ví dụ 12	○
Ví dụ 13	○
Ví dụ 14	○
Ví dụ 15	○
Ví dụ 16	○
Ví dụ 17	○
Ví dụ 18	○
Ví dụ 19	○
Ví dụ 20	○
Ví dụ 21	○
Ví dụ 22	○
Ví dụ 23	○
Ví dụ 24	○
Ví dụ 25	○
Ví dụ 26	○
Ví dụ 27	○
Ví dụ 28	○
Ví dụ 29	○
Ví dụ 30	○
Ví dụ 31	○
Ví dụ 32	○
Ví dụ 33	○
Ví dụ 34	○
Ví dụ 35	○
Ví dụ 36	○
Ví dụ 37	○
Ví dụ 38	○
Ví dụ 39	○
Ví dụ 40	○
Ví dụ 41	○
Ví dụ 42	○
Ví dụ 43	○
Ví dụ 44	○
Ví dụ 45	○
Ví dụ 46	○
Ví dụ 47	○
Ví dụ 48	○
Ví dụ 49	○
Ví dụ 50	○
Ví dụ 51	○
Ví dụ 52	○
Ví dụ 53	○
Ví dụ 54	○
Ví dụ 55	○

Ví dụ 56	○
Ví dụ 57	○
Ví dụ 58	○
Ví dụ 59	○
Ví dụ 60	○
Ví dụ 61	○
Ví dụ 62	○
Ví dụ 63	○
Ví dụ 64	○
Ví dụ 65	○
Ví dụ 67	○
Ví dụ 68	○
Ví dụ 69	○
Ví dụ 70	○
Ví dụ 71	○
Ví dụ 72	○
Ví dụ 73	○
Ví dụ 74	○
Ví dụ 75	○
Ví dụ 76	○
Ví dụ 77	○
Ví dụ 78	○
Ví dụ 79	○
Ví dụ 80	○
Ví dụ 81	○
Ví dụ 82	○
Ví dụ 83	○
Ví dụ 84	○
Ví dụ 85	○
Ví dụ 86	○
Ví dụ 87	○
Ví dụ 88	○
Ví dụ 89	○
Ví dụ 90	○
Ví dụ 91	○
Ví dụ 92	○
Ví dụ 93	○
Ví dụ 94	○
Ví dụ 95	○
Ví dụ 96	○
Ví dụ 97	○
Ví dụ 98	○
Ví dụ 99	○
Ví dụ 100	○
Ví dụ 101	○
Ví dụ 102	○
Ví dụ 103	○
Ví dụ 104	○
Ví dụ 105	○
Ví dụ 106	○

Ví dụ 107	○
Ví dụ 108	○
Ví dụ 109	○
Ví dụ 110	○
Ví dụ 111	○
Ví dụ 112	○
Ví dụ 113	○
Ví dụ 114	○
Ví dụ 115	○
Ví dụ 116	○
Ví dụ 117	○
Ví dụ 118	○
Ví dụ 119	○
Ví dụ 120	○
Ví dụ 121	○
Ví dụ 122	○
Ví dụ 123	○
Ví dụ 124	○
Ví dụ 125	○
Ví dụ 126	○
Ví dụ 127	○
Ví dụ 128	○
Ví dụ 129	○
Ví dụ 130	○
Ví dụ 131	○
Ví dụ 132	○
Ví dụ 134	○
Ví dụ 135	○
Ví dụ 136	○
Ví dụ 137	○
Ví dụ 139	○
Ví dụ 140	○
Ví dụ 141	○
Ví dụ 142	○
Ví dụ 143	○
Ví dụ 144	○
Ví dụ 145	○
Ví dụ 146	○
Ví dụ 147	○
Ví dụ 148	○
Ví dụ 149	○
Ví dụ 150	○
Ví dụ 151	○
Ví dụ 152	○
Ví dụ 153	○
Ví dụ 154	○
Ví dụ 156	○
Ví dụ 158	○
Ví dụ 163	○
Ví dụ 165	○

Ví dụ 168	○
Ví dụ 170	○
Ví dụ 175	○
Ví dụ 177	○
Ví dụ 179	○
Ví dụ 180	○
Ví dụ 371	○
Ví dụ 372	○
Ví dụ 373	○
Ví dụ 379	○
Ví dụ 380	○
Ví dụ 381	○
Ví dụ 382	○
Ví dụ 384	○

Ví dụ thử nghiệm 2: Dược động học của các chế phẩm tiêm vào trong cơ

Chế phẩm dạng hạt mịn đã được tạo huyền phù được dùng làm dung dịch tiêm chậm cần phải tạo huyền phù lại trước khi sử dụng và diện tích bề mặt hạt ảnh hưởng đáng kể đến profil giải phóng thuốc. Do đó, cỡ hạt sau khi tạo huyền phù lại cần phải được kiểm soát nghiêm ngặt để không xảy ra sự kết tụ và và tương tự.

Mặt khác, vì chế phẩm tan trong dầu chứa dược chất đã hòa tan hoàn toàn trong đó, việc tạo huyền phù lại trước khi sử dụng là không cần thiết, và vì thuốc được giải phóng tùy thuộc vào hệ số phân bố dầu-nước, việc kiểm soát cỡ hạt là không cần thiết. Ngoài ra, vì có thể khử trùng bằng cách lọc, mà không thể đạt được đối với các chế phẩm hạt mịn được tạo huyền phù, chế phẩm này có thể được điều chế một cách thuận tiện hơn.

Vì hợp chất được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1 thể hiện độ tan thấp trong chất nền dầu như benzyl benzoat và tương tự, không thể tạo ra chế phẩm tan trong dầu. Khi chế phẩm tan được tạo ra, cần phải sử dụng chất nền dạng nước sử dụng tác nhân hòa tan như Captisol (Sulfobutyle- β -cyclodextrin) và tương tự. Ngược lại, vì hợp chất theo sáng chế có độ tan cao trong chất dầu nền, có thể tạo ra chế phẩm tan trong dầu.

Do đó, chế phẩm tan trong dầu chứa hợp chất theo sáng chế và chế phẩm tan trong nước chứa hợp chất được bộc lộ trong tài liệu sáng chế 1 được điều chế, được sử dụng trong cơ cho chuột và dược động học của các chế phẩm này được đánh giá.

Động vật

Chuột đực 7 tuần tuổi mua tại CHARLES RIVER LABORATORIES JAPAN, INC, được nuôi sơ bộ và những con chuột cân nặng 265,2g - 288,6g được dùng để thử nghiệm. Thử nghiệm này được tiến hành trong các điều kiện không bị bỏ đói, được tự do tiếp cận nước và thức ăn và môi trường nuôi sau đây. Số lượng chuột mỗi lồng: 4, nhiệt độ: $23\pm 2^{\circ}\text{C}$, độ ẩm: $60\pm 10\%$, thời gian chiếu sáng: 7:00 - 19:00

Phương pháp điều chế chế phẩm

Hợp chất được mô tả trong tài liệu sáng chế 1 được sử dụng là 7-[4-(4-

benzo[b]thiophen-4-yl-piperazin-1-yl)butoxy]-1H-quinolin-2-on (hợp chất đối chứng) được mô tả trong ví dụ 1 là thể hiện hiệu quả mong đợi. Chế phẩm tan trong nước thu được bằng cách hòa tan hợp chất đối chứng trong dung dịch nước Captisol 15% và dung dịch axit tatric 0,78% đến nồng độ 0,5% và độ pH được điều chỉnh đến 4,3 bằng dung dịch nước natri hydroxit 5N.

Chế phẩm tan trong dầu thu được bằng cách hòa tan hợp chất theo sáng chế được mô tả trong ví dụ 146 trong benzyl benzoat đến nồng độ 15% và được điều chỉnh.

Các phương pháp sử dụng và lấy mẫu máu

Trong khi gây mê bằng isofluran, các con chuột đực không bị bỏ đói được sử dụng trong cơ ở vùng chân trái (sâu khoảng 4mm) bằng cách sử dụng bơm tiêm với kim tiêm loại 24G. Liều lượng là như được mô tả dưới đây.

Chế phẩm thử nghiệm 1: liều thấp của chế phẩm tan trong dầu chứa hợp chất theo sáng chế:

25mg/kg (tính theo hợp chất đối chứng)

Chế phẩm thử nghiệm 2: liều cao của chế phẩm tan trong dầu chứa hợp chất theo sáng chế: 50 mg/kg (tính theo hợp chất đối chứng)

Chế phẩm thử nghiệm 3: chế phẩm tan trong nước chứa hợp chất đối chứng: 0,1mg/kg.

Chế phẩm thử nghiệm được cho chuột sử dụng. Đối với chế phẩm thử nghiệm 3, khoảng 0,3ml mỗi trong số các mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch cảnh sau 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ và 20 giờ. Đối với các chế phẩm thử nghiệm 1 và 2, khoảng 0,3ml mỗi trong số các mẫu máu được lấy từ tĩnh mạch cảnh sau 6 giờ, 1 ngày, 3 ngày, 7 ngày, 14 ngày, 21 ngày và 28 ngày. Để gom các mẫu máu, sử dụng bơm tiêm loại 1ml được xử lý bằng EDTA-lithi florua-heparin. Máu gom được được bảo quản trong đá lạnh, huyết tương được tách một cách nhanh chóng bằng cách li tâm và nồng độ hợp chất đối chứng được định lượng bằng LCMS. Các thông số dược động học như Cmax, Tmax, AUClast, AUCinf, t1/2 và tương tự được xác định bằng chương trình WinNonlin Professional Version 6,1 (phương pháp độc lập mô hình, Pharsight corporation).

