



(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)



1-0029599

(51)⁸ C07D 401/14; A61P 35/00; C07D
401/12; C07D 417/14; C07D 405/14;
C07D 409/14; C07D 413/14; A61K
31/4709

(13) B

(21) 1-2017-03698

(22) 14/04/2016

(86) PCT/EP2016/058284 14/04/2016

(87) WO2016/166250 20/10/2016

(30) 62/147,262 14/04/2015 US; 62/147,925 15/04/2015 US

(45) 25/10/2021 403

(43) 26/02/2018 359A

(73) 1. QURIENT CO., LTD (KR)

C-801, 242 Pangyo-ro, Bundang-gu Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-400, Republic of Korea

2. LEAD DISCOVERY CENTER GMBH (DE)

Otto-Hahn-Straße 15, 44227 Dortmund, Germany

(72) NAM, KIYEAN (KR); KIM, JAESEUNG (KR); AHN, SEOHYUN (KR); JEON, YEEJIN (KR); LEE, DOOHYUNG (KR); PARK, DONGSIK (KR); YANG, YOUNG-IN (KR); LEE, SAEYEON (KR); KIM, JEONGJUN (KR); AHN, JIYE (KR); KIM, HANA (KR); JUNG, CHUN-WON (KR); CARSTEN, SCHULTZ-FADEMRECHT (DE).

(74) Công ty Luật TNHH Phạm và Liên danh (PHAM & ASSOCIATES)

(54) HỢP CHẤT QUINOLIN VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin ức chế họ thụ thể TAM tyrosin kinaza (Axl, Mer và Tyro3) và/hoặc Met tyrosin kinaza, và dược phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này thích hợp để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, cụ thể là hoạt tính TAM tyrosin kinaza tăng. Hợp chất này cũng thích hợp để điều trị rối loạn tăng sinh, như bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư do ức chế miễn dịch, bệnh ung thư đường hô hấp và bệnh ung thư di căn.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin ức chế họ thụ thể TAM tyrosin kinaza (Axl, Mer và Tyro3 - TAM) và/hoặc thụ thể Met tyrosin kinaza và được phẩm chứa hợp chất này. Hợp chất này thích hợp để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, đặc biệt là khi hoạt tính của các enzym này tăng. Hợp chất này thích hợp để điều trị rối loạn tăng sinh, như bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư do ức chế miễn dịch, bệnh ung thư đường hô hấp và bệnh ung thư di căn.

Hợp chất này cũng thích hợp để điều trị bệnh truyền nhiễm, đặc biệt là bệnh lây nhiễm virus (bao gồm bệnh lây nhiễm virus HIV, bệnh lây nhiễm virus Ebola và bệnh WMN). Đã biết rằng sự hoạt hóa protein TAM làm giảm truyền tín hiệu miễn dịch nguyên phát IFN của tế bào đuôi gai (Rothlin et al., 2007). Do đó, hợp chất này làm giảm đáng kể hoạt tính của lentivirus HIV-1 và WMN (Bhattacharyya et al., 2013).

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Thụ thể tyrosin kinaza là thụ thể bề mặt tế bào truyền tín hiệu từ môi trường ngoại bào để kiểm soát quá trình tăng trưởng, biệt hóa và sống sót của tế bào. Quá trình biểu hiện không kiểm soát các protein kinaza bởi loại bỏ, đột biến hoặc tăng sinh gen là quan trọng đối với hình thành và tiến triển của khối u, bao gồm quá trình tăng sinh, sống sót, di chuyển và xâm lấn của tế bào ung thư cũng như quá trình tạo mạch khối u và kháng liệu pháp hóa trị liệu. Do có vai trò quan trọng, nên các protein kinaza là các đích điều trị quan trọng thế hệ mới, đặc biệt là để điều trị bệnh ung thư (Hananhan et al., 2000; Blume-Jensen et al., 2001).

Họ thụ thể TAM tyrosin kinaza điều hòa nhiều đáp ứng tế bào, bao gồm quá trình sống sót, tăng sinh, di chuyển và bám dính của tế bào (Hafizi et al., 2006). Quá trình truyền tín hiệu họ thụ thể TAM tyrosin kinaza điều hòa cân bằng nội mô cơ trơn mạch máu, chức năng tiểu cầu, ổn định đông máu (Angelillo-Scherrer et al., 2001), và tạo hồng cầu (Angelillo-Scherrer et al., 2008). Hơn nữa, họ thụ thể TAM tyrosin kinaza tham gia kiểm soát quá trình sống sót của tế bào thần kinh đệm ít gai và điều hòa chức năng tế bào tiêu xương. Họ thụ thể TAM tyrosin kinaza đóng vai trò quan trọng trong miễn dịch bẩm

sinh (Lemke et al., 2008) và bệnh viêm (Sharif et al., 2006; Rothlin et al., 2007). Họ thụ thể TAM tyrosin kinaza tăng cường quá trình thực bào tế bào chết theo chương trình và kích thích biệt hóa tế bào giết tự nhiên (Park et al., 2009; Caraux et al., 2006). Quá trình hoạt hóa Axl liên quan đến một số quá trình truyền tín hiệu, bao gồm quá trình truyền tín hiệu Akt, MAP kinaza, NF-kappa B, STAT và các quá trình khác (Hafizi et al., 2006).

Axl là protein thuộc họ thụ thể TAM tyrosin kinaza. Họ protein này được đặc trưng bởi vùng ngoại bào chứa hai vùng tương tự globulin miễn dịch, tiếp theo sau là hai vùng tương tự fibronectin typ 3. Quá trình hoạt quá phân họ thụ thể Axl tyrosin kinaza xuất hiện bởi phối tử protein liên quan của nó, tức là phối tử ức chế đặc hiệu tăng trưởng 6 (Gas6). Ái lực của protein Gas6 là cao nhất đối với Axl, tiếp theo là Tyro3, và cuối cùng là Mer, và do đó hoạt hóa ba protein này theo các mức độ khác nhau. Protein Gas6 là protein thuộc họ phụ thuộc vitamin K và có độ tương đồng trình tự với protein huyết thanh S bằng 43% (Hafizi et al., 2006).

Mức độ biểu hiện cao của Axl được quan sát ở nhiều khối u của người (Shieh et al., 2005; Sun et al., 2004; Green et al., 2006; Ito et al., 1999) và liên quan đến quá trình hình thành và tiến triển khối u ở đối tượng bị bệnh ung thư (Gjerdrum et al., 2010; Sawabu et al., 2007; Green et al., 2006; Shieh et al., 2005). Hoạt tính của Axl kinaza là cần thiết cho tính kháng erlotinib trên mô hình khối u ung thư phổi tế bào không nhỏ đột biến EGFR. Phương pháp ức chế gen hoặc được học Axl đã phục hồi khả năng nhạy cảm của tế bào với erlotinib ở các mô hình khối u này (Zhang et al., 2012). Do đó, phương pháp ức chế Axl có thể phòng ngừa hoặc khắc phục tính kháng EGFR TKI thu được ở đối tượng bị bệnh ung thư phổi đột biến EGFR.

Met là thụ thể tyrosin kinaza, tương tự như Axl, liên quan đến quá trình tiến triển khối u ở nhiều bệnh ác tính trên người, bao gồm quá trình tăng sinh, di chuyển, di căn và xâm lấn của khối u. Phương pháp ức chế hoạt tính Axl và Met có thể khắc phục tính kháng liệu pháp ở bệnh ung thư biểu mô tế bào thận di căn (Zhou et al., 2015; Burbridge et al., 2013).

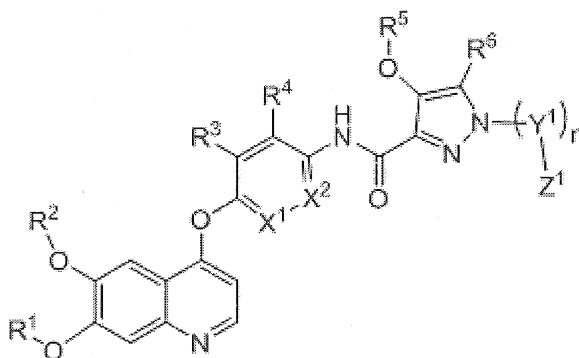
EP 2 423 208 A1 đề cập đến hợp chất 1-nitro-dị vòng-2-carboxamit có công thức (I) và có hoạt tính ức chế thụ thể Axl tyrosin kinaza.

Bài báo Paolino et al. (Nature, 2014, Vol. 507, pp. 508-526) bộc lộ rằng thụ thể TAM có thể là đích hữu ích trong phương pháp điều trị chống ung thư.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề cập đến hợp chất quinolin và/hoặc muối được dùng của nó được sử dụng làm dược chất, đặc biệt để điều trị bệnh tăng sinh tế bào, như bệnh ung thư, cũng như dược phẩm chứa dược chất là ít nhất một hợp chất này và/hoặc muối được dùng của nó.

Theo khía cạnh thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin có hoạt tính ức chế thụ thể TAM tyrosin kinaza (Axl, Mer và Tyro3) và Met tyrosin kinaza và có công thức (I):



(I)

trong đó:

X¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH và N;

X² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH và N;

Y¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH₂, CH(CH₃)CH₂, C(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂ và CH₂CH₂;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

R¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ haloalkyl;

R² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

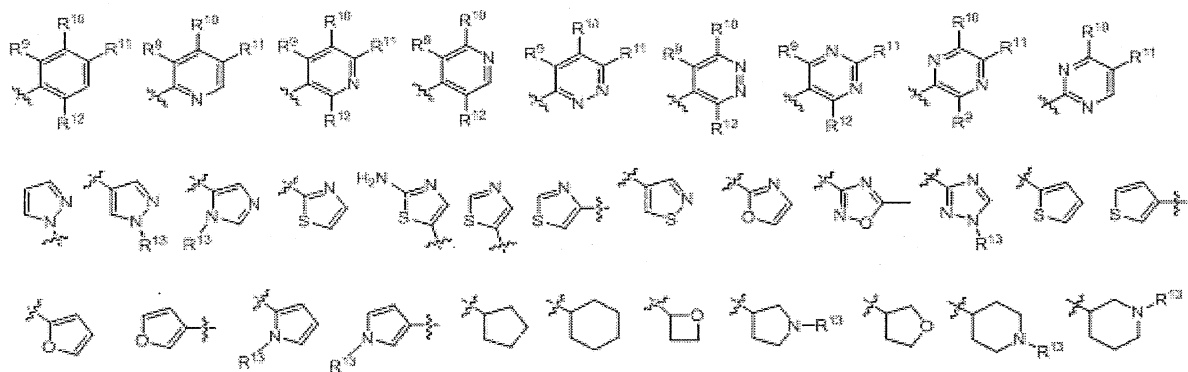
R^3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ Cl hoặc F, C₁-C₃ alkyl, nhóm này tùy ý được thế, và $NHCH(CH_3)CH_3$;

R^4 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ Cl hoặc F, $NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2OH$, C₁-C₃ alkyl, nhóm này tùy ý được thế, alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy, và $-CF_3$;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl, dị vòng hoặc O-(C₁-C₆ alkyl); C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N-đimetyletan-amino, N,N-đimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, $C(O)R^7$, $C(O)NHR^7$, $C(O)OR^7$, CN, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $N(R^7)_2$, OR^8 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 và cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm A dưới đây, và các cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm A

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁-C₆ alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl; C₁-C₆ alkenyl, dị vòng, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy,

haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, N,N-đimetyletan-amino, F, Cl, NO_2 , NH_2 , CN, aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{10} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, halogen, ví dụ F, Cl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{NR}^7\text{R}^{13}$, CH_2OH , $\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^{13}$, NO_2 , và CN, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^{11} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, CH_2OH , alkoxy, cụ thể là $\text{C}_1\text{-C}_3$ alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}_2\text{-(CH}_2)_m$ aryl, $-(\text{CH}_2)_m$ heteroaryl, $-\text{NH}(\text{C}_1\text{-C}_6 \text{ alkyl})$, và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl được thế bằng $\text{C}_1\text{-C}_6$ xycloalkyl; $\text{C}_1\text{-C}_6$ xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, COMe, CONH_2 , và các nhóm này tùy ý được thế;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế $\text{R}^9\text{-R}^{12}$ như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế $\text{R}^9\text{-R}^{12}$ như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là metyl, methylxyclopropyl, N,N-đimetyletan-amino, N,N-đimetylpropan-1-amino hoặc iso-propyl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế $\text{R}^9\text{-R}^{12}$ như được thể hiện trong nhóm A, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^9 không phải là metyl hoặc Cl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F,

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là metyl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là metyl, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là metyl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là Cl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là Cl, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là Cl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^9 không phải là N,N-dimetyletan-amino;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^{10} là hydro, R^{11} là F, và R^{12} là hydro, thì R^9 không phải là metyl, Cl, benzyloxy, hoặc hydroxyl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là metoxy;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{10} không phải là NO_2 ;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là metoxy;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{10} không phải là NO_2 ;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^4 không phải là metoxy hoặc metyl;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là metoxy và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là metoxy và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là NO_2 hoặc NH_2 ;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì Z^1 không phải là 3-pyridin như được thể hiện trong nhóm A;

khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro và Z^1 là pyrazol như được thể hiện trong nhóm A, thì R^{13} không phải là metyl; và muối được dụng của nó.

Theo một phương án, một trong số các nhóm X_1 và X_2 là N và nhóm còn lại không phải là N, tốt hơn nếu X_2 là N và X_1 là CH.

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các hình vẽ, bảng và phương án dưới đây, nhưng không chỉ giới hạn ở các phương án này.

Mô tả vắn tắt hình vẽ

Fig.1 là hình vẽ thể hiện hoạt tính ức chế hiệp đồng dòng tế bào kháng erlotinib của chế phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế và erlotinib.

Fig.2 là hình vẽ thể hiện công thức cấu tạo của erlotinib.

Mô tả chi tiết sáng chế

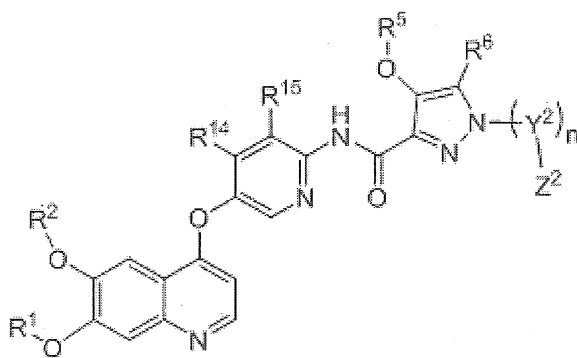
Dữ liệu hoạt tính thử nghiệm gắn kết Ax1 Mer và Tyro3 đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 1. Hoạt tính ứng chế được thể hiện dưới dạng K_d với các ký hiệu sau: A = K_d nhỏ hơn $0,1\mu M$; B = K_d lớn hơn $0,1\mu M$, nhưng nhỏ hơn $1,0\mu M$; C = K_d lớn hơn $1,0\mu M$.

Dữ liệu hoạt tính thử nghiệm gắn kết Met đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 2. Hoạt tính ứng chế được thể hiện dưới dạng K_d với các ký hiệu sau: A = K_d nhỏ hơn $0,1\mu M$; B = K_d lớn hơn $0,1\mu M$, nhưng nhỏ hơn $1,0\mu M$; C = K_d lớn hơn $1,0\mu M$.

Dữ liệu hoạt tính trong thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào đối với các hợp chất được chọn theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 3. Hoạt tính ứng chế được thể hiện dưới dạng IC_{50} với các ký hiệu sau: A = IC_{50} nhỏ hơn $0,1\mu M$; B = IC_{50} nằm trong khoảng từ $0,1\mu M$ đến $1,0\mu M$; C = IC_{50} lớn hơn $1,0\mu M$.

Công thức cấu tạo và đặc tính tương ứng của các hợp chất 1-280 theo sáng chế được thể hiện trong Bảng 4.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin có công thức (II):



(II)

trong đó:

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

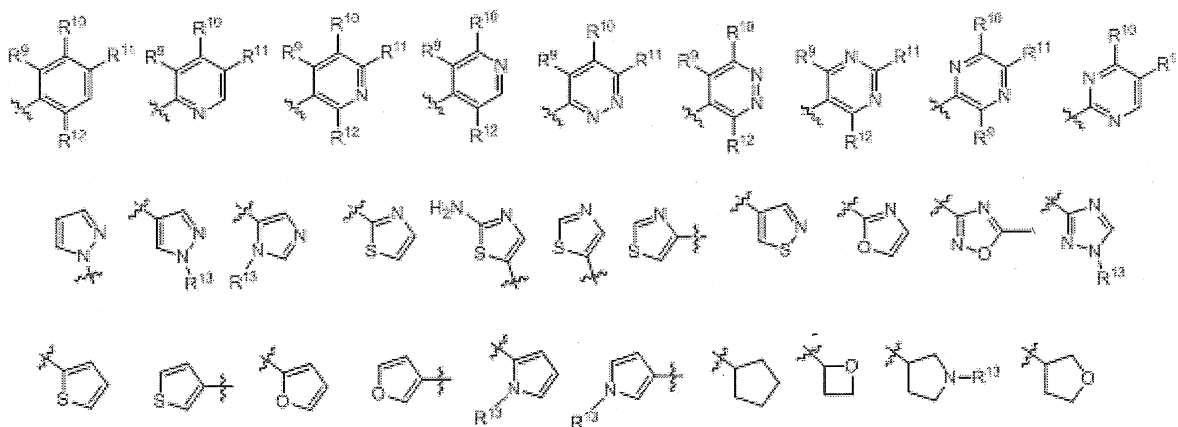
R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc O -(C_1 - C_6 alkyl); C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -đimetyletan-amino, N,N -đimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, $C(O)R^7$, $C(O)NHR^7$, CN , $C(O)R^8$, $N(R^7)_2$, OR^8 và cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm B dưới đây, và các cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm B

R⁷ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁-C₆ alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R⁸ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C1-C3 haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R⁹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl; C₁-C₆ alkenyl, dị vòng, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, CH₂C(O)OR⁷, C(O)R⁷, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mOR⁷, OR⁸, alkoxy, cụ thể là C1-C3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF₃, aryloxy, cụ thể là phenoxy, C(CH₃)₂OH, C(CH₃)(OH)CH₂OH, N,N-đimetyletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R¹⁰ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, halogen, ví dụ F, Cl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)R⁷, CH₂NR⁷R¹³, CH₂OH, C(O)NR⁷R¹³, NO₂ và CN, và các nhóm này tùy ý được thế;

R¹¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF₃, halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m aryl, -

$(CH_2)_m$ heteroaryl, $-NH(C_1-C_6 \text{ alkyl})$, và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 xycloalkyl; C_1-C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl, COMe, $CONH_2$, và các nhóm này tùy ý được thế;

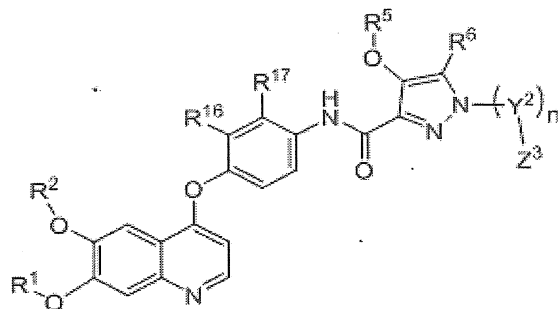
R^{14} và R^{15} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ F, Cl, và metyl, nhóm này tùy ý được thế;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{14} là hydro, R^{15} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^2 là phenyl chứa các phần tử thế R^9-R^{12} như được thể hiện trong nhóm B, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{10} không phải là NO_2 ;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{14} là hydro, R^{15} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^2 là phenyl chứa các phần tử thế R^9-R^{12} như được thể hiện trong nhóm B, R^9 là hydro, R^{10} là metoxy và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{14} là hydro, R^{15} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^2 là phenyl chứa các phần tử thế R^9-R^{12} như được thể hiện trong nhóm B, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là NO_2 hoặc NH_2 ; và muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin có công thức (III):



(III)

trong đó:

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

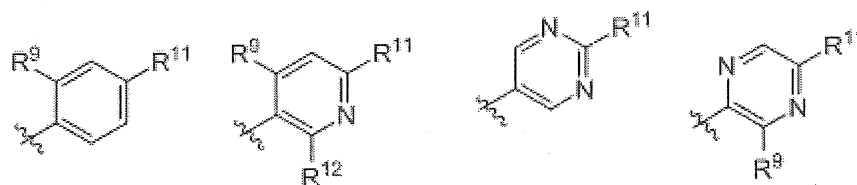
R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_3 haloalkyl,

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc $O-(C_1-C_6$ alkyl); C_1-C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -đimetyletan-amino, N,N -đimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm C dưới đây, và các cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm C

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 xycloalkyl; C_1-C_6 alkenyl, dị vòng, C_1-C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C_1-C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N -đimetyletan-amino, F , Cl , NO_2 , NH_2 , CN , aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl

hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{11} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , $NH_2-(CH_2)_m$ aryl, $-(CH_2)_m$ heteroaryl, $-NH(C_1-C_6$ alkyl), và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, COMe, $CONH_2$, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^{16} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ F, Cl, và metyl;

R^{17} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ F, Cl, $NHCH(CH_3)_2$, CF_3 , $-CH_2OH$, alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, và metyl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro, và R^{11} là F, thì R^5 không phải là metyl, metylxyclopropyl, N,N-dimetyletan-amino, N,N-dimetylpropan-1-amino hoặc i-propyl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^{11} là F, thì R^9 không phải là metyl hoặc Cl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro và R^{11} là F, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là metyl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là metyl, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro, và R^{11} là F, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là metyl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là Cl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là Cl, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro, và R^{11} là F, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là Cl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là F;

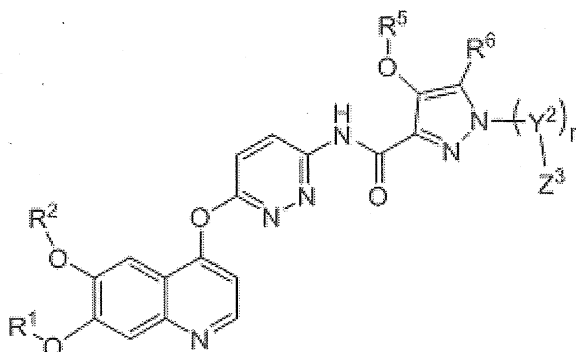
khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^{11} là F, thì R^9 không phải là N,N-đimetyletan-amino;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là metoxy;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là metyl, và R^{11} là F, thì R^{17} không phải là metoxy hoặc metyl;

khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì Z^3 không phải là 3-pyridin như được thể hiện trong nhóm C; và muối được dụng của nó.

Theo một phương án, sáng chế đề cập đến hợp chất quinolin có công thức (IV):



(IV)

trong đó:

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

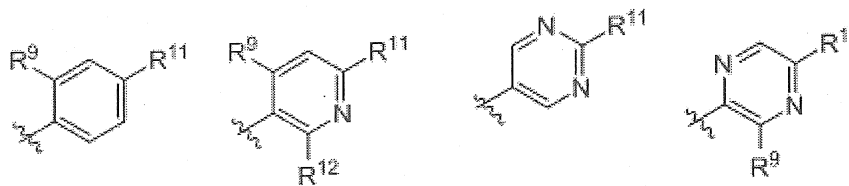
R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc O -(C_1 - C_6 alkyl); C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -đimetyletan-amino, N,N -đimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm C dưới đây, và các cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm C

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C1-C6 alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C1-C6 alkyl, C1-C3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

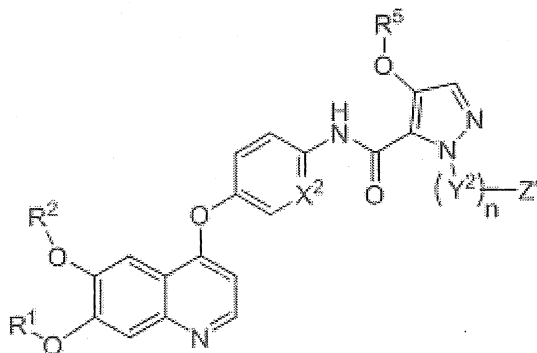
R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl; C₁-C₆ alkenyl, dị vòng, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{OR}^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $\text{C}(\text{CH}_3)(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$, N,N-đimetyletan-amino, F, Cl, NO_2 , NH_2 , CN, aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{11} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, CH_2OH , alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , $\text{NH}_2-(\text{CH}_2)_m$ aryl, $-(\text{CH}_2)_m$ heteroaryl, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_6 \text{ alkyl})$, và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl, C₁-C₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(\text{CH}_2)_m\text{NR}^7\text{R}^{13}$, là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, COMe, $CONH_2$, và các nhóm này tùy ý được thế; và muối được dụng của nó.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất quinolin có hoạt tính ức chế họ thụ thể TAM tyrosin kinaza (Axl, Mer và Tyro3) và Met tyrosin kinaza và có công thức (V):



(V)

trong đó:

X^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CF và N;

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

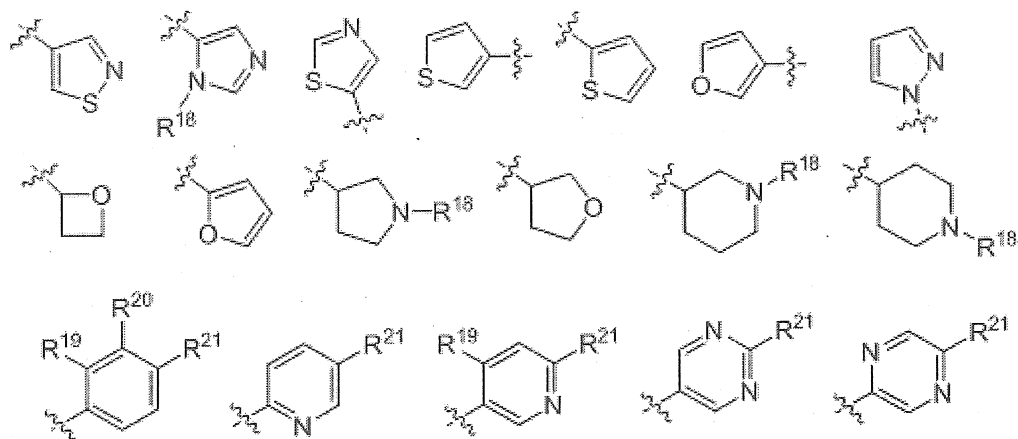
n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc O -(C_1 - C_6 alkyl); C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N-đimetyletan-amino, N,N-đimetylpropan-1-amino;

Z^4 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là metyl, etyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, cụ thể là $N(CH_3)_2$, alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy and haloalkoxy, ví dụ OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 và cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm D dưới đây, và các cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm D

R¹⁸ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, cụ thể là metyl và etyl;

R¹⁹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, cụ thể là metyl, và C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃;

R²⁰ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, cụ thể là metyl và CH₂N(CH₃)₂;

R²¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ Cl hoặc F, C₁-C₆ alkyl, cụ thể là metyl, CH(CH₃)₂, C(CH₃)₃, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, NR¹⁸R¹⁹, cụ thể là NH₂, và CN; và muối được dụng của nó.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế là hợp chất được chọn từ các hợp chất 1-280, như được thể hiện trong các bảng 1-4 dưới đây, đặc biệt là bảng 4.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến hợp chất để sử dụng làm dược chất.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế được sử dụng làm chất ức chế họ thụ thể TAM tyrosin kinaza và/hoặc thụ thể Met tyrosin kinaza.