Các kết quả

Các kết quả được thể hiện ở Fig.1 (profil nồng độ máu của hợp chất đối chứng sau khi sử dụng các chế phẩm thử nghiệm 1, 2 và 3) và Bảng 5 (các thông số dược động học của các chế phẩm thử nghiệm 1, 2 và 3).

Bảng 5

	C _{max} (µg/ml)	T _{max} (ngày)	AUC _{last} (µg·ngày/ml)	AUC _{inf} (µg·ngày/ml)	t _{1/2} (ngày)
Chế phẩm thử nghiệm 1	0,0258	5,00	0,270	0,473	27,99
Chế phẩm thử nghiệm 2	0,0423	5,31	0,480	0,621	16,99
Chế phẩm thử nghiệm 3	0,0629	0,01	0,003	0,003	0,05

Mỗi thông số thể hiện trị số trung bình (n=4)

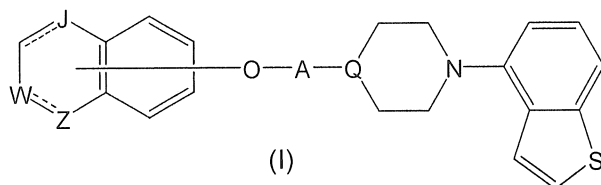
Thảo luận

Đối với chế phẩm thử nghiệm 3, hợp chất đối chứng mất đi ngay lập tức sau khi sử dụng trong cơ. Mặt khác, đối với các chế phẩm thử nghiệm 1 và 2, hợp chất đối chứng thể hiện profil nồng độ trong máu lâu dài. Từ đó thấy rằng độ ổn định gia tăng của hợp chất theo sáng chế trong chất nền dầu cho phép việc sản xuất chế phẩm hòa tan mà có khả năng duy trì ổn định nồng độ trong máu của hợp chất mô tả trong tài liệu sáng chế 1.

Đơn này dựa trên đơn số 61/532,393 được nộp ở Mỹ (ngày nộp đơn: 08/09/2011), nội dung của nó được đưa vào bản mô tả này để tham khảo.

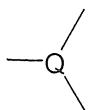
YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất dị vòng có công thức (I)



trong đó,

A là nhóm C1-6 alkylen;

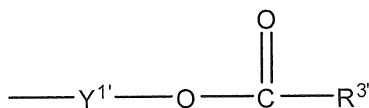


trong dị vòng đơn vòng chứa Q là



trong đó,

R^{2'} là nhóm dưới đây:



trong đó,

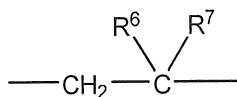
Y¹' là nhóm C1-6 alkylen,

R³' là:

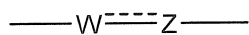
- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm C3-20 xycloalkyl tùy ý được thế bằng nhóm C1-6 alkyl,
- (3) nhóm phenyl,
- (4) nhóm phenyl C1-6 alkyl,
- (5) nhóm C1-6 alkoxy,
- (6) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,
- (7) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl và nhóm phenyl C1-6 alkyl, hoặc
- (8) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl;

===== J

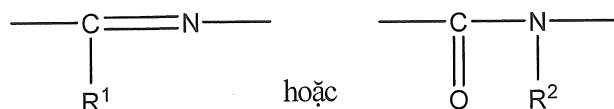
ở vị trí thứ 3 và vị trí thứ 4 của khung dị vòng hai vòng chứa Z và W là -CH=CH- hoặc



trong đó, R⁶ và R⁷ là giống nhau hoặc khác nhau và mỗi nhóm là hydro hoặc nhóm C1-6 alkyl;



là



trong đó,

R¹ là:

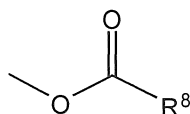
nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,

nhóm phosphonooxy C1-6 alkoxy,

nhóm phenyl C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,

nhóm phosphonooxy tùy ý có 1 hoặc 2 nhóm C1-6 alkyl,

nhóm dưới đây:



trong đó,

R⁸ là:

(1) nhóm C1-30 alkyl,

(2) nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,

(3) nhóm C3-20 xycloalkyl,

(4) nhóm phenyl,

(5) nhóm phenyl C1-6 alkyl,

(6) nhóm C2-30 alkenyl,

(7) nhóm C1-6 alkoxy,

(8) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,

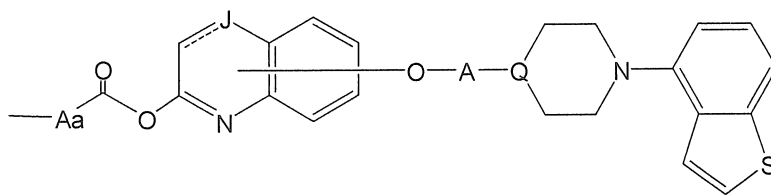
(9) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,

(10) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl và nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,

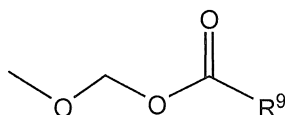
(11) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,

(12) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm C1-6 alkyl, hoặc

(13) nhóm dưới đây:



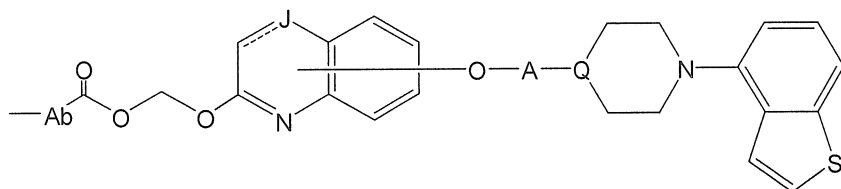
trong đó, Aa là nhóm C1-30 alkylen và các ký hiệu khác là như được xác định ở trên, hoặc nhóm dưới đây:



trong đó,

R⁹ là:

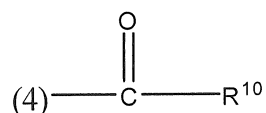
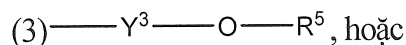
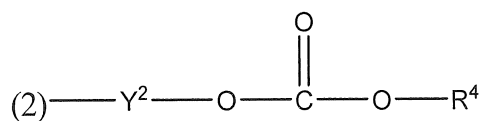
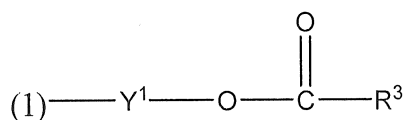
- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,
- (3) nhóm C3-20 xycloalkyl,
- (4) nhóm phenyl,
- (5) nhóm phenyl C1-6 alkyl,
- (6) nhóm C2-30 alkenyl,
- (7) nhóm C1-6 alkoxy,
- (8) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,
- (9) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,
- (10) nhóm phenyloxy,
- (11) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl và nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,
- (12) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,
- (13) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm C1-6 alkyl, hoặc
- (14) nhóm dưới đây:



trong đó, Ab là nhóm C1-30 alkylen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên;

R² là hydro hoặc

nhóm dưới đây:



trong đó,

Y^1 là nhóm C1-6 alkylen tùy ý được thế bằng:

(1) nhóm C1-6 alkoxycarbonyl hoặc

(2) nhóm C1-6 alkyl,

Y^2 là nhóm C1-6 alkylen,

Y^3 là liên kết đơn hoặc nhóm C1-6 alkylen tùy ý được thế bằng nhóm C1-6 alkyl,

R^3 là:

(1) nhóm C1-30 alkyl,

(2) nhóm C1-6 alkyl được thế halogen,

(3) nhóm C2-30 alkenyl,

(4) nhóm amino C1-6 alkyl,

(5) nhóm C3-20 xycloalkyl,

(6) nhóm phenyl,

(7) nhóm phenyl C1-6 alkyl,

(8) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-6 alkyl và nhóm piperidyl,

(9) nhóm piperidyl được thế halogen,

(10) nhóm morpholinyl,

(11) nhóm pyrrolidinyl,

(12) nhóm tetrahydropyranyl,

(13) nhóm furyl,

(14) nhóm thienyl,

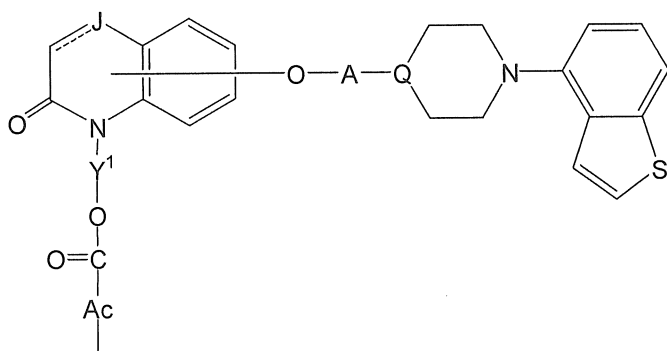
(15) nhóm pyridyl,

(16) nhóm pyrimidinyl,

(17) nhóm pyridazinyl,

(18) nhóm benzofuryl,

- (19) nhóm quinolyl,
 (20) nhóm C1-6 alkoxycarbonyl C1-6 alkyl,
 (21) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkyl,
 (22) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkyl,
 (23) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl, nhóm C3-20 xycloalkyl, nhóm C3-20 xycloalkyl C1-6 alkyl, nhóm C2-6 alkenyl, nhóm C1-6 alkyl được thế halogen, nhóm C1-6 alkoxy, nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkyl, nhóm C1-6 alkoxycarbonyl C1-6 alkyl, nhóm phenyl C1-6 alkyl, nhóm phenyl C1-6 alkoxy, nhóm furyl C1-6 alkyl, nhóm pyridyl C1-6 alkyl, nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,
 (24) nhóm amino C1-6 alkyl tùy ý có nhóm C1-6 alkylcarbonyl,
 (25) nhóm piperazinyll tùy ý có nhóm C1-6 alkyl, hoặc
 (26) nhóm dưới đây:



trong đó, Ac là nhóm C1-30 alkylen và các ký hiệu khác là như được định nghĩa ở trên,
 R^4 là:

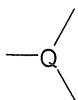
- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm phenyl,
- (3) nhóm phenyl C1-6 alkyl,
- (4) nhóm C1-6 alkyl được thế halogen, hoặc
- (5) nhóm C3-20 xycloalkyl,

R^5 là:

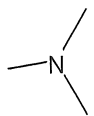
- (1) hydro,
- (2) nhóm C1-6 alkyl,
- (3) nhóm C1-6 alkyl được thế halogen,
- (4) nhóm phenyl C1-6 alkyl,
- (5) nhóm phenyl C1-6 alkoxy C1-6 alkyl,
- (6) nhóm tri-C1-6 alkylsilyl,
- (7) nhóm tetrahydropyranyl, hoặc
- (8) nhóm phosphono,

R^{10} là:

- (2) nhóm C2-30 alkenyl,
 - (4) nhóm phenyl C1-6 alkyl,
 - (5) nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,
 - (6) nhóm C3-20 xycloalkyl,
 - (7) nhóm amino C1-6 alkyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm amino C1-6 alkylcarbonyl và nhóm C1-6 alkylcarbonyl,
 - (8) nhóm pyrrolidinyl tùy ý có nhóm amino C1-6 alkylcarbonyl,
 - (9) nhóm alkoxy,
 - (10) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkyl,
 - (11) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkyl,
 - (12) nhóm phenyl C1-6 alkoxy,
 - (13) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl, nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy và nhóm phenyl C1-6 alkyl,
 - (14) nhóm morpholino,
 - (15) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm C1-6 alkyl,
 - (16) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl, hoặc
 - (17) nhóm C3-20 xycloalkyloxy;
- với điều kiện khi



là

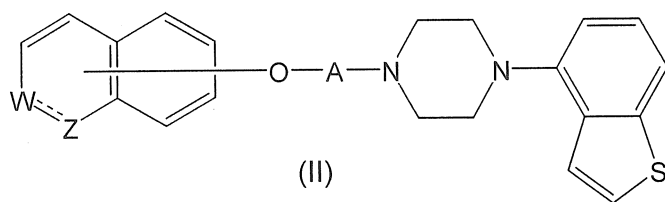


, thì

R^2 không phải là hydro,

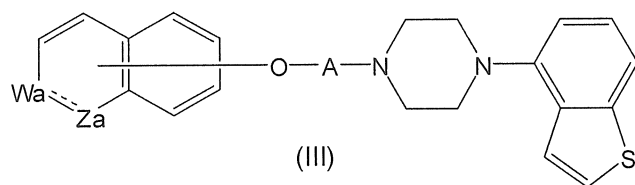
hoặc muối của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này có công thức (II):

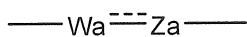


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối của nó.

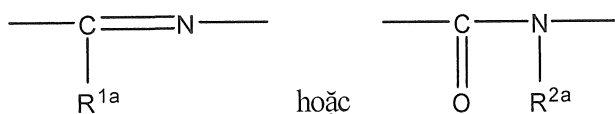
3. Hợp chất theo điểm 1, hợp chất này có công thức (III):



trong đó

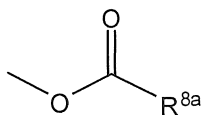


là



trong đó,

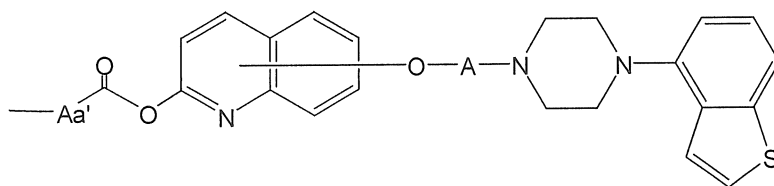
R^{1a} là nhóm dưới đây:



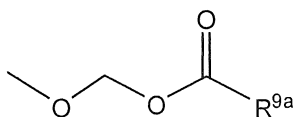
trong đó,

R^{8a} là:

- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm C3-20 xycloalkyl,
- (3) nhóm C1-6 alkoxy,
- (4) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,
- (5) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,
- (6) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl và nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy, hoặc
- (7) nhóm dưới đây:



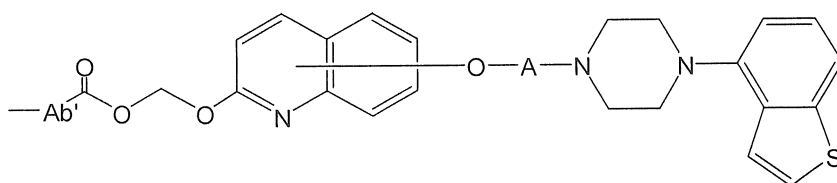
trong đó, Aa' là nhóm C1-30 alkylen và ký hiệu khác là như được xác định ở điểm 1, hoặc nhóm dưới đây:



trong đó

R^{9a} là:

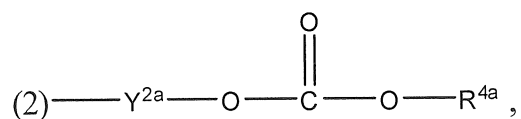
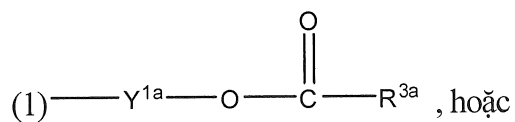
- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,
- (3) nhóm C3-20 xycloalkyl,
- (4) nhóm C1-6 alkoxy,
- (5) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,
- (6) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,
- (7) nhóm phenyloxy,
- (8) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl,
- (9) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl,
- (10) nhóm piperazinyll tùy ý có nhóm C1-6 alkyl, hoặc
- (11) nhóm dưới đây:



trong đó, Ab' là nhóm C1-30 alkylen và ký hiệu khác là như được xác định ở điểm 1;

R^{2a} là:

nhóm dưới đây:



trong đó,

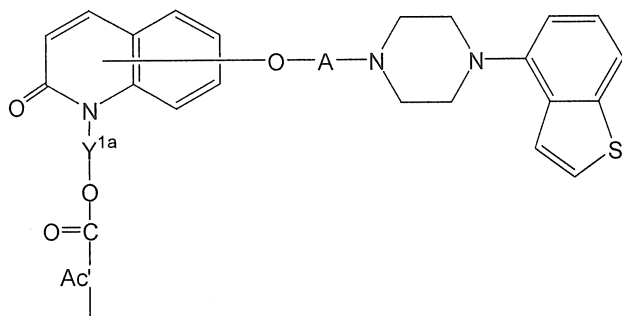
Y^{1a} là nhóm C1-6 alkylen,

Y^{2a} là nhóm C1-6 alkylen,

R^{3a} là:

- (1) nhóm C1-30 alkyl,

- (2) nhóm C3-20 xycloalkyl,
- (3) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-6 alkyl,
- (4) nhóm tetrahydropyranyl,
- (5) nhóm C1-6 alkoxycarbonyl C1-6 alkyl,
- (6) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkyl
- (7) nhóm amino C1-6 alkyl tùy ý có nhóm C1-6 alkylcarbonyl, hoặc
- (8) nhóm dưới đây:

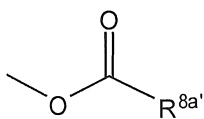


trong đó, Ac' là nhóm C1-30 alkylen, Y^{1a} là nhóm C1-6 alkylen và các ký hiệu khác là như được xác định ở điểm 1,

R^{4a} là:

- (1) nhóm C1-30 alkyl, hoặc
 - (2) nhóm C3-20 xycloalkyl; và
- A là nhóm C1-6 alkylen,
hoặc muối của nó.