Theo một khía cạnh, hợp chất theo sáng chế được sử dụng để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza và/hoặc thụ thể Met tyrosin kinaza, tốt hơn nếu hoạt tính tăng của họ thụ thể TAM tyrosin kinaza và/hoặc thụ thể Met tyrosin kinaza này.

Theo một phương án, rối loạn gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza được chọn từ rối loạn tăng sinh.

Theo một phương án, rối loạn tăng sinh được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư, cụ thể là bệnh ung thư do ức chế miễn dịch và khối u di căn nguyên phát.

Theo một phương án, rối loạn tăng sinh là bệnh ung thư đường hô hấp chọn lọc.

Theo một phương án, rối loạn tăng sinh được chọn từ bệnh ung thư biểu mô tuyến, bệnh ung thư hắc tố màng mạch, bệnh bạch cầu cấp tính, u dây thần kinh thính giác, bệnh ung thư biểu mô bóng vater, bệnh ung thư biểu mô hậu môn, u bào hình sao, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư tuyến tụy, u xơ, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư biểu mô phế quản, bệnh ung thư vú, bệnh u lympho Burkitt, bệnh ung thư thân vị, bệnh ung thư biểu mô dạng khối u nguyên phát chưa rõ nguyên nhân, bệnh ung thư đại tràng, bệnh ung thư ruột non, khối u ruột non, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô nội mạc tử cung, u màng não thất, bệnh ung thư biểu mô, khối u ewing, khối u đường tiêu hóa, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư biểu mô túi mật, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư cổ tử cung, khối u cổ tử cung, u nguyên bào đệm, khối u cơ quan sinh dục, khối u tai, khối u mũi và khối u cổ họng, bệnh máu ác tính, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư da, bệnh ung thư bìu tinh hoàn, khối u não, bệnh ung thư não di căn, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư máu, hội chứng ung thư tuyến nội tiết thần kinh, bệnh ung thư tổ chức liên kết kaposi, bệnh ung thư thanh quản, khối u tế bào gốc, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư biểu mô đại tràng, khối u đầu và cổ, bệnh ung thư biểu mô kết tràng, u sọ hầu, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư gan di căn, bệnh bạch cầu, khối u mí mắt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư hạch bạch huyết, bệnh u lympho, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư hắc tố ác tính, khối u ác tính, khối u ác tính đường tiêu hóa, bệnh ung thư biểu mô vú, bệnh ung thư trực tràng, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư hắc tố, u màng não, bệnh hodgkin, u sùi dạng nấm, bệnh ung thư mũi, u thần kinh, u nguyên bào thần kinh, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư biểu mô tế bào thận, bệnh u lympho không hodgkin, u thần kinh đệm ít nhánh, bệnh ung thư biểu mô thực quản, bệnh ung thư biểu mô tiêu xương và bệnh ung thư biểu mô tăng tạo xương, bệnh ung thư tổ chức liên kết xương, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy, bệnh ung thư dương vật, u tương bào, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư hầu, bệnh ung thư biểu mô trực tràng, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư âm đạo,

bệnh ung thư biểu mô tuyến giáp, bệnh schneeberger, bệnh ung thư thực quản, spinalioma, bệnh u lympho tế bào T, u tuyến ức, bệnh ung thư biểu mô ống dẫn trứng, khối u mắt, bệnh ung thư niệu đạo, khối u đường niệu, bệnh ung thư biểu mô đường niệu, bệnh ung thư âm hộ, mụn cơm, khối u mô mềm, bệnh ung thư tổ chức liên kết mô mềm, khối u wilm, bệnh ung thư biểu mô cổ tử cung và bệnh ung thư lưỡi.

Theo một phương án, rối loạn gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza được chọn từ nhóm bao gồm bệnh truyền nhiễm.

Theo một phương án, hợp chất theo sáng chế được sử dụng kết hợp với hoạt chất chống ung thư khác, tốt hơn nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng, tốt hơn nữa nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch, ví dụ erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib, và pazopanib.

Theo một khía cạnh khác, sáng chế cũng đề cập đến dược phẩm chứa ít nhất một hợp chất theo sáng chế, cùng với ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc tá dược được dùng.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế còn chứa hoạt chất chống ung thư khác, tốt hơn nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng, tốt hơn nữa nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch, ví dụ erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib, và pazopanib.

Sáng chế cũng mô tả việc sử dụng hợp chất nêu trên để sản xuất thuốc điều trị bệnh liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza. Sáng chế cũng mô tả phương pháp điều trị bệnh liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, phương pháp này bao gồm việc cho đối tượng bị bệnh cần điều trị sử dụng hợp chất theo sáng chế. Theo một phương án, bệnh liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza là bệnh được chọn từ rối loạn tăng sinh và bệnh truyền nhiễm.

Hợp chất theo sáng chế ức chế hữu hiệu họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, do đó hợp chất này thích hợp để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, đặc biệt là khi hoạt tính của các enzym này tăng, do đó có tác dụng trên một hoặc nhiều quá trình sống sót, tăng sinh, tự thực bào của tế bào, cân

bằng nội mô cơ trơn mạch máu, di chuyển, bám dính, tạo mạch, kết tập tiểu cầu, ổn định đông máu, tạo hồng cầu, quá trình sống sót của tế bào thần kinh đệm ít gai, chức năng tế bào tiêu xương, miễn dịch bẩm sinh, bệnh viêm, thực bào tế bào chết theo chương trình và/hoặc biệt hóa tế bào giết tự nhiên.

Hợp chất theo sáng chế có thể ức chế tăng sinh tế bào, do đó thích hợp để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn tăng sinh gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, đặc biệt là rối loạn được chọn từ nhóm bao gồm bệnh ung thư, đặc biệt là bệnh ung thư do ức chế miễn dịch và bệnh ung thư đường hô hấp, và khối u di căn nguyên phát. Theo phương án ưu tiên, rối loạn gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza liên quan đến sự biểu hiện quá mức và/hoặc hoạt tính tăng của họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, ví dụ tăng mức độ tự phosphoryl hóa so với mô bình thường. Rối loạn này có thể được chọn từ bệnh ung thư vú, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư dạ dày, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư tế bào gan, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư thực quản, bệnh ung thư tế bào vảy, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư tổ chức liên kết xương, bệnh ung thư hắc tố, u nguyên bào đệm và u nguyên bào thần kinh. Theo phương án đặc biệt ưu tiên, rối loạn này được chọn từ bệnh ung thư vú, u nguyên bào đệm, bệnh ung thư thận, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, và bệnh ung thư hắc tố.

Ví dụ về rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi hoạt tính tăng của họ thụ thể TAM tyrosin kinaza là bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh ung thư biểu mô tuyến thượng thận, bệnh ung thư liên quan đến AIDS, bệnh u lympho liên quan đến AIDS, bệnh ung thư hậu môn, bệnh ung thư ruột thừa, u bào hình sao, khối u ác tính/dạng que bất thường, bệnh ung thư biểu mô tế bào đáy, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư bàng quang, bệnh ung thư xương, bệnh ung thư tổ chức liên kết xương và u mô bào ác tính dạng sợi, u thần kinh đệm thân não, khối u não, khối u ác tính/dạng quy bất thường ở hệ thần kinh trung ương, u bào hình sao, u sọ hầu, u nguyên bào màng ống nội tủy, u màng não thất, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư biểu mô thần kinh phôi, khối u nhu mô tuyến tụy biệt hóa trung gian, khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát và u nguyên bào tuyến tụy, khối u não và tủy sống, bệnh ung thư vú, khối u phế quản, bệnh u lympho burkitt, khối u tuyến nội tiết thần kinh, bệnh ung thư dạ dày-ruột, bệnh u lympho hệ thần kinh trung ương, bệnh ung thư cổ tử cung, u nguyên sống, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, rối

loạn tăng sinh tủy xương mạn tính, bệnh ung thư kết tràng, bệnh ung thư đại tràng, u sọ hầu, bệnh u lympho da tế bào T, u sùi dạng nấm, hội chứng sezary, bệnh ung thư nội mạc tử cung, u nguyên bào màng ống nội tủy, u màng não thất, bệnh ung thư thực quản, u nguyên bào thần kinh cảm giác, bệnh ung thư tổ chức liên kết ewing, khối u tế bào gốc ngoài sọ, khối u tế bào gốc ở cơ quan sinh dục, bệnh ung thư ống mật ngoại vi, bệnh ung thư hắc tố trong mắt, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư túi mật, bệnh ung thư dạ dày, khối u tuyến nội tiết thần kinh ở đường tiêu hóa, khối u bào chất đường tiêu hóa, khối u tế bào cơ chất đường tiêu hóa, khối u tế bào gốc ngoài sọ, khối u tế bào gốc ở cơ quan sinh dục, khối u tế bào gốc buồng trứng, khối u lá phôi trong thời kỳ mang thai, u thần kinh đệm, bệnh bạch cầu tế bào tóc, bệnh ung thư đầu và cổ, bệnh ung thư tim, bệnh ung thư tế bào gan (gan), mô bào huyết, bệnh u lympho hodgkin, bệnh ung thư hạ hầu, bệnh ung thư hắc tố trong mắt, khối u đảo tụy nội tiết, bệnh ung thư tổ chức liên kết kaposi, bệnh ung thư tế bào thận, bệnh ung thư thận, mô bào huyết tế bào đảo tụy, bệnh ung thư thanh quản, bệnh bạch cầu nguyên bào lympho cấp tính, bệnh bạch cầu dòng tủy cấp tính, bệnh bạch cầu lympho mạn tính, bệnh bạch cầu tủy xương mạn tính, bệnh bạch cầu, bệnh ung thư môi và bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư gan, bệnh ung thư phổi, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh u lympho liên quan đến AIDS, bệnh u lympho burkitt, (bệnh u lympho da tế bào T, bệnh u lympho hodgkin, bệnh u lympho không hodgkin, bệnh u lympho hệ thần kinh trung ương nguyên phát, bệnh tăng globulin mạch lớn huyết, u mô bào ác tính dạng sợi của xương và bệnh ung thư tổ chức liên kết xương, u nguyên bào tủy, bệnh ung thư biểu mô thần kinh phôi, bệnh ung thư hắc tố, bệnh ung thư hắc tố ở mắt, bệnh ung thư biểu mô tế bào merkel, u trung biểu mô, bệnh ung thư cổ tế bào vảy di căn nguyên phát, bệnh ung thư miệng, hội chứng đa khối u nội tiết, đa u tủy/khối u ác tính bào tương, hội chứng loạn sản tủy, hội chứng loạn sản tủy/khối u ác tính tăng sinh tủy xương, bệnh bạch cầu tủy xương, bệnh bạch cầu dạng tủy, đa u tủy, rối loạn tăng sinh tủy xương, bệnh ung thư khoang mũi và xoang cạnh mũi, bệnh ung thư mũi hầu, u nguyên bào thần kinh, bệnh u lympho không hodgkin, bệnh ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, bệnh ung thư miệng, bệnh ung thư khoang miệng, bệnh ung thư miệng hầu, bệnh ung thư tổ chức liên kết xương và u mô bào ác tính dạng sợi của xương, bệnh ung thư buồng trứng, bệnh ung thư biểu mô buồng trứng, khối u tế bào gốc buồng trứng, khối u buồng trứng có nguy cơ ác tính thấp, bệnh ung thư tuyến tụy, bệnh u nhú, bệnh ung thư tuyến cận giáp, bệnh ung thư dương vật, bệnh ung thư hầu, u nguyên

bào tuyến tủy và khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát, khối u tuyến yên, khối u ác tính bào tương/đa u tủy, u nguyên bào phổi, bệnh ung thư trong thời kỳ mang thai và bệnh ung thư vú, bệnh ung thư tuyến tiền liệt, bệnh ung thư trực tràng, bệnh ung thư tế bào thận (thận), bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư đường hô hấp, u nguyên bào võng mạc, bệnh ung thư mô liên kết, bệnh ung thư tuyến nước bọt, bệnh ung thư tổ chức liên kết, bệnh ung thư tổ chức liên kết ewing, bệnh ung thư tổ chức liên kết kaposi, bệnh ung thư tổ chức liên kết tử cung, bệnh ung thư da không phải ung thư hắc tố, bệnh ung thư da hắc tố, bệnh ung thư biểu mô da, bệnh ung thư phổi tế bào nhỏ, bệnh ung thư ruột non, bệnh ung thư tổ chức liên kết mô mềm, bệnh ung thư biểu mô tế bào vảy, bệnh ung thư cổ tử cung, bệnh ung thư dạ dày, khối u thần kinh ngoại bì nguyên phát, bệnh u lympho tế bào T, bệnh ung thư tinh hoàn, bệnh ung thư họng, u tuyến ức và bệnh ung thư biểu mô tuyến ức, bệnh ung thư tuyến giáp, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp của bể thận và niệu quản, khối u lá phôi, bệnh ung thư thời kỳ mang thai, bệnh ung thư niệu quản và bệnh ung thư bể thận, bệnh ung thư tế bào chuyển tiếp, bệnh ung thư niệu đạo, bệnh ung thư tử cung, bệnh ung thư nội mạc tử cung, bệnh ung thư tổ chức liên kết tử cung, bệnh ung thư âm đạo, bệnh ung thư âm hộ, bệnh tăng sinh globulin mạch lớn huyết waldenstrom và khối u wilms.