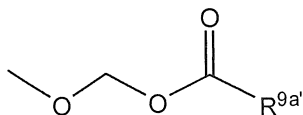
4. Hợp chất theo điểm 2, trong đó R¹ là nhóm dưới đây:



trong đó,

R^{8a'} là:

- (1) nhóm C1-30 alkyl,
 - (2) nhóm C3-20 xycloalkyl,
 - (3) nhóm C1-6 alkoxy,
 - (4) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,
 - (5) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy, hoặc
 - (6) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thể được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl và nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy, hoặc
- nhóm dưới đây:



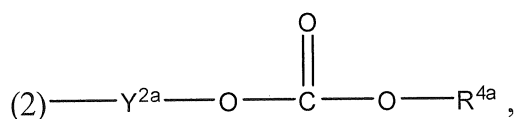
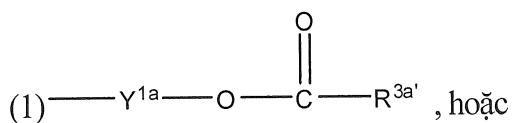
trong đó,

$\text{R}^{9a'}$ là:

- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm C1-6 alkyl được thế hydroxy,
- (3) nhóm C3-20 xycloalkyl,
- (4) nhóm C1-6 alkoxy,
- (5) nhóm C3-20 xycloalkyloxy,
- (6) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy,
- (7) nhóm phenyloxy,
- (8) nhóm amino tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-30 alkyl,
- (9) nhóm piperidyl tùy ý có nhóm piperidyl, hoặc
- (10) nhóm piperazinyl tùy ý có nhóm C1-6 alkyl;

R^2 là:

nhóm sau đây:



trong đó,

Y^{1a} là nhóm C1-6 alkylen,

Y^{2a} là nhóm C1-6 alkylen,

$\text{R}^{3a'}$ là:

- (1) nhóm C1-30 alkyl,
- (2) nhóm C3-20 xycloalkyl
- (3) nhóm piperidyl tùy ý có 1 hoặc 2 phần tử thế được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-6 alkyl,
- (4) nhóm tetrahydropyranyl,
- (5) nhóm C1-6 alkoxycarbonyl C1-6 alkyl,
- (6) nhóm C1-6 alkoxy C1-6 alkoxy C1-6 alkyl,
- (7) nhóm amino C1-6 alkyl tùy ý có nhóm C1-6 alkylcarbonyl,

R^{4a} là:

(1) nhóm C1-30 alkyl, hoặc

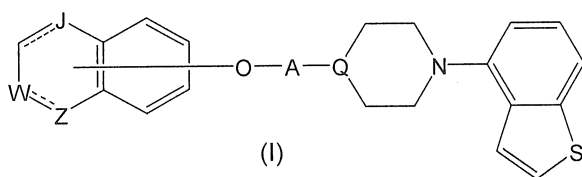
(2) nhóm C3-20 xycloalkyl;

hoặc muối của nó.

5. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó và chất pha loãng được dụng và/hoặc chất mang.

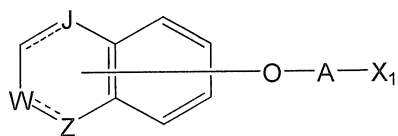
6. Thuốc phòng ngừa và/hoặc điều trị bệnh thần kinh trung ương, thuốc này chứa hợp chất dị vòng theo điểm 1 hoặc muối dược dụng của nó làm thành phần hoạt tính.

7. Phương pháp điều chế hợp chất dị vòng có công thức (I):

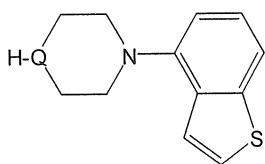


trong đó mỗi ký hiệu là như được xác định ở điểm 1,

hoặc muối của nó, phương pháp này bao gồm bước cho hợp chất có công thức:

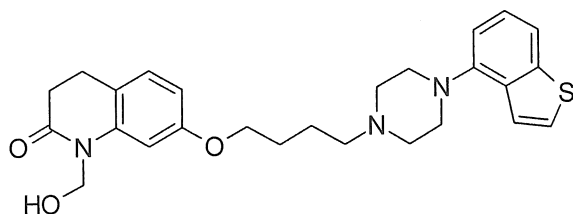


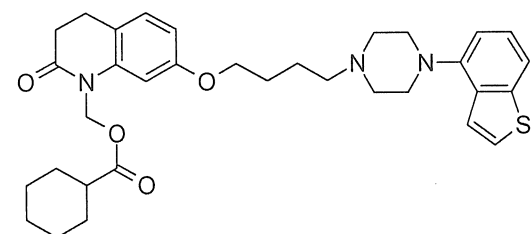
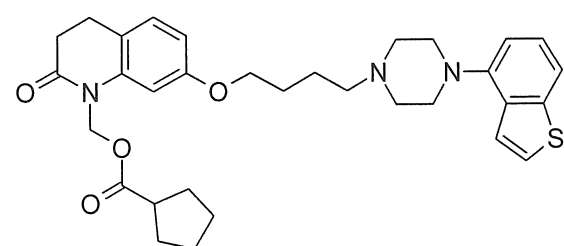
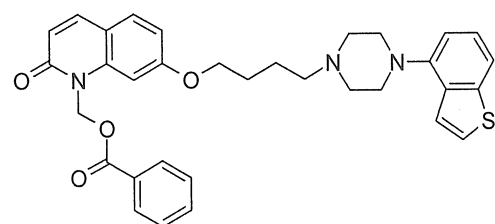
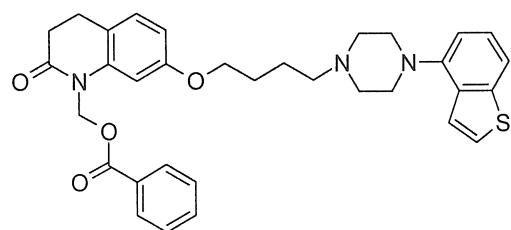
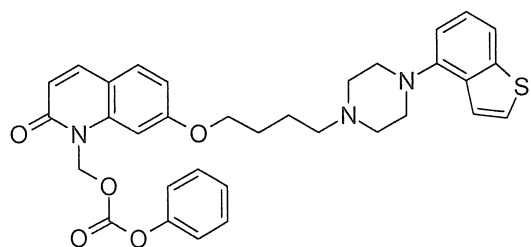
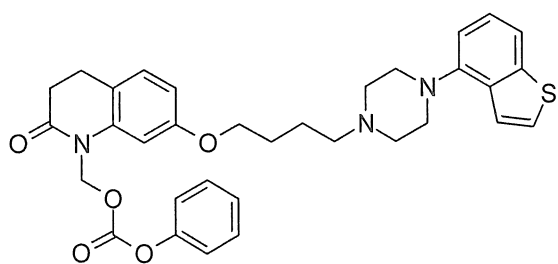
trong đó X_1 là nguyên tử halogen hoặc nhóm gây ra phản ứng thế tương tự phản ứng thế do nguyên tử halogen gây ra và các ký hiệu khác là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối của nó, phản ứng với hợp chất có công thức:

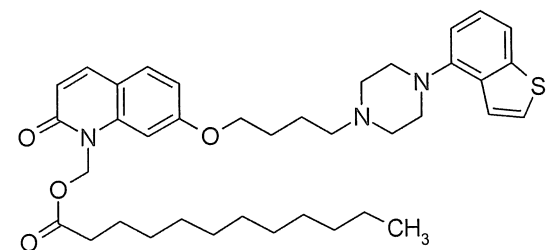
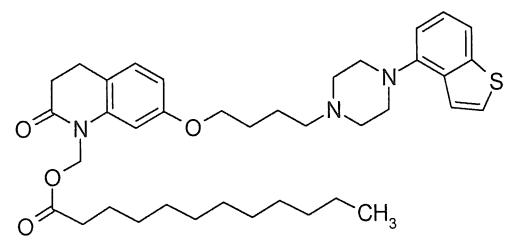
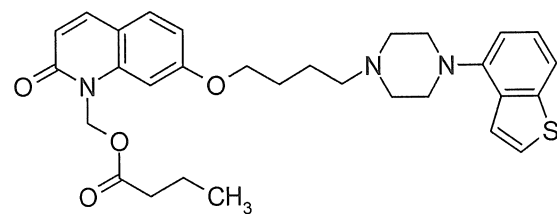
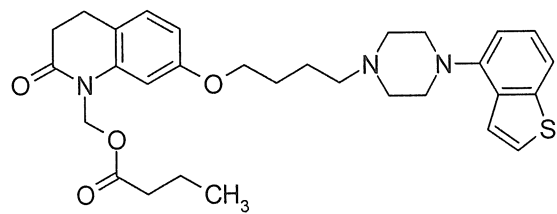
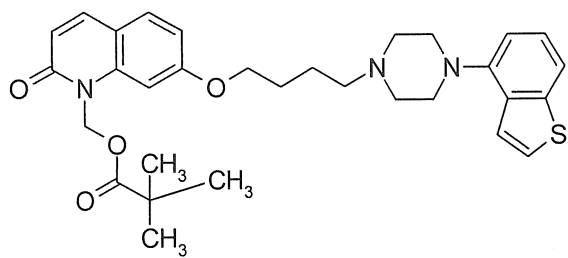


trong đó Q là như được xác định ở điểm 1, hoặc muối của nó.

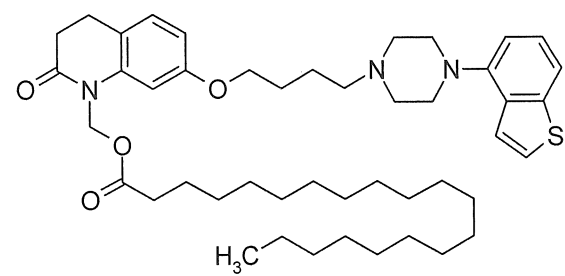
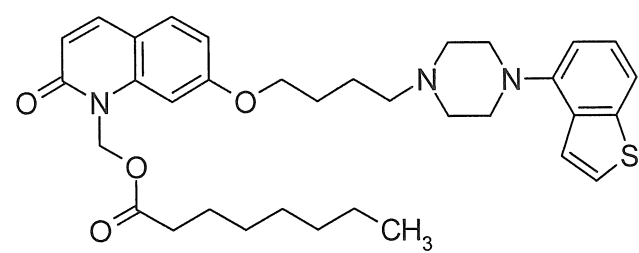
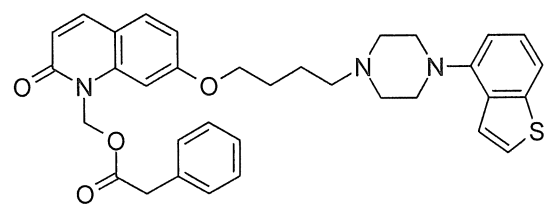
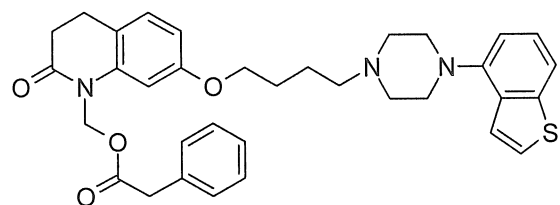
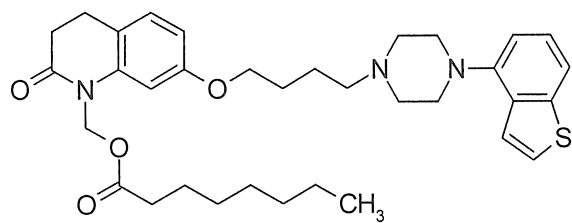
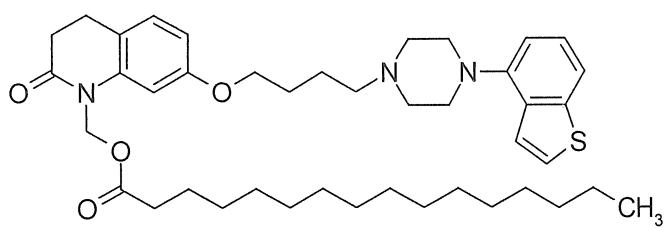
8. Hợp chất dị vòng có công thức (I) hoặc muối dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ nhóm bao gồm các hợp chất sau đây:

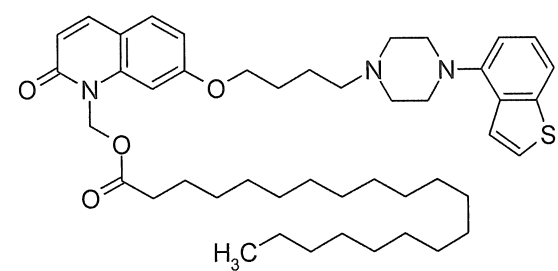
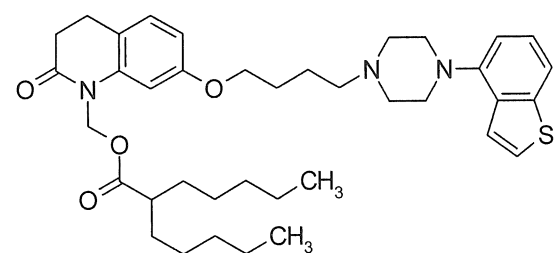
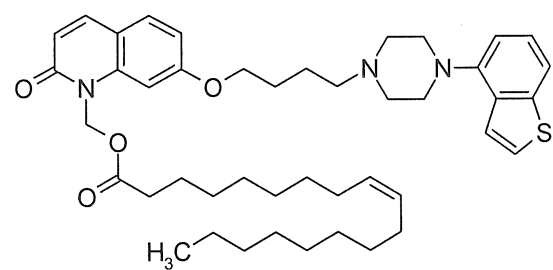
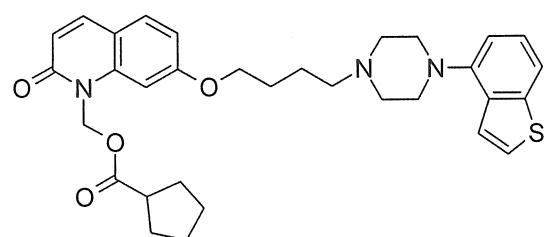
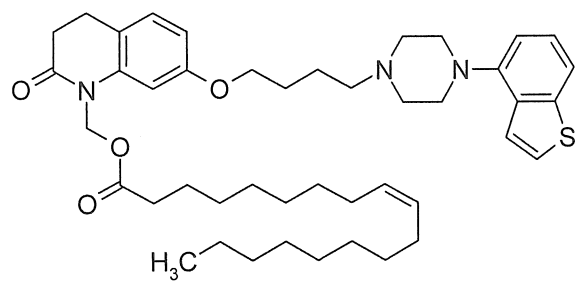
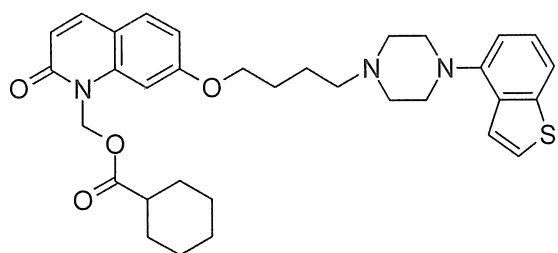




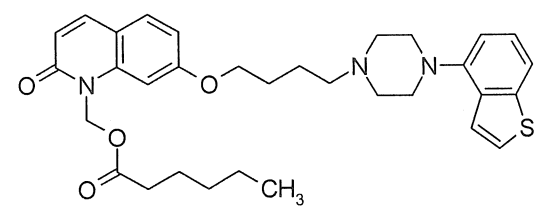
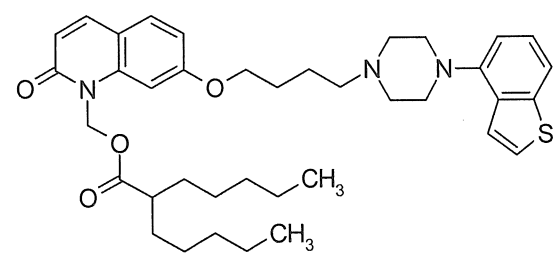
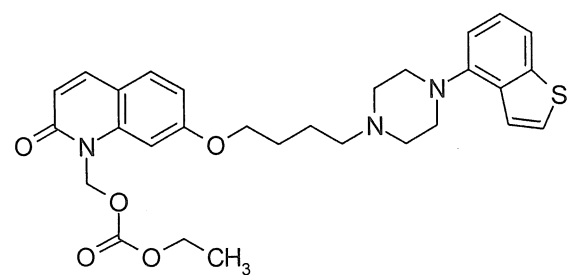
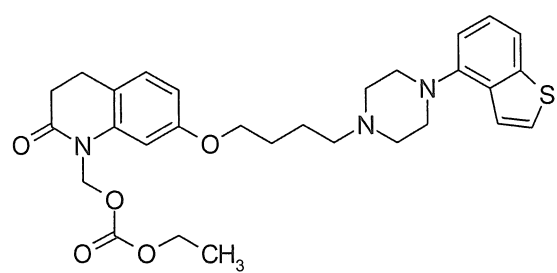
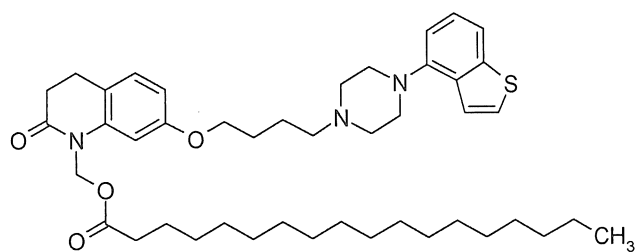
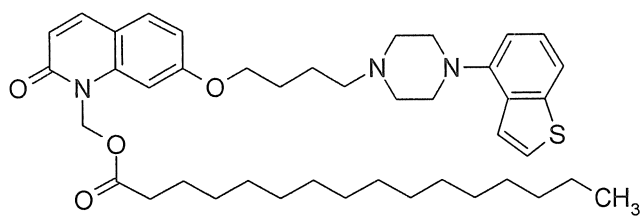


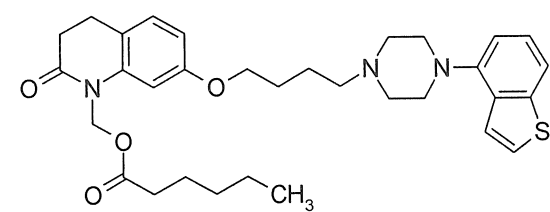
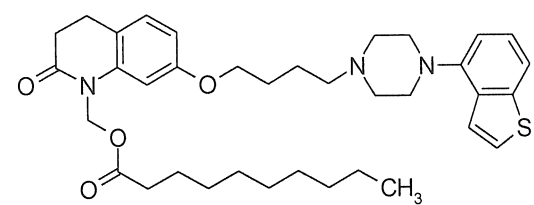
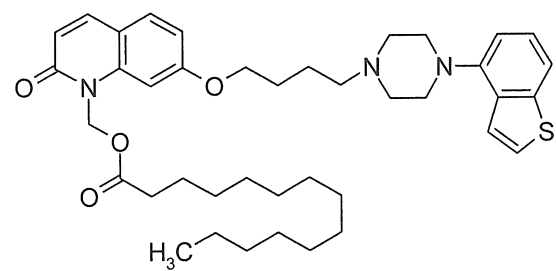
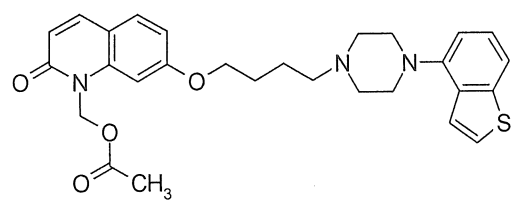
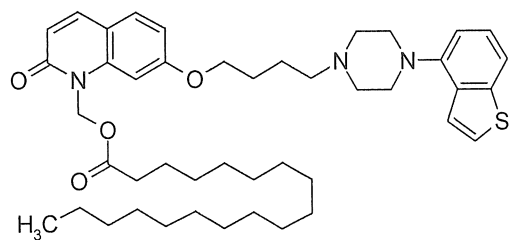
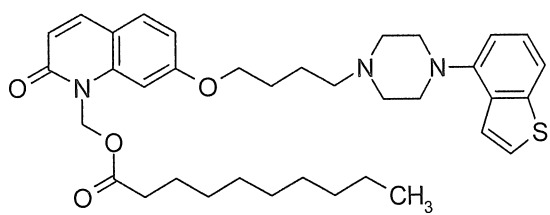
22794