Hợp chất theo sáng chế ức chế hữu hiệu họ thụ thể TAM tyrosin kinaza và/hoặc Met tyrosin kinaza. Hợp chất theo sáng chế thích hợp để sử dụng làm dược chất. Hợp chất theo sáng chế thích hợp để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, đặc biệt là khi hoạt tính của các enzym này tăng. Hợp chất theo sáng chế cũng thích hợp để điều trị rối loạn gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza.

Hợp chất theo sáng chế cũng hữu ích trong sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều trị rối loạn liên quan đến, đi kèm, cảm ứng và/hoặc gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza, đặc biệt là khi hoạt tính của các enzym này tăng. Hợp chất theo sáng chế cũng được sử dụng trong sản xuất thuốc hoặc dược phẩm để điều trị và/hoặc phòng ngừa rối loạn gây ra bởi họ thụ thể TAM tyrosin kinaza.

Thuật ngữ “tùy ý được thế” được dùng trong bản mô tả để chỉ nguyên tử hydro khi có mặt và được gắn vào nguyên tử chính trong nhóm, hoặc một số nguyên tử hydro này, có thể được thay bằng nhóm thích hợp, như halogen bao gồm flo, clo, C₁-C₃ alkyl, C₁-C₃

haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , metylhydroxyl, hydroxyl, COOMe , C(O)H , COOH , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ OMe , hoặc OCF_3 ;

Theo một phương án, sáng chế cũng đề cập đến muối được dụng của hợp chất theo sáng chế.

Sáng chế cũng đề cập đến chế phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế cũng như chế phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế cùng với hoạt chất chống ung thư khác. Như sẽ được thể hiện dưới đây, chế phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế với hoạt chất chống ung thư khác có tác dụng hiệp đồng. Ví dụ chế phẩm kết hợp với hoạt chất chống ung thư khác có thể phục hồi khả năng nhạy cảm của các dòng tế bào đã kháng các hoạt chất chống ung thư khác. Ví dụ về hoạt chất có thể kết hợp với hợp chất theo sáng chế bao gồm chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng, cụ thể là chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch. Ví dụ cụ thể về chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng bao gồm erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib, và pazopanib. Các chế phẩm kết hợp khác cũng có thể bao gồm một số hợp chất theo sáng chế với nhau. Các chế phẩm này cũng nằm trong phạm vi của chế phẩm kết hợp theo sáng chế.

Thuật ngữ “alkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, béo no, mạch thẳng, mạch nhánh hoặc mạch vòng có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ thuật ngữ “ C_1 - C_6 alkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ các đồng phân bất kỳ của hexyl alkyl và pentyl alkyl cũng như n-, iso-, sec-, và t-butyl, n- và isopropyl, propyl mạch vòng, etyl và metyl.

Thuật ngữ “alkenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ gốc hydrocarbon hóa trị một, béo, mạch thẳng, hoặc mạch nhánh chứa một liên kết đôi cacbon-cacbon và có số lượng nguyên tử cacbon nằm trong khoảng xác định. Do đó, ví dụ thuật ngữ “ C_2 - C_6 alkenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ toàn bộ các đồng phân của hexenyl và pentenyl cũng như 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, isobutenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, và etenyl (hoặc vinyl).

Thuật ngữ “xycloalkyl” được dùng riêng hoặc kết hợp với thuật ngữ bất kỳ khác trong bản mô tả để chỉ nhóm, như tùy ý được thế or non-substituted cyclihydrocarbon mạch vòng tùy ý được thế hoặc không được thế, có từ ba đến tám nguyên tử cacbon, trừ

khi có quy định khác. Do đó, ví dụ thuật ngữ “C₃-C₈ xycloalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl, và xyclooctyl.

Thuật ngữ “haloalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl được thế bằng ít nhất một halogen. Ví dụ về nhóm “haloalkyl” mạch thẳng hoặc mạch nhánh hữu ích theo sáng chế bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở metyl, etyl, propyl, isopropyl, *n*-butyl, và *t*-butyl độc lập được thế bằng một hoặc nhiều halogen. Thuật ngữ “haloalkyl” nên được hiểu là bao gồm các phân tử thế như -CHF₂, -CF₃, -CH₂-CH₂-F, -CH₂-CF₃, và tương tự.

Thuật ngữ “heteroalkyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử cacbon đã được thay thế bằng dị nguyên tử, như, O, N, hoặc S. Ví dụ, khi nguyên tử cacbon của nhóm alkyl được gắn vào phân tử gốc được thay thế bằng dị nguyên tử (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroaryl thu được tương ứng là nhóm alkoxy (ví dụ -OCH₃, v.v), amin (ví dụ -NHCH₃, -N(CH₃)₂, v.v), hoặc nhóm thioalkyl (ví dụ -SCH₃, v.v). Khi nguyên tử cacbon không tận cùng của nhóm alkyl không được gắn vào phân tử gốc được thay thế bằng dị nguyên tử (ví dụ O, N, hoặc S) thì nhóm heteroaryl thu được tương ứng là alkyl ete (ví dụ -CH₂CH₂-O-CH₃, v.v), alkyl amin (ví dụ -CH₂NHCH₃, -CH₂N(CH₃)₂, v.v), hoặc thioalkyl ete (ví dụ -CH₂-S-CH₃).

Thuật ngữ “halogen” được dùng trong bản mô tả để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “phenyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm phenyl tùy ý được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “benzyl” được dùng trong bản mô tả để chỉ nhóm benzyl tùy ý được thế hoặc không được thế.

Thuật ngữ “heteroaryl” được dùng trong bản mô tả để chỉ (i) vòng dị thơm có 5 và 6 cạnh tùy ý được thế và (ii) hệ hai vòng dung hợp có 9 và 10 cạnh, trong đó ít nhất một vòng là vòng thơm, trong đó vòng dị thơm hoặc hệ hai vòng dung hợp này chứa từ 1 đến 4 dị nguyên tử độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit và mỗi S trên vòng không phải là vòng thơm tùy ý là S(O) hoặc S(O)₂. Vòng dị thơm có 5 và 6 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, pyridyl, pyrrolyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, thienyl, furanyl, imidazolyl, pyrazolyl, triazolyl, tetrazolyl, oxazolyl, isooxazolyl, oxadiazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, và thiadiazolyl. Hệ hai vòng dung hợp có 9 và 10 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, benzofuranyl, indolyl, indazolyl, naphthyridinyl,

isobenzofuranyl, benzopiperidinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, chromenyl, quinoliny, isoquinoliny, xinnoliny, quinazoliny, tetrahydroquinoliny, tetrahydroisoquinoliny, isoindolyl, benzodioxolyl, benzofuranyl, imidazo[1,2-a]pyridinyl, benzotriazolyl, dihydroindolyl, dihydroisoindolyl, indazolyl, indoliny, isoindoliny, quinoxaliny, quinazoliny, 2,3-dihydrobenzofuranyl, và 2,3-dihydrobenzo-1,4-dioxiny.

Thuật ngữ “dị vòng” được dùng trong bản mô tả để chỉ (i) hệ một vòng no và không no có 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế và không thơm chứa ít nhất một nguyên tử cacbon và từ 1 đến 4 dị nguyên tử, (ii) hệ hai vòng tùy ý được thế chứa từ 1 đến 6 dị nguyên tử, và (iii) hệ ba vòng tùy ý được thế, trong đó mỗi vòng trong (ii) hoặc (iii) độc lập được dung hợp, hoặc tạo cầu với vòng hoặc các vòng còn lại và mỗi vòng là vòng no hoặc không no nhưng không thơm, và mỗi dị nguyên tử trong (i), (ii), và (iii) độc lập được chọn từ N, O, và S, trong đó mỗi N tùy ý ở dạng oxit và mỗi S tùy ý được oxy hóa thành S(O) hoặc S(O)₂. Dị vòng no có 4 đến 8 cạnh thích hợp bao gồm, ví dụ, azetidiny, piperidinyl, morpholiny, thiomorpholiny, thiazolidiny, isothiazolidiny, oxazolidiny, isoxazolidiny, pyrolidiny, imidazolidiny, piperaziny, tetrahydrofuranyl, tetrahydrothienyl, pyrazolidiny, hexahydropyrimidinyl, thiazinanyl, thiazepanyl, azepanyl, diazepanyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrothiopyranyl, dioxanyl, và azaxyclooctyl. Dị vòng không no thích hợp bao gồm dị vòng tương ứng với dị vòng no nêu trên trong đó liên kết đơn được thay thế bằng liên kết đôi. Cần hiểu rằng các vòng và hệ vòng cụ thể thích hợp để sử dụng theo sáng chế không bị giới hạn bởi các vòng và hệ vòng nêu trên. Các vòng và hệ vòng này chỉ nhằm mục đích minh họa sáng chế.

Dược phẩm

Muối được dụng

Ví dụ về muối cộng hợp được dụng bao gồm, nhưng không chỉ giới hạn ở muối cộng hợp axit hữu cơ và vô cơ không độc, như axetat có nguồn gốc từ axit acetic, aconat có nguồn gốc từ axit aconitic, ascorbat có nguồn gốc từ axit ascorbic, benzensulfonat có nguồn gốc từ axit benzensulfonic, benzoat có nguồn gốc từ axit benzoic, xinnamat có nguồn gốc từ axit xinnamic, xitrat có nguồn gốc từ axit xitric, embonat có nguồn gốc từ axit embonic, enantat có nguồn gốc từ axit enanthic, format có nguồn gốc từ axit formic, fumarat có nguồn gốc từ axit fumaric, glutamat có nguồn gốc từ axit glutamic, glycolat có nguồn gốc từ axit glycolic, hydroclorua có nguồn gốc từ axit hydrocloric,

hydrobromua có nguồn gốc từ axit hydrobromic, lactat có nguồn gốc từ axit lactic, maleat có nguồn gốc từ axit maleic, malonat có nguồn gốc từ axit malonic, mandelat có nguồn gốc từ axit mandelic, metansulfonat có nguồn gốc từ axit metan sulphonic, naphtalen-2-sulphonat có nguồn gốc từ axit naphtalen-2-sulphonic, nitrat có nguồn gốc từ axit nitric, perclorat có nguồn gốc từ axit percloric, phosphat có nguồn gốc từ axit phosphoric, phthalat có nguồn gốc từ axit phthalic, salixylat có nguồn gốc từ axit salixylic, sorbat có nguồn gốc từ axit sorbic, stearat có nguồn gốc từ axit stearic, suxinat có nguồn gốc từ axit suxinic, sulphat có nguồn gốc từ axit sulphuric, tartrat có nguồn gốc từ axit tartaric, toluen-p-sulphonat có nguồn gốc từ axit p-toluen sulphonic, và các muối tương tự. Các muối này có thể được điều chế bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này.

Các axit khác, như axit oxalic, có thể không xem là axit được dụng, nhưng có thể hữu ích trong điều chế muối hữu ích làm hợp chất trung gian trong điều chế hợp chất theo sáng chế và muối cộng hợp axit được dụng của nó.

Theo một phương án khác, hợp chất theo sáng chế được sử dụng ở dạng bazơ tự do tương ứng của nó.

Muối kim loại của hợp chất theo sáng chế bao gồm muối kim loại kiềm, như muối natri của hợp chất theo sáng chế chứa nhóm carboxy.

Hợp chất theo sáng chế có thể tồn tại ở dạng không solvat hoặc dạng solvat cùng với dung môi được dụng, như nước, etanol, và dung môi tương tự. Dạng solvat cũng có thể bao gồm dạng hydrat, như monohydrat, dihydrat, hemihydrat, trihydrat, tetrahydrat, và hydrat tương tự. Nhìn chung, dạng solvat được xem là tương đương với dạng không solvat cho mục đích của sáng chế.

Phương pháp sử dụng và công thức bào chế

Thuốc chứa hợp chất theo sáng chế, chất chuyển hóa hoặc chất đồng phân và muối có hoạt tính của nó có thể được bào chế bằng các phương pháp đã biết.

Mặc dù hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng riêng, nhưng tốt hơn nếu hợp chất theo sáng chế được sử dụng, tùy ý ở dạng muối sinh lý dụng trong dược phẩm cùng với một hoặc nhiều chất bổ trợ, tá dược, chất mang, chất đệm, tá dược pha loãng, và/hoặc các chất phụ trợ được dụng khác. Các muối chứa hợp chất theo sáng chế có thể ở dạng khan hoặc dạng solvat.

Theo phương án ưu tiên, sáng chế đề cập đến thuốc chứa hợp chất theo sáng chế, hoặc muối được dụng hoặc dẫn xuất của nó, cùng với một hoặc nhiều chất mang được dụng, và tùy ý các hoạt chất điều trị và/hoặc phòng ngừa khác. Chất mang phải được dụng và tương thích với các thành phần còn lại của thuốc và không độc với đối tượng sử dụng.