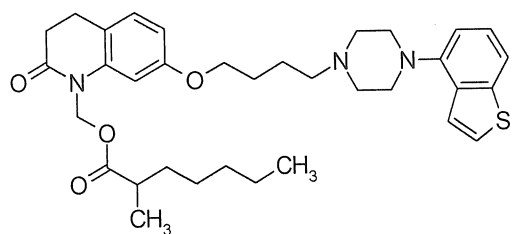
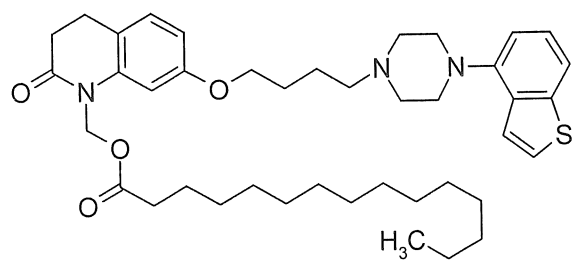
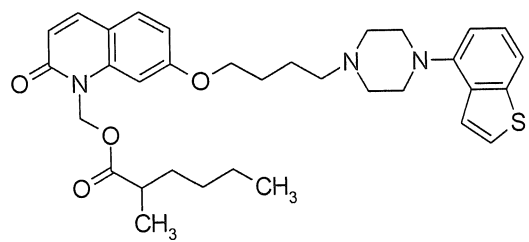
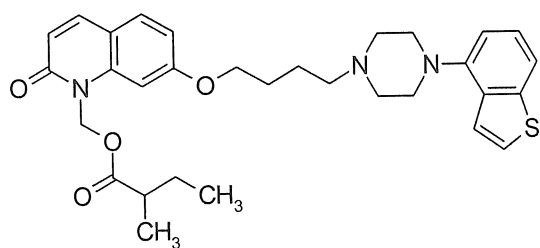
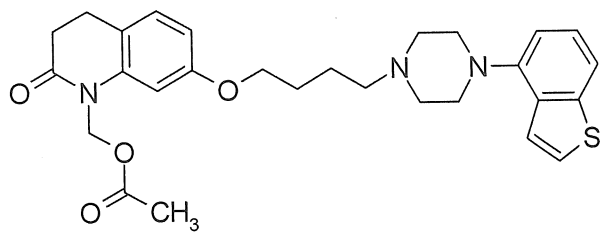
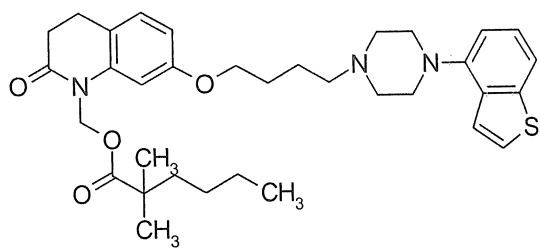


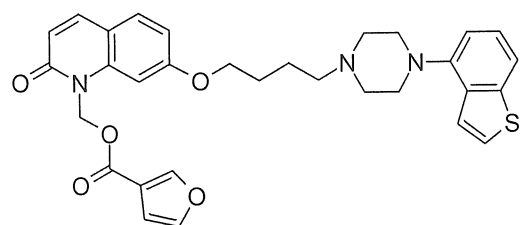
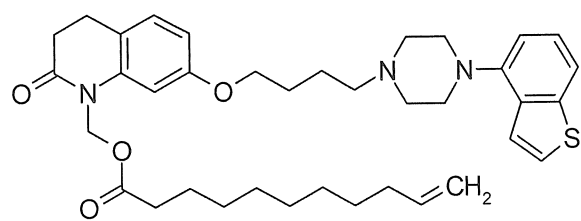
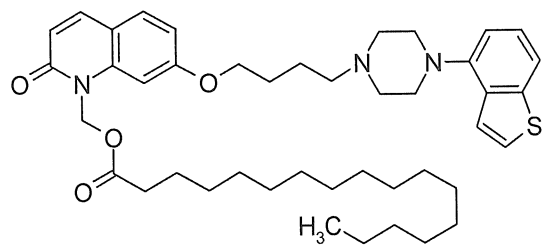
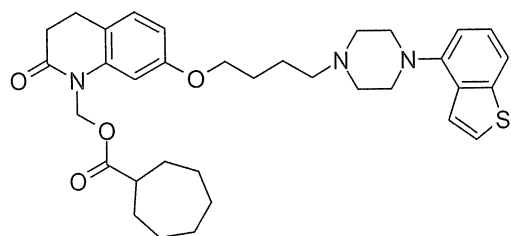
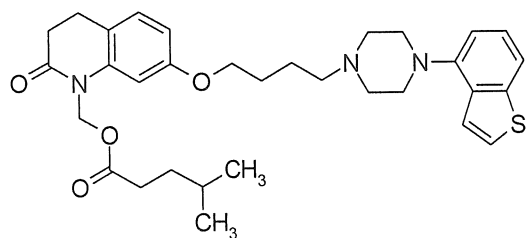
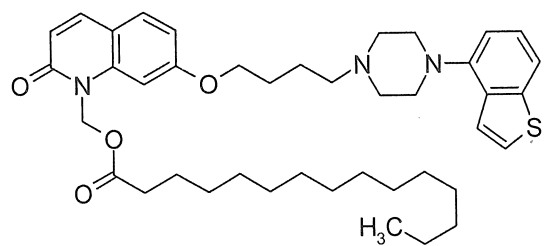


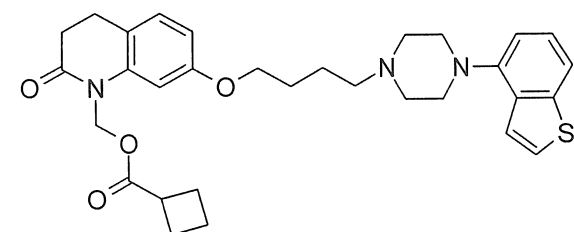
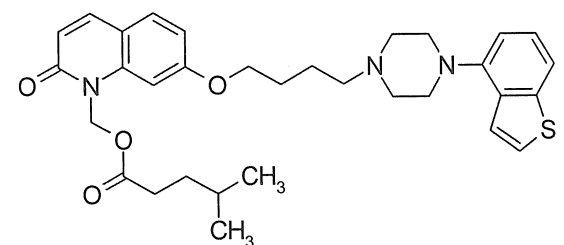
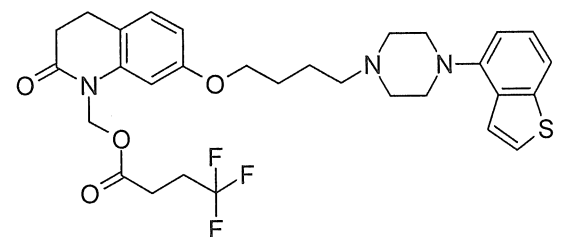
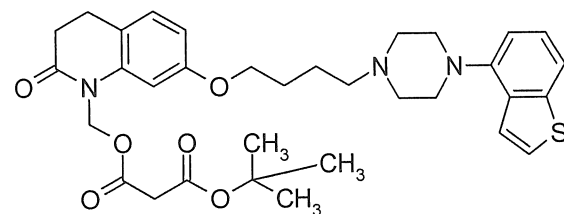
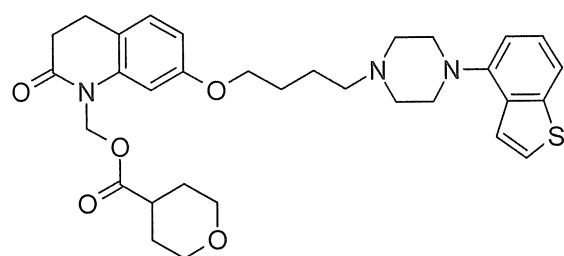
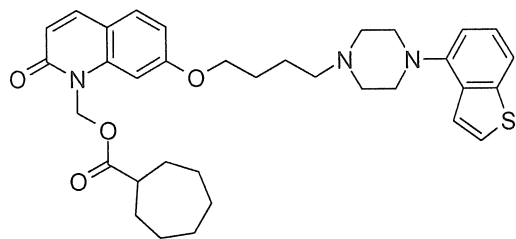
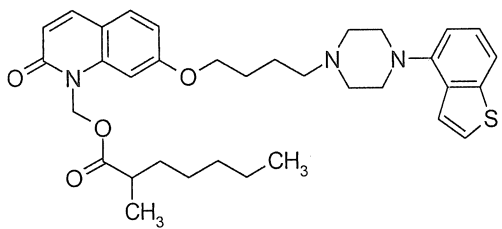
22794