Thuốc theo sáng chế có thể là thuốc thích hợp để sử dụng qua đường miệng, trực tràng, bronchial, mũi, tại chỗ, khoang miệng, dưới lưỡi, qua da, âm đạo hoặc đường tiêm (bao gồm tiêm qua da, tiêm dưới da, tiêm bắp, tiêm màng bụng, tiêm tĩnh mạch, tiêm động mạch, tiêm vào não, tiêm vào mắt hoặc truyền) hoặc thuốc thích hợp để sử dụng qua đường hít hoặc bơm, bao gồm thuốc bột và thuốc khí dung dạng lỏng, hoặc hệ giải phóng chậm. Ví dụ thích hợp về hệ giải phóng chậm bao gồm cốt bán thấm làm bằng polyme rắn kị nước chứa hợp chất theo sáng chế, cốt này có thể được bào chế ở hình dạng cụ thể, ví dụ màng hoặc vi nang.

Hợp chất theo sáng chế, cùng với chất bổ trợ, chất mang, hoặc tá dược pha loãng thông thường, có thể được bào chế thành thuốc và dạng bào chế đơn vị. Các dạng bào chế này bao gồm dạng bào chế rắn, và cụ thể là viên nén, viên nang, thuốc bột và thuốc hạt cải, và dạng bào chế lỏng, cụ thể là dung dịch, hỗn dịch, nhũ tương, cồn thuốc chứa nước hoặc không chứa nước và viên nang chứa các dạng bào chế này, toàn bộ để sử dụng qua đường miệng, thuốc đạn để sử dụng qua đường trực tràng, và dung dịch thuốc tiêm vô trùng. Các thuốc và dạng bào chế này có thể chứa các thành phần thông thường theo tỷ lệ thông thường, và có chứa hoặc không chứa các hoạt chất bổ sung, và các dạng bào chế đơn vị này có thể chứa lượng hữu hiệu bất kỳ của hoạt chất tương đương với khoảng liều hàng ngày được sử dụng.

Hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng dưới nhiều dạng bào chế dùng qua đường miệng và đường tiêm. Người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực này sẽ hiểu rằng các dạng bào chế dưới đây có thể chứa hoạt chất là hợp chất theo sáng chế hoặc muối được dụng của hợp chất theo sáng chế.

Để bào chế thuốc từ hợp chất theo sáng chế, chất mang được dụng có thể là chất mang dạng rắn hoặc dạng lỏng. Dạng bào chế rắn bao gồm thuốc bột, viên nén, viên tròn, viên nang, viên nhộng, thuốc đạn, và thuốc cốm có thể phân tán. Chất mang dạng rắn có thể là một hoặc nhiều chất cũng có thể đóng vai trò làm tá dược pha loãng, chất thơm,

chất hòa tan, tá dược trơn, chất gây thấm ổn định, tá dược dính, chất bảo quản, tá dược rã viên nén, hoặc tá dược bao nang.

Trong huốc bột, chất mang là chất mang rắn được nghiền mịn được trộn với hoạt chất được nghiền mịn. Trong viên nén, hoạt chất được trộn với chất mang có khả năng gắn kết cần thiết ở tỷ lệ thích hợp và được dập thành hình dạng và kích cỡ mong muốn. Chất mang thích hợp bao gồm magie carbonat, magie stearat, talc, đường, lactoza, pectin, dextrin, tinh bột, gelatin, tragacanth, metylxenluloza, natri carboxymetylxenluloza, sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp, bơ ca cao, và tương tự. Thuật ngữ “dược phẩm” được dùng trong bản mô tả để chỉ chế phẩm chứa hoạt chất với chất mang là tá dược bao nang tạo thành viên nang trong đó hoạt chất, chứa hoặc không chứa chất mang, được bao quanh bởi chất mang, do đó gắn kết với hoạt chất. Tương tự, viên nhộng và viên ngậm cũng được bao gồm. Viên nén, thuốc bột, viên nang, viên tròn, viên nhộng, và viên ngậm có thể được sử dụng làm dạng bào chế rắn thích hợp để sử dụng qua đường miệng.

Để bào chế thuốc đạn, trước tiên sáp nóng chảy ở nhiệt độ thấp, như hỗn hợp chứa axit béo glyxerit hoặc bơ ca cao, được làm tan chảy và hoạt chất được phân tán đồng nhất vào đó, ví dụ bằng cách khuấy. Sau đó hỗn hợp đồng nhất tan chảy này được rót vào khuôn có kích cỡ thích hợp, để nguội, và hóa rắn. Dược phẩm thích hợp để sử dụng qua đường âm đạo có thể được bào chế dưới dạng viên đặt âm đạo, băng thấm, kem thuốc, gel thuốc, bột nhào, thuốc bột hoặc thuốc xịt chứa hoạt chất và chất mang đã biết trong lĩnh vực này. Dược phẩm dạng lỏng bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương, ví dụ, dung dịch nước hoặc dung dịch nước-propylen glycol. Ví dụ, dược phẩm tiêm dạng lỏng có thể được bào chế dưới dạng dung dịch trong dung dịch nước polyetylen glycol.

Do đó, hợp chất theo sáng chế có thể được bào chế để sử dụng qua đường tiêm (ví dụ bằng cách tiêm, ví dụ tiêm thể tích lớn hoặc truyền liên tục) và có thể ở dạng bào chế đơn vị trong ống tiêm, bơm tiêm chứa sẵn thuốc, đồ chứa dịch truyền thể tích nhỏ hoặc đồ chứa đa liều có bổ sung chất bảo quản. Dược phẩm này có thể được bào chế thành dạng thuốc, như hỗn dịch, dung dịch, hoặc nhũ tương trong dầu hoặc nước, và có thể chứa tá dược, như chất gây thấm ổn định, chất ổn định và/hoặc chất phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể ở dạng bột, được thu nhận bằng phương pháp phân lập vô trùng dạng rắn hoặc bằng phương pháp đông khô từ dung dịch, để hoàn nguyên với tá dược lỏng thích hợp, ví dụ nước vô trùng không chứa chất gây sốt, trước khi sử dụng.

Dung dịch nước thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách hòa tan hoạt chất trong nước và bổ sung chất màu, chất thơm, chất ổn định và chất làm đặc thích hợp, khi cần. Hỗn dịch nước thích hợp để sử dụng qua đường miệng có thể được bào chế bằng cách phân tán hoạt chất được nghiền mịn trong nước với chất mang nhớt, như gôm, nhựa tự nhiên hoặc tổng hợp, methylxenluloza, natri carboxymethylxenluloza, hoặc các chất gây thấm ổn định đã biết khác.

Sáng chế cũng bao gồm dạng bào chế rắn được biến đổi, ngay trước khi sử dụng, thành dạng bào chế lỏng để sử dụng qua đường miệng. Các dạng bào chế lỏng này bao gồm dung dịch, hỗn dịch, và nhũ tương. Ngoài hoạt chất các dược phẩm này có thể chứa chất màu, chất thơm, chất ổn định, chất đệm, chất làm ngọt tự nhiên và nhân tạo, chất phân tán, chất làm đặc, chất hòa tan, và các chất tương tự.

Theo một phương án, thuốc được sử dụng tại chỗ hoặc toàn thân hoặc kết hợp hai đường đưa thuốc này.

Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất nêu trên với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,001% đến 70% khối lượng, tốt hơn nếu nằm trong khoảng từ 0,01% đến 70% khối lượng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1% đến 70% khối lượng. Theo một phương án, dược phẩm theo sáng chế chứa hợp chất nêu trên với hàm lượng nằm trong khoảng từ 0,01mg/kg thể trọng đến 1g/kg thể trọng.

Dược phẩm thích hợp để sử dụng cũng bao gồm viên ngậm chứa hoạt chất trong chất nền thơm, thường là sucroza và acacia hoặc tragacanth; viên ngậm chứa hoạt chất trong chất nền trơ, như gelatin và glycerol hoặc sucroza và acacia; và nước xúc miệng chứa hoạt chất trong chất mang dạng lỏng thích hợp.

Dung dịch hoặc hỗn dịch được đưa trực tiếp vào khoang mũi bằng các thiết bị thông thường, ví dụ thiết bị nhỏ, pipet hoặc bình xịt. Dược phẩm này có thể được bào chế ở dạng đơn liều hoặc đa liều. Trong trường hợp của thiết bị nhỏ hoặc pipet, đường đưa thuốc này có thể được thực hiện bằng cách cho đối tượng bị bệnh sử dụng thể thích thích hợp xác định trước của dung dịch hoặc hỗn dịch. Trong trường hợp của bình xịt, đường đưa thuốc này có thể được thực hiện bằng bơm xịt phun sương định liều.

Việc sử dụng qua đường hô hấp cũng có thể đạt được bằng dược phẩm khí dung trong đó hoạt chất được chứa trong bình áp lực chứa chất đẩy thích hợp, như cloflocarbon, ví dụ đicloclodiflometan, tricloflometan, hoặc đicloclotetrafloetan, carbon đioxit

hoặc khí thích hợp khác. Dược phẩm khí dung có thể cũng chứa chất hoạt động bề mặt, như lecithin. Liều của dược chất có thể được kiểm soát bằng van định liều.

Theo cách khác, các hoạt chất có thể được bào chế ở dạng bột khan, ví dụ hỗn hợp bột chứa hợp chất trong chất nền dạng bột thích hợp, như lactoza, tinh bột, dẫn xuất tinh bột, như hydroxypropylmetyl xenluloza và polyvinylpyrrolidon. Các chất mang dạng bột thông thường sẽ tạo thành gel trong khoang mũi. Thuốc bột có thể ở dạng bào chế đơn vị trong viên nang hoặc túi nang gelatin, hoặc túi thuốc từ đó thuốc bột có thể được sử dụng bằng bình hít.

Trong dược phẩm để sử dụng qua đường hô hấp, bao gồm dược phẩm sử dụng qua đường mũi, hợp chất sẽ thường có kích cỡ hạt nhỏ, ví dụ 5µm hoặc nhỏ hơn. Kích cỡ hạt này có thể thu được bằng phương pháp đã biết trong lĩnh vực này, ví dụ phương pháp nghiền.

Khi cần, dược phẩm được bào chế để giải phóng chậm hoạt chất có thể được sử dụng.

Tốt hơn nếu, dược phẩm ở dạng bào chế đơn vị. Trong dạng bào chế này, dược phẩm được chia liều thành các liều đơn vị chứa lượng thích hợp của hoạt chất. Dạng bào chế đơn vị có thể là dược phẩm được đóng gói, bao bì đóng gói này các lượng rời của dược phẩm, như viên nén, viên nang, và thuốc bột được đóng gói trong lọ hoặc ống tiêm. Dạng bào chế đơn vị cũng có thể là chính viên nang, viên nén, viên nhộng, hoặc viên ngậm, hoặc dạng bào chế có thể chứa số lượng thích hợp của các dạng thuốc này ở dạng được đóng gói. Tốt hơn nếu dược phẩm theo sáng chế là viên nén hoặc viên nang để sử dụng qua đường miệng và dạng bào chế lỏng để tiêm tĩnh mạch và truyền liên tục.

Các phương pháp bào chế và sử dụng dược phẩm được mô tả chi tiết hơn trong phiên bản cập nhật gần nhất của tài liệu *Remington's Pharmaceutical Sciences* (Maack Publishing Co. Easton, Pa.).

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được mô tả chi tiết hơn thông qua các ví dụ sau, nhưng không chỉ giới hạn ở các ví dụ này.

Ví dụ 1

Thử nghiệm gắn kết Axl, Mer, Tyro3 và Met kinaza

Nguyên lý thử nghiệm gắn kết

Thử nghiệm gắn kết kinaza LanthaScreen® Eu được thực hiện ở Life Technologies theo hướng dẫn của nhà sản xuất đối với mỗi kinaza được thử nghiệm.

Cụ thể, thử nghiệm này được thực hiện dựa trên nguyên lý gắn kết và thay thế của chất đánh tạo vết được đánh dấu bằng Alexa Fluor 647 với kinaza quan tâm. Mức độ gắn kết của chất tạo vết này với kinaza được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể kháng tag được đánh dấu bằng EU. Mức độ gắn kết đồng thời của cả chất tạo vết và kháng thể với kinaza làm tăng tín hiệu FRET. Mức độ gắn kết của chất ức chế với kinaza cạnh tranh với mức độ gắn kết với chất tạo vết, làm giảm tín hiệu FRET.

Quy trình thử nghiệm gắn kết Axl, Mer, Tyro3 và Met kinaza

Hợp chất thử nghiệm được pha loãng trong DMSO để thu được dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm. Dung dịch gốc chứa hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tiếp ở tám nồng độ trong DMSO. Mỗi dung dịch chứa hợp chất được pha loãng trong DMSO được pha loãng trong dung dịch đệm kinaza. Sau đó, bốn loại dung dịch làm việc được điều chế. Thứ nhất, dung dịch làm việc chứa chất tạo vết 236 và dung dịch đệm kinaza. Thứ hai, dung dịch làm việc Axl, Mer, Tyro3 hoặc Met/kháng thể kháng glutathion-S-transferaza chứa một trong số các Axl, Mer, Tyro3, Met kinaza hoặc kháng thể kháng glutathion-S-transferaza trong dung dịch đệm kinaza. Thứ ba, dung dịch làm việc chứa kháng thể kháng glutathion-S-transferaza trong dung dịch đệm kinaza. Thứ tư, dung dịch làm việc chứa DMSO được sung vào dung dịch đệm kinaza đến nồng độ cuối cùng bằng 3%. Mỗi loại dung dịch làm việc này được bổ sung riêng vào đĩa thử nghiệm, sau đó ủ trong 1 giờ ở nhiệt độ phòng. Sau khi ủ, đĩa thử nghiệm được đo tín hiệu FRET bằng thiết bị EnVision (Perkin Elmer) bằng cách sử dụng chương trình LanthaHTRF-Assay. Dữ liệu được đánh giá bằng phần mềm Quattro Workflow. Trị số K_d (hằng số phân ly cân bằng) được tính toán theo các giếng đối chứng chứa dung môi (DMSO).

Bảng 1 thể hiện kết quả thu được trong các thử nghiệm gắn kết Axl, Mer và Tyro3 kinaza; bảng 2 thể hiện kết quả thu được trong các thử nghiệm gắn kết Met kinaza.

Ví dụ 2

Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào

Nguyên lý thử nghiệm ức chế tế bào Axl

Thử nghiệm này được thực hiện bằng cách đo hàm lượng tương đối của Axl tổng số và phosphoryl-Axl trong dịch phân giải toàn phần của các tế bào HEK293T được chuyển nạp tạm thời. Thử nghiệm này được thực hiện bằng phương pháp thẩm tách Mesoscale western, sau đó phát hiện bằng phương pháp điện hóa huỳnh quang. Mức độ biểu hiện quá mức của thụ thể Axl tyrosin kinaza bằng cách chuyển nạp dẫn đến làm tăng mức độ tự phosphoryl hóa Axl-trans. Khi xử lý bằng hợp chất thử nghiệm, mức độ tương quan giữa trị số đo được của phosphoryl-Axl và Axl tổng số cho thấy khả năng ức chế phosphoryl hóa Axl của hợp chất thử nghiệm ở nồng độ cụ thể của hợp chất này.

Quy trình thử nghiệm ức chế tế bào Axl

Các tế bào HEK293T (CRL-3216™) do American Type Culture Collection cung cấp (ATCC, Netherlands). Các tế bào HEK293T ($2,5 \times 10^4$ /giếng) được bổ sung vào đĩa 96 giếng và các tế bào được chuyển nạp với pcADN_DEST_40_Axl hoặc pcADN_DEST_40 bằng chất phản ứng Superfact (Qiagen. Co. Ltd.). Sau khi qua đêm, chất phản ứng chuyển nạp của mỗi giếng được loại bỏ khỏi các tế bào và thay bằng môi trường mới đã được ủ ấm trước. Vào ngày hôm sau, các tế bào được xử lý với hợp chất thử nghiệm tương ứng được pha loãng bằng cùng phương pháp tương tự như thử nghiệm gắn kết Axl bằng cách sử dụng DMSO, trong 1 giờ.

Sau khi ủ với các hợp chất thử nghiệm, các tế bào trong mỗi giếng được phân giải bằng cách sử dụng dung dịch đệm phân giải Tris. Dịch phân giải được chuyển vào hai đĩa gắn kết mạnh Mesoscale (Axl tổng số và phosphoryl-Axl) và ủ trong hai giờ ở nhiệt độ phòng. Sau đó, các dịch phân giải được loại bỏ khỏi các đĩa và các đĩa được phong bế bằng cách sử dụng dung dịch đệm phong bế. Sau đó, kháng thể Axl tổng số (H-124, Santa Cruz) được chuyển vào một đĩa gắn kết mạnh Mesoscale, và phosphoryl-Axl (AF2228, R&D) vào một đĩa khác. Sau khi ủ 1 giờ, kháng thể Sulpho-Tag (kháng thể của ngỗng kháng tag của thỏ, Mesoscale) được bổ sung vào và ủ một lần nữa trong 1 giờ. Để định lượng, dung dịch đệm đọc mẫu MSD 2x được bổ sung vào mỗi giếng và các đĩa được phân tích bằng thiết bị Mesoscale Sector Imager 2400. IC₅₀ (nồng độ ức chế tối đa 50%) được xác định đối với nhóm đối chứng dung môi (DMSO) và nhóm đối chứng tối thiểu khi chuyển nạp vector đối chứng (pcADN_DEST_40).

Các kết quả của thử nghiệm này được thể hiện trong bảng 3 đối với các hợp chất được chọn.

Ví dụ 3

Các tế bào HCC827/ER kháng erlotinib, nhưng không kháng chất ức chế TAM được đánh giá bằng thử nghiệm đánh giá khả năng sống sót của tế bào WST-1.

Thiết kế dòng tế bào kháng erlotinib

Dòng tế bào kháng erlotinib được thiết kế theo phương pháp mô tả trong bài báo Rho et al., 2014). Các tế bào HCC827 kháng erlotinib được tạo ra từ các tế bào HCC827 NSCLC, mang đột biến EGFE hoạt hóa (EGFR L858R). HCC827 (CRL-2868™) do American Type Culture Collection cung cấp (ATCC, Netherlands). Các tế bào HCC827 kháng erlotinib được phân lập bằng cách cho tiếp xúc với liều tăng dần của erlotinib. Cụ thể, các tế bào HCC827 được xử lý với erlotinib ở nồng độ 10nM (liều IC₅₀ xấp xỉ) trong 72 giờ trong môi trường RPMI-1640 chứa 10% FBS. Các tế bào bị tiêu diệt được loại bỏ và các tế bào còn sống được nuôi cấy trên môi trường không chứa dược chất cho đến khi độ hợp lưu bằng 80%. Sau đó, các tế bào được cho tiếp xúc liên tục với liều dược chất tăng lên đến 10μM trong thời gian 8 tháng. Dòng tế bào kháng erlotinib thu được được duy trì trong môi trường chứa 1μM erlotinib.

Đối với toàn bộ các nghiên cứu in vitro, các tế bào kháng erlotinib được duy trì trên môi trường không chứa erlotinib trong ít nhất 2 tuần trước khi thử nghiệm để đánh giá hoạt lực của các dược chất. Các tế bào kháng erlotinib được gọi là tế bào HCC827/ER.

Thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào

Hiệu lực phục hồi của erlotinib được xác định bằng thử nghiệm khả năng sống sót của tế bào WST-1. Các tế bào HCC827/ER được tạo mầm trong đĩa 96 giếng bằng môi trường tương ứng của chúng chứa 10% FBS ở mật độ 5000 tế bào/giếng. Sau khi tạo mầm, các tế bào HCC827/ER được ủ trong khoảng 24 giờ. Sau đó, các tế bào HCC827/ER được cho tiếp xúc với các hợp chất trong môi trường cạn kiệt huyết thanh (1% FBS); các tế bào HCC827/ER được xử lý với mười dung dịch pha loãng liên tiếp hai lần chứa các hợp chất (nồng độ cuối cùng của hợp chất nằm trong khoảng từ 10 đến 0,16μM), erlotinib hoặc hợp chất được kết hợp với erlotinib ở tỷ lệ bằng 1:1. Các tế bào HCC827/ER được ủ với hợp chất trong 3 ngày. Khả năng sống sót của các tế bào HCC827/ER được xác định bằng cách bổ sung chất phản ứng WST-1 theo hướng dẫn của nhà sản xuất (DoGenbio co., Ltd) và ủ trong 4 giờ. Sau đó các đĩa được đọc bằng cách sử

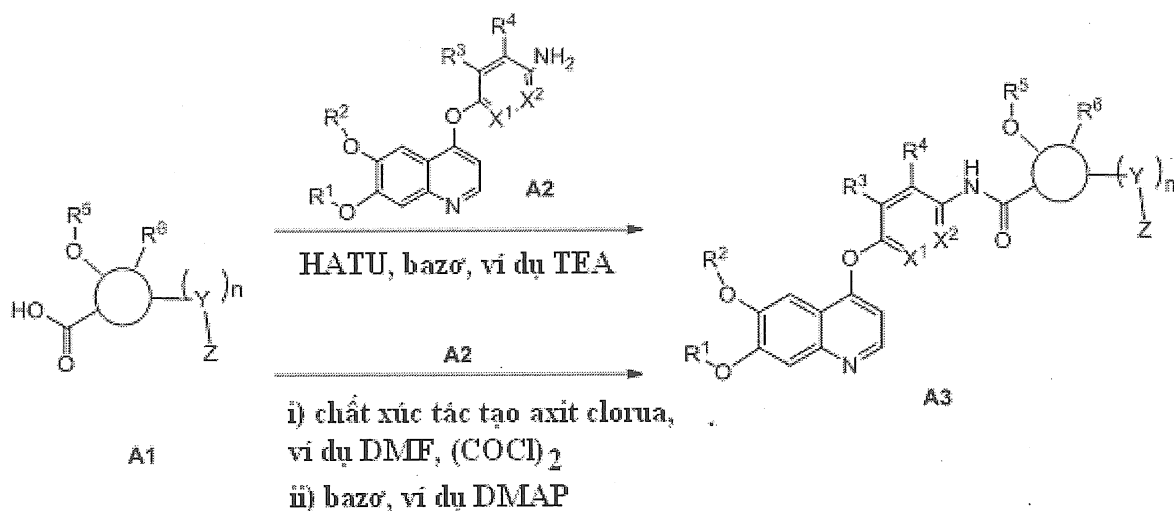
dụng độ hấp thụ ở bước sóng 440nm trên thiết bị đọc vi đĩa Tecan (Infinite M200 pro, TECAN). Khả năng sống sót của các tế bào HCC827/ER được tính toán theo các giếng đối chứng chứa dung môi (DMSO). Fig.1 là hình vẽ thể hiện kết quả đánh giá khả năng sống sót của các tế bào HCC827/ER bằng cách sử dụng riêng erlotinib, riêng hợp chất tương ứng được chọn (hợp chất số 38, 79, 132 và 149), và chế phẩm kết hợp bao gồm erlotinib và hợp chất được chọn (chế phẩm kết hợp này được thể hiện bằng ký hiệu “+” sau số thứ tự của hợp chất được chọn). Chế phẩm kết hợp tương ứng này có tác dụng ức chế hiệp đồng đối với dòng tế bào kháng erlotinib.

Ví dụ 4

Phương pháp điều chế hợp chất dimethoxyquinolin theo sáng chế

Hợp chất theo sáng chế được điều chế theo các phương pháp dưới đây (Sơ đồ 1-13). Hoạt tính tế bào Axl và gắn kết kinaza của các hợp chất thu được được đánh giá (tế bào Axl, Mer, Tyro3, cMet và Axl) bằng cách sử dụng các thử nghiệm nêu trên (Ví dụ 1-3) và các kết quả được thể hiện trong Bảng 1-3. Các hợp chất 1-280 được thể hiện trong Bảng 4.

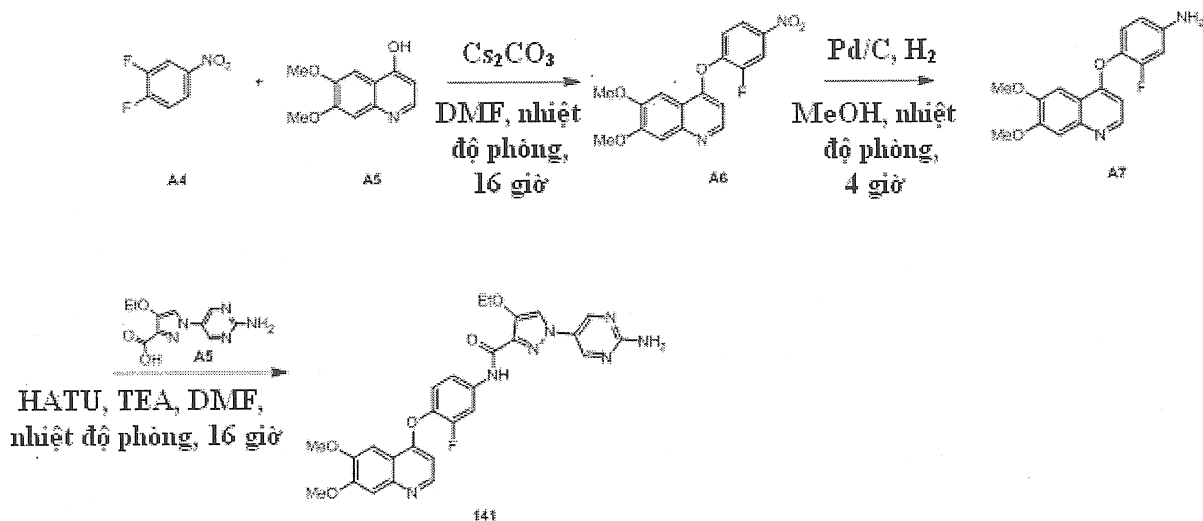
Sơ đồ 1 - Phương pháp ghép cặp amit (phương pháp I)



Hợp chất A3 được điều chế theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 1. Axit carboxylic có thể được ghép cặp trực tiếp với anilin A2 trong các điều kiện chuẩn, như HATU (O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluron hexaflorophosphat) để thu được hợp chất A3. Theo cách khác, axit clorua (ví dụ hợp chất thiazol và oxazol) được cho phản ứng với anilin trong sự có mặt của bazơ, như pyridin và tùy ý trong dung môi

trơ, như DCM (điclorometan). Axit clorua có thể được điều chế từ axit carboxylic có bán trên thị trường bằng các phương pháp chuẩn, bằng cách sử dụng thionyl clorua hoặc oxalyl clorua làm chất phản ứng.