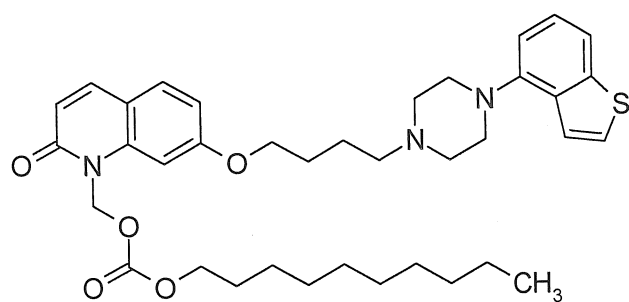
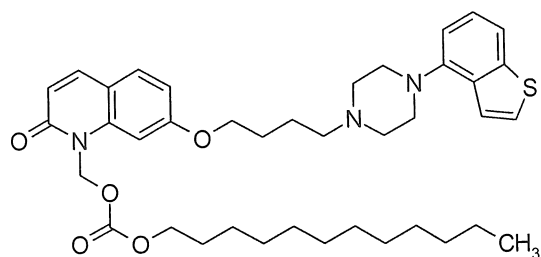
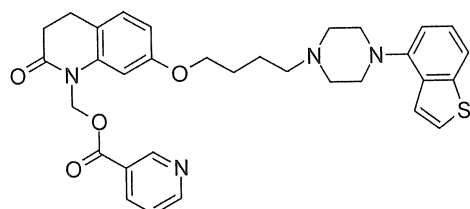
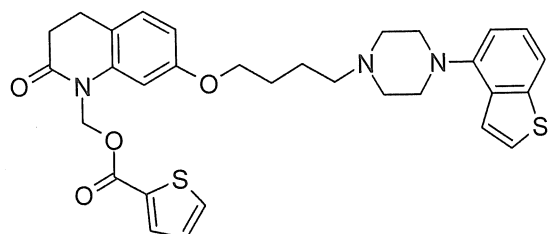
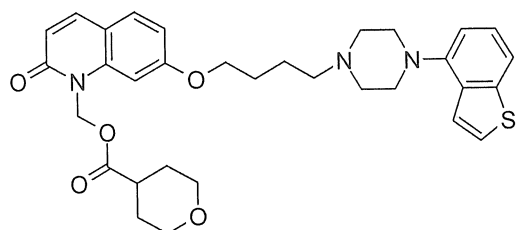
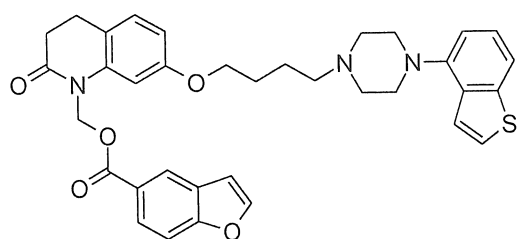




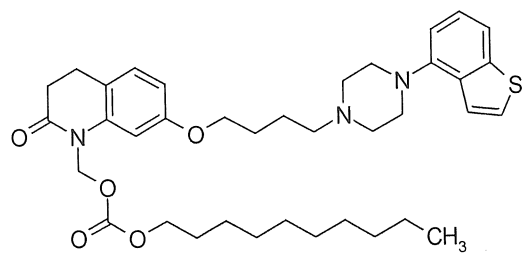
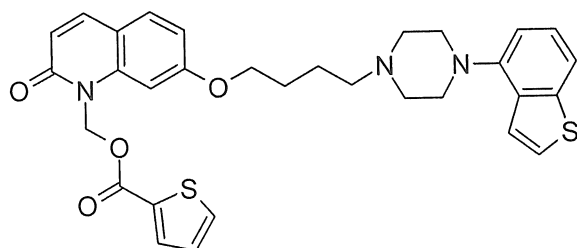
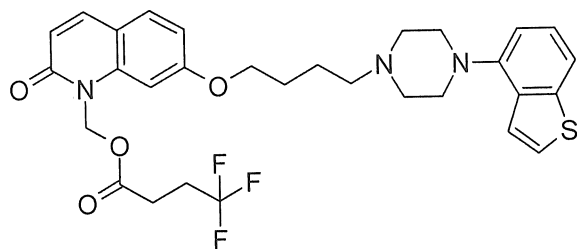
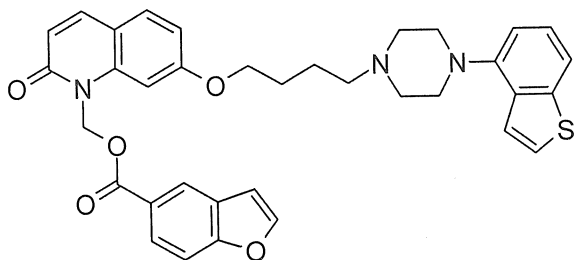
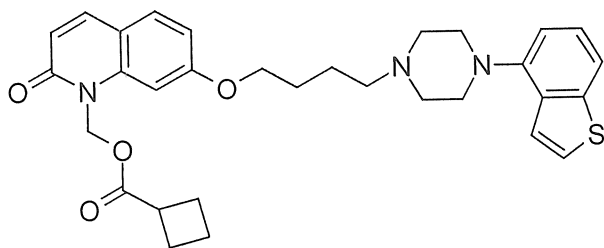


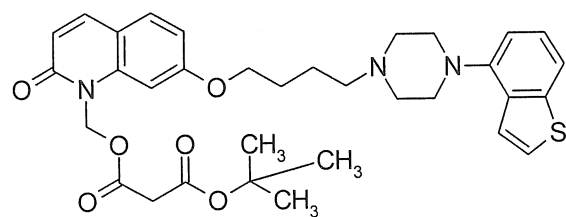
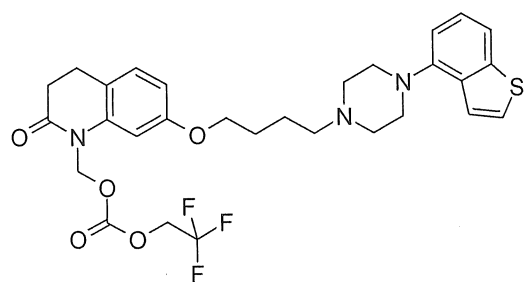
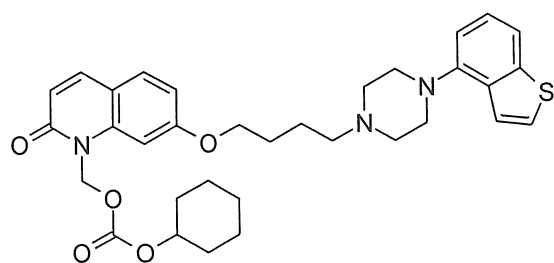
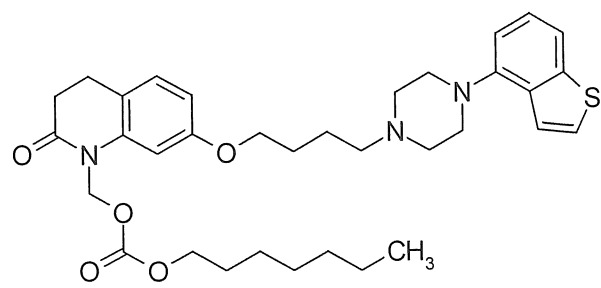
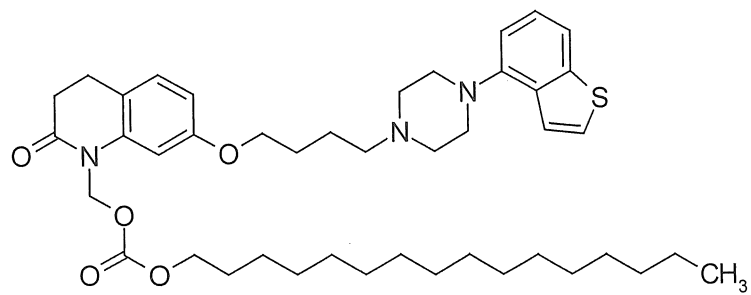
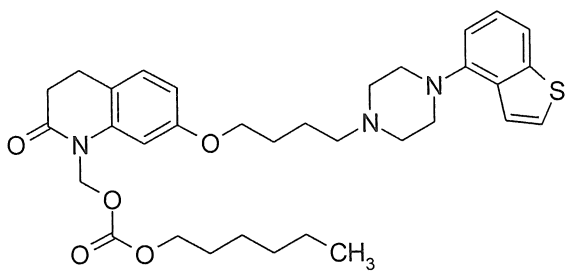