Sơ đồ 2 - Phương pháp điều chế hợp chất 141



Phương pháp điều chế hợp chất A6

Bổ sung hợp chất A4, 4-điflonitrobenzen (9,77g, 61,4mmol) và Cs_2CO_3 (22,9g, 70,2mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất A5 (12,0g, 58,5mmol) trong DMF (150mL), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 16 giờ. TLC cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (250mL), sau đó lọc, bánh lọc được thu gom với mẻ nêu trên, tinh chế bằng cột silicagel ($\text{EtOAc/DCM} = 1/3$ đến $1/1$) để thu được 9,60g (hiệu suất: 40,9%) hợp chất A6 dưới dạng chất rắn màu vàng.

Phương pháp điều chế hợp chất A7

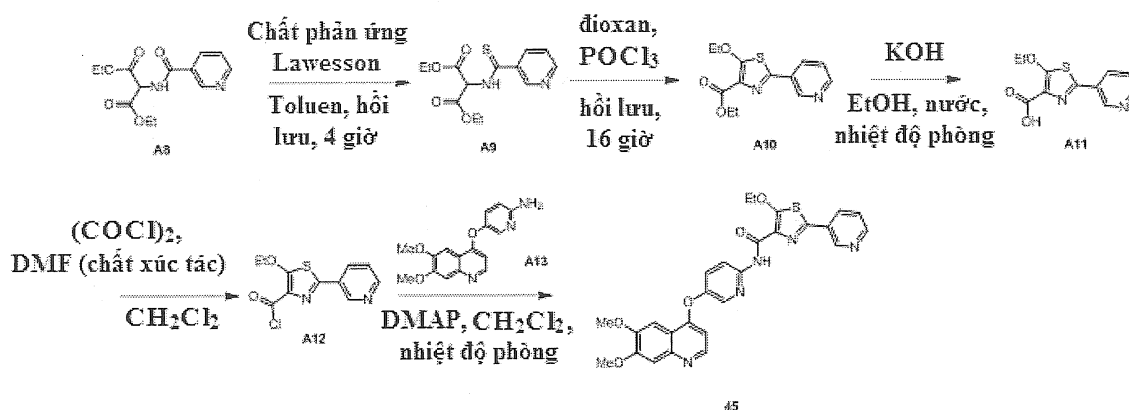
Bổ sung Pd/C (800mg) vào hỗn hợp chứa hợp chất A6 (1,00g, 2,90mmol) trong MeOH (20mL) trong điều kiện khí nitơ, hỗn hợp phản ứng này được sục trong khí hydro trong 3 lần, sau đó khuấy ở nhiệt độ 25°C trong bình cầu hydro (15 psi) trong 4 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 840mg (hiệu suất: 92,2%) hợp chất A7 dưới dạng chất rắn màu trắng.

Phương pháp điều chế hợp chất 141

Bổ sung HATU (412mg, 1,08mmol) và TEA (110mg, 1,08mmol) vào hỗn hợp

chứa hợp chất A5 (90mg, 0,361mmol) trong DMF (20mL), hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 0,5 giờ, sau đó hợp chất A7 (150mg, 0,477mmol) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 15,5 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (20mL) và chiết bằng EtOAc (20mL × 3). Các dịch chiết thu gom được được rửa bằng nước muối (30mL × 2), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% NH₃.H₂O). Hầu hết CH₃CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và dung môi còn dư được loại bỏ bằng cách đông khô để thu được 24,8mg (hiệu suất: 12,6%) hợp chất 141 dưới dạng bột màu trắng nhạt.

Sơ đồ 3 - Phương pháp điều chế hợp chất 45



Phương pháp điều chế hợp chất A9

Hỗn hợp chứa hợp chất A8 (4,50g, 16,0mmol) và chất phản ứng Lawesson (6,49g, 16,0mmol) trong toluen (100mL) được khuấy hồi lưu trong 4 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hầu hết toluen được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô.

Phương pháp điều chế hợp chất A10

Hỗn hợp chứa hợp chất A9 (1,20g, 4,05mmol) và POCl₃ (2,50g, 16,2mmol) trong 1,4-đioxan (20mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu trong 16 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hầu hết dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô, H₂O (100mL) và EtOAc (100mL) được bổ sung vào hợp chất thô này. Pha hữu cơ được phân tách và pha nước được chiết bằng EtOAc (100mL x 2). Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (100mL), H₂O (100mL), làm khô bằng natri sulfat

khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất thô, được tinh chế bằng cột silicagel (rửa giải bằng PE/EtOAc: 100/1 đến 100/8) để thu được hợp chất A10 (800mg, hiệu suất: 71%) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt

Phương pháp điều chế hợp chất A11

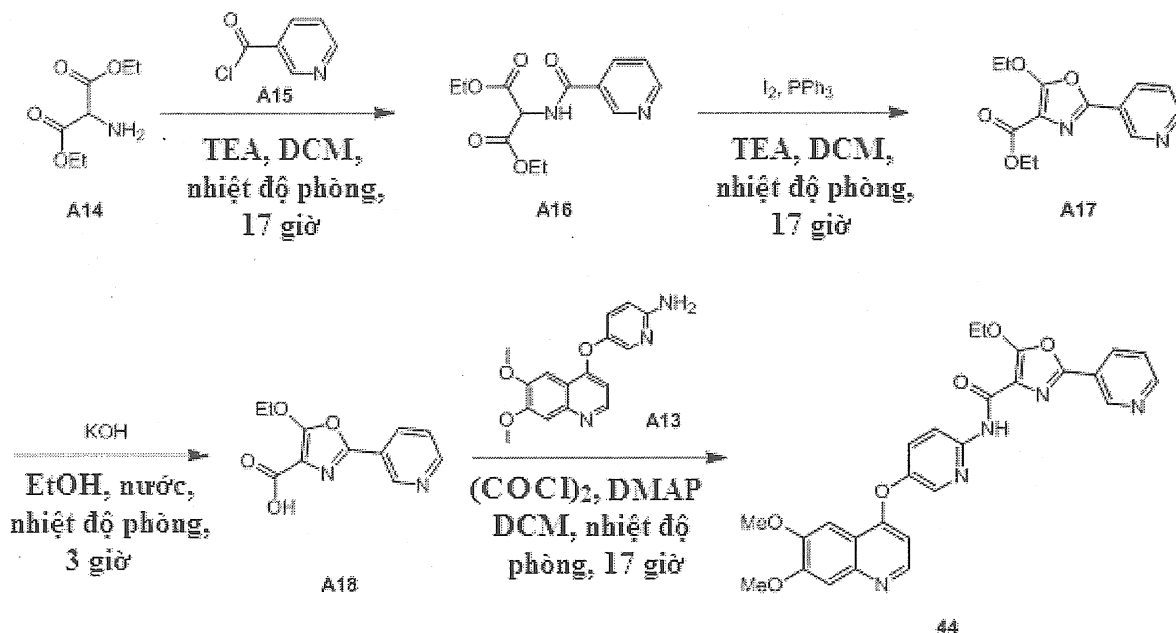
Dung dịch chứa hợp chất A10 (800mg, 2,87mmol) và KOH (482mg, 8,61mmol) trong EtOH /H₂O (5mL/5mL) được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp này được axit hóa bằng HCl 1N đến độ pH = 6. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được thu nhận và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất A11 (650mg, hiệu suất: 90 %) dưới dạng chất rắn màu trắng

Phương pháp điều chế hợp chất 45

Bổ sung (COCl)₂ (2,27g, 17,9mmol) và một giọt DMF vào hỗn hợp chứa hợp chất A11 (500mg, 1,79mmol) trong CH₂Cl₂ (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 1 giờ. Dung môi và (COCl)₂ còn dư được loại bỏ để thu được hợp chất thô A12, được hòa tan trong CH₂Cl₂ khan (5mL).

Bổ sung dung dịch chứa hợp chất 5 trong CH₂Cl₂ vào hỗn hợp chứa hợp chất A13 (356mg, 1,19mmol) và DMAP (655mg, 5,37mmol) trong CH₂Cl₂ (20mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 15°C trong 16 giờ. CH₂Cl₂ (200mL) và H₂O (100mL) được bổ sung vào hỗn hợp này. Pha hữu cơ được phân tách và pha nước được chiết bằng CH₂Cl₂ (100mL). Pha hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (100mL), H₂O (100mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô để thu được hợp chất thô. Hợp chất thô được tinh chế bằng phương pháp TLC điều chế (CH₂Cl₂/MeOH = 20/1) và tiếp tục rửa bằng CH₃CN (5mL) để thu được 45 (36mg, hiệu suất qua hai bước: 7%).

Sơ đồ 4 - Phương pháp điều chế hợp chất 44



Phương pháp điều chế hợp chất A16

Bổ sung muối nicotinoyl clorua HCl (10,0g, 56,2mmol) vào hỗn hợp chứa muối diethyl aminomalonat HCl (12,0g, 56,7mmol) và TEA (22,7g, 225mmol) trong DCM khan (300mL), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng cột silicagel (rửa giải bằng EtOAc/PE = 1/1) để thu được 15,0g (hiệu suất: 94%) hợp chất A16 dưới dạng chất rắn màu trắng

Phương pháp điều chế hợp chất A17

Bổ sung hỗn hợp chứa I_2 (3,26g, 12,8mmol) và PPh_3 (3,36g, 12,8mmol) trong DCM (30mL) vào hỗn hợp chứa hợp chất A16 (3,00g, 10,7mmol) và TEA (3,88g, 38,4mmol) trong DCM khan (30mL), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện khí nitơ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (30mL), chiết bằng DCM (50mL×3), lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng cột silicagel (rửa giải bằng EtOAc/PE=1/3) để thu được 3,00g (70% hợp chất A17 và 30% PPh_3O từ phổ H NMR) hợp chất A17 dưới dạng chất rắn màu trắng

Phương pháp điều chế hợp chất A18

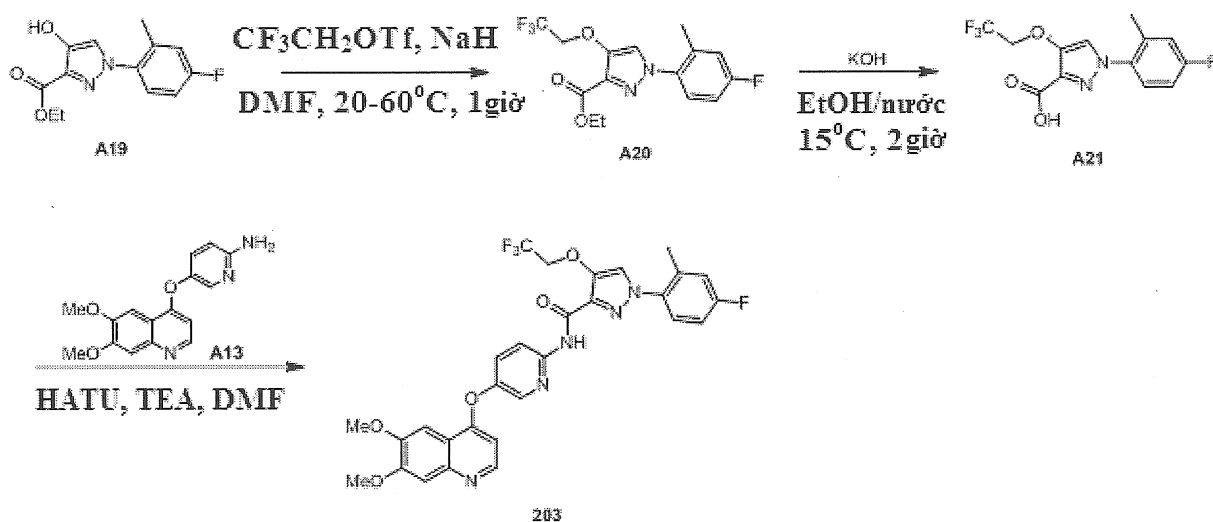
Bổ sung dung dịch chứa KOH (1,06g, 19,0mmol) trong nước (20mL) vào hỗn hợp

chứa hợp chất A17 (2,50g, độ tinh khiết HNMR: 70%) trong EtOH (20mL), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM (20mL), pha nước được điều chỉnh đến độ pH = 6 bằng dung dịch nước HCl (3M), lọc, bánh lọc được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 800mg (steps hiệu suất qua 2 bước: 32%) hợp chất A18 dưới dạng chất rắn màu trắng

Phương pháp điều chế hợp chất 44

Bổ sung $(\text{COCl})_2$ (1,08g, 8,56mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất A18 (400mg, 1,69mmol) trong DCM khan (15mL), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ, sau đó DCM và $(\text{COCl})_2$ còn dư được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được axyl clorua dưới dạng chất rắn màu trắng. Chất rắn này được tạo hỗn dịch trong toluen khan (5mL) và cô trong điều kiện áp suất giảm hai lần để loại bỏ $(\text{COCl})_2$ còn dư. Sau đó chất rắn được bổ sung vào hỗn hợp chứa hợp chất A13 (1,05g, 3,41mmol) và DMAP (2,08g, 16,8mmol) trong DCM khan (15mL), hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong điều kiện khí nitơ trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được dừng bằng nước (50mL), chiết bằng DCM (50mL×3), lớp hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (100mL), làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Hầu hết CH_3CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và dung môi còn dư được loại bỏ bằng cách đông khô để thu được 56 mg (hiệu suất: 6,4%) hợp chất 44 dưới dạng bột màu trắng vô định hình.