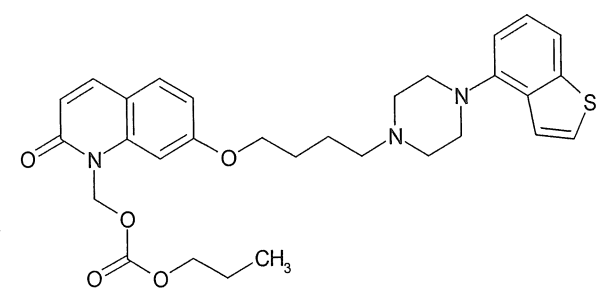
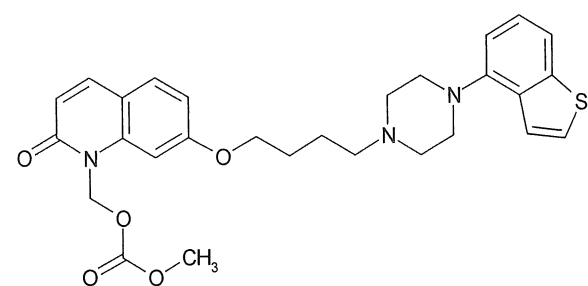
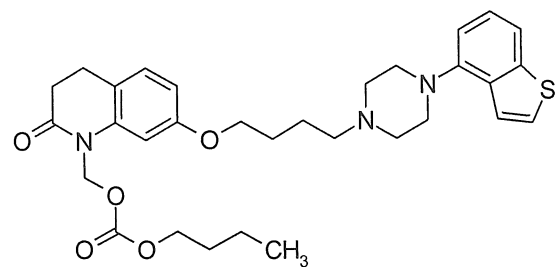
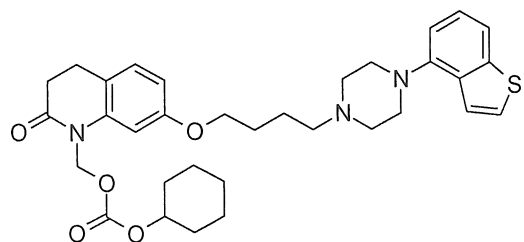
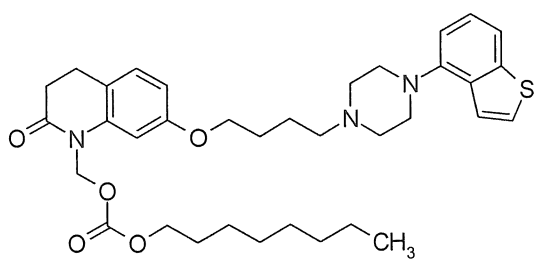


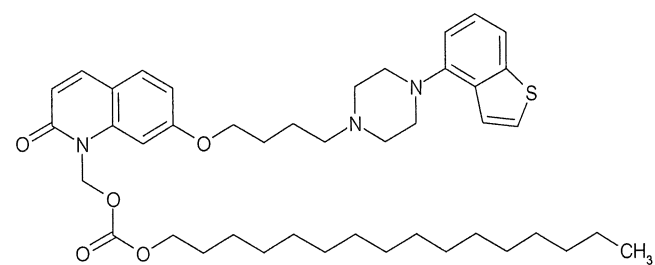
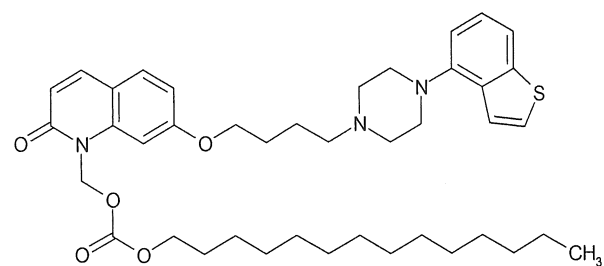
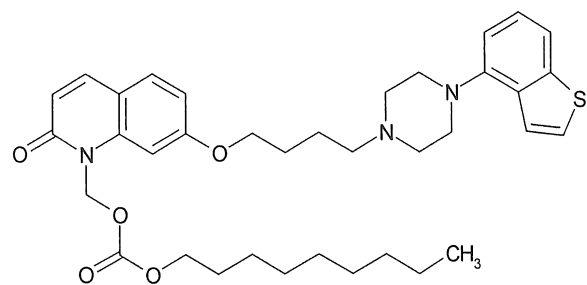
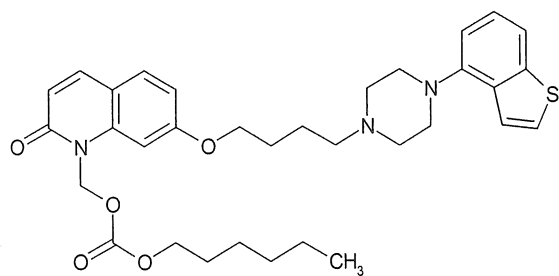
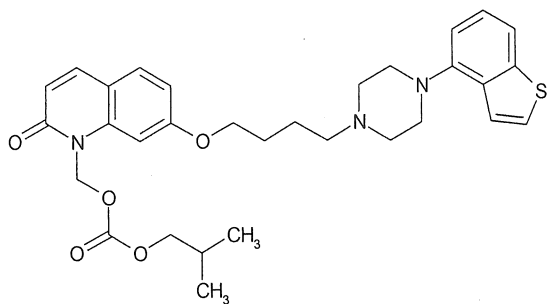
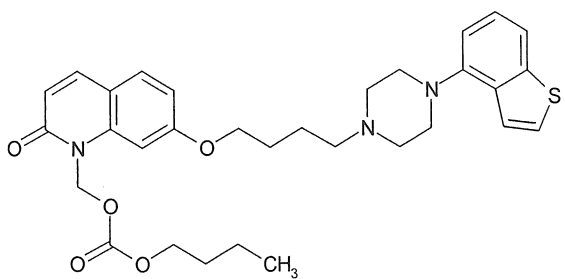


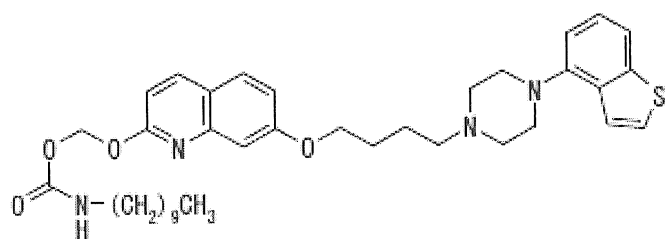
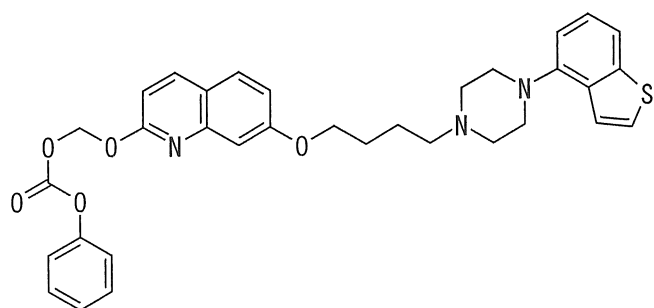
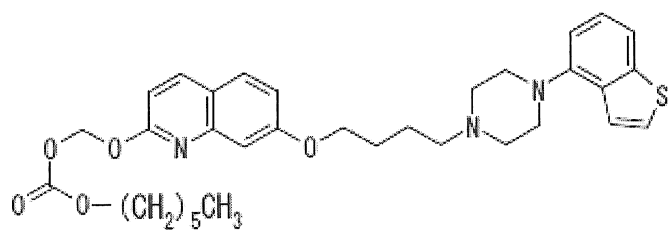
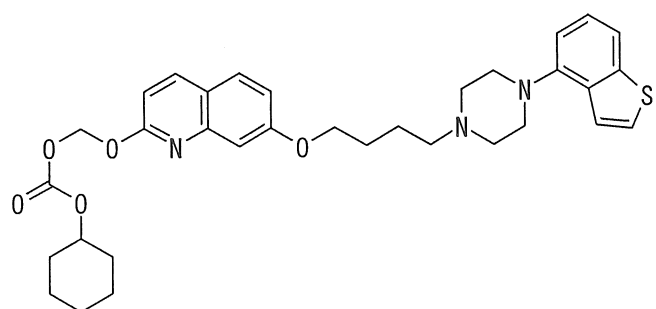
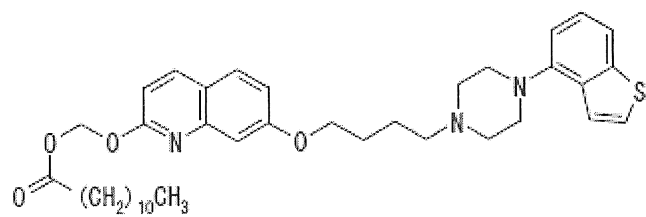
22794

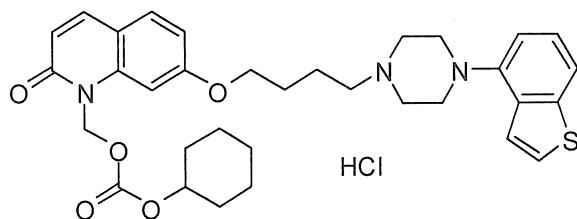
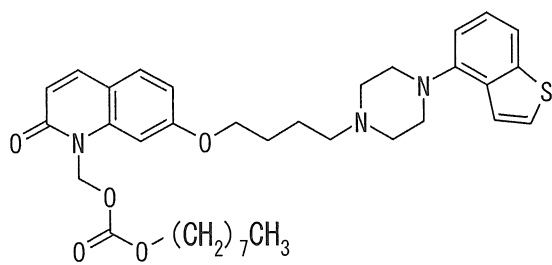




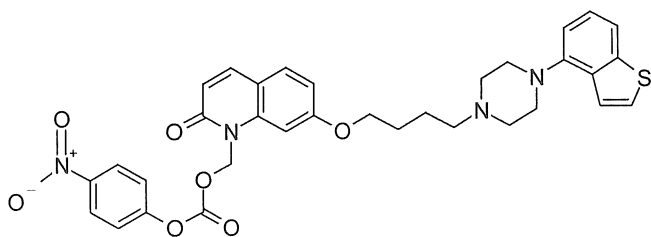








9. Hợp chất dị vòng có công thức:



hoặc muối được dụng của nó.

FIG. 1