Sơ đồ 5 - Phương pháp điều chế hợp chất 203



Phương pháp điều chế hợp chất A20

Bổ sung NaH (302mg, 7,56mmol, chế phẩm phân tán 60% trong dầu khoáng) vào dung dịch chứa hợp chất A19 (1,00g, 3,78mmol) trong khan DMF (10mL), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 20 phút, sau đó 2,2,2-trifloetyl triflometansulfonat (1,75g, 7,56mmol) được bổ sung vào hỗn hợp này và hỗn hợp phản ứng này được làm ấm đến nhiệt độ 60°C trong 40 phút. Hỗn hợp này là dung dịch màu nâu sẫm. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, dùng bằng dung dịch nước amoni clorua bão hòa (5mL), pha loãng bằng nước (20mL), chiết bằng EtOAc (30mL x 3). Các dịch chiết thu gom được rửa bằng nước muối (80mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan và lọc, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,05g hợp chất A20 (hiệu suất: 80,2%) dưới dạng bột màu nâu sẫm.

Phương pháp điều chế hợp chất A21

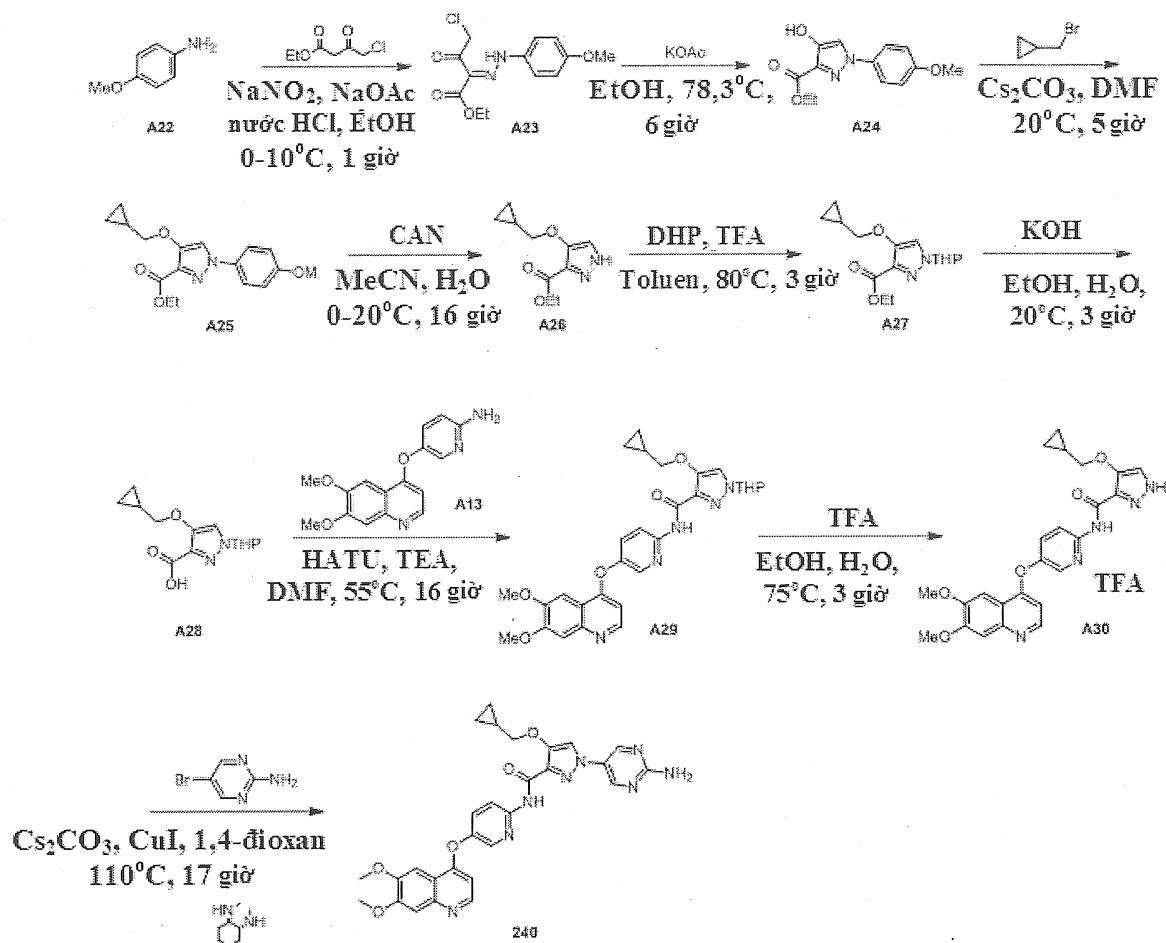
Bổ sung KOH (340mg, 6,06mmol) trong H₂O (10mL) vào dung dịch chứa hợp chất A20 (1,05g, 3,03mmol) trong EtOH (10mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 2 giờ. TLC cho thấy phản ứng đã kết thúc (SiO₂, PE: EtOAc = 1:1). Hỗn hợp này là dung dịch màu nâu sẫm. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Pha nước được pha loãng bằng nước (20mL), axit hóa bằng HCl (3M, 3mL) đến độ pH = 5 - 6, bột màu trắng được kết tủa ra khỏi hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 910mg hợp chất A21 (hiệu suất: 94,38%) dưới dạng bột màu trắng.

Phương pháp điều chế hợp chất 203

Bổ sung HATU (384mg, 1,01mmol) và TEA (204mg, 2,02mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A13 (200mg, 0,673mmol) và hợp chất A21 (257mg, 0,807mmol) trong khan DMF (10mL) trong điều kiện khí nitơ, hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong điều kiện khí nitơ trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, pha loãng bằng nước (10mL) và chiết bằng EtOAc (15mL x 3). Các dịch chiết thu gom được rửa bằng nước muối (30mL x 3), làm khô bằng natri sulfat khan và lọc, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 400mg phần cặn thô. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% NH₃·H₂O). Các phân đoạn thu được thu gom và hỗn hợp thu được được cô

trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ hầu hết CH_3CN . Hỗn hợp thu được được đông khô để thu được 172,0mg hợp chất 203 (hiệu suất: 42,15%) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 6 - Phương pháp điều chế hợp chất 240



Phương pháp điều chế hợp chất A23

Bổ sung từ từ hợp chất A22 (20,0g, 53,1mmol) vào HCl (3M, 180mL) ở nhiệt độ 10°C, sau đó hỗn hợp này được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, và dung dịch chứa NaNO_2 (11,8g, 55,8mmol) trong nước (50mL) được bổ sung vào, hỗn hợp này chuyển thành dung dịch màu nâu (dung dịch A). Bổ sung nhỏ giọt dung dịch A vào hỗn hợp chứa etyl 4-clo-3-oxo-butanoat (28,2g, 170mmol) và NaOAc (66,1g, 812mmol) trong H_2O (2000mL)/EtOH (500mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Sau đó, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 10°C trong 1 giờ. Bột màu vàng được kết tủa ra khỏi hỗn hợp phản ứng này. Hiện tượng này cho thấy phản ứng đã diễn ra, và LCMS thể hiện 80% trị số MS mong muốn. Hỗn hợp này được lọc, bánh lọc được rửa bằng nước (500mL) và làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được 35,0g hợp chất A23 (hiệu suất: 72,2%) dưới dạng bột màu vàng.

Phương pháp điều chế hợp chất A24

Bổ sung KOAc (23,0g, 234mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A23 (35,0g, 117,17mmol) trong EtOH tuyệt đối (300mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu ở nhiệt độ 78,3°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng này là dung dịch màu vàng. LCMS thể hiện 86,7% trị số MS mong muốn. Hỗn hợp này được làm nguội đến nhiệt độ phòng, hầu hết EtOH được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm, phần cặn được phân lớp giữa EtOAc (800mL) và H₂O (800mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (800mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (900mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 27,0g hợp chất A24 (hiệu suất: 87,9%) dưới dạng bột màu vàng.

Phương pháp điều chế hợp chất A25

Bổ sung bromomethylxyclopropan (20,6g, 152mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A24 (20,0g, 76,26mmol) và Cs₂CO₃ (49,7g, 153mmol) trong khan DMF (400mL), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 5 giờ và 73,9% trị số MS mong muốn được quan sát. Hỗn hợp này được phân lớp giữa EtOAc (1000mL) và H₂O (1000mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (1000mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (2000mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 23,0g hợp chất A25 (hiệu suất: 95,34%) dưới dạng bột màu vàng.

Phương pháp điều chế hợp chất A26

Bổ sung nhỏ giọt H₂O (200mL) chứa CAN (52,0g, 94,8mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A25 (10,0g, 31,6mmol) trong MeCN (100mL) ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 0°C đến 5°C. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 16 giờ. LCMS thể hiện hợp chất A25 được tiêu thụ hoàn toàn và 21,3% trị số MS mong muốn. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (200mL). Hỗn hợp này được chiết bằng EtOAc (500mL x 2). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng dung dịch nước natri bicarbonat bão hòa đến độ pH = 7-8 và làm khô bằng natri sulfat và lọc, sau đó cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn thô dưới dạng bột màu vàng. Phần cặn thô được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh Combi (EtOAc/PE = 0:1 đến 1:6 đến 1:2) để thu được hợp chất A26 (1,30g, hiệu suất: 19,6%) dưới dạng bột màu vàng.

Phương pháp điều chế hợp chất A27

Bổ sung DHP (572mg, 6,80mmol) và TFA (705mg, 6,18mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A26 (1,30g, 6,18mmol) trong toluen tuyệt đối (20mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu ở nhiệt độ 80°C trong 3 giờ để tạo thành hỗn hợp màu đỏ. TLC (dung môi rửa giải: PE/EtOAc = 3:1) cho thấy hợp chất A26 được tiêu thụ hoàn toàn và một vết mới được tạo ra. Hỗn hợp này được phân lớp giữa EtOAc (80mL) và H₂O (80mL). Lớp nước được chiết bằng EtOAc (80mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được rửa bằng nước muối (150mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất A27 (1,50g, hiệu suất: 82,5%) dưới dạng dầu màu nâu sẫm.

Phương pháp điều chế hợp chất A28

Bổ sung KOH (572mg, 10,2mmol) trong H₂O (20mL) vào dung dịch chứa hợp chất A27 (1,50g, 5,10mmol) trong EtOH (20mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 20°C trong 3 giờ để tạo thành hỗn hợp màu đen. LCMS thể hiện A27 được tiêu thụ hoàn toàn và 62,0% trị số MS mong muốn. Hỗn hợp này được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ EtOH. Pha nước được pha loãng bằng nước (30mL), axit hóa bằng HCl (3M) đến độ pH = 5-6. Hỗn hợp này được phân lớp giữa điclorometan (50mL) và H₂O (10mL). Lớp nước được chiết bằng điclorometan (50mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất A28 (1,00g, hiệu suất: 73,7%) dưới dạng dầu màu nâu sẫm.

Phương pháp điều chế hợp chất A29

Bổ sung HATU (1,43g, 3,75mmol) và TEA (501mg, 4,95mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A28 (800mg, 3,00mmol) và hợp chất A13 (758mg, 2,55mmol) trong khan DMF (20mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong điều kiện khí nitơ trong 16 giờ. LCMS thể hiện hợp chất A28 được tiêu thụ hoàn toàn và 61,9% trị số MS mong muốn. Hỗn hợp này pha loãng bằng nước (400mL), bột màu trắng được kết tủa ra khỏi hỗn hợp này. Hỗn hợp phản ứng được lọc, bánh lọc được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất A29 (800mg, hiệu suất: 48,9%) dưới dạng chất rắn màu trắng, được sử dụng trong bước tiếp theo.

Phương pháp điều chế hợp chất A30

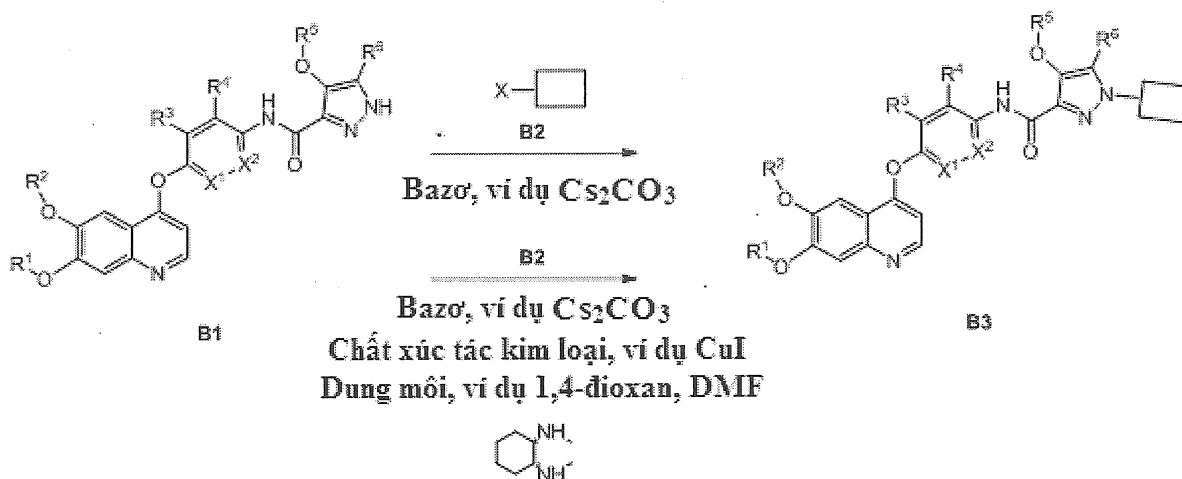
Bổ sung TFA (271mg, 2,38mmol) vào dung dịch chứa hợp chất A29 (1,00g, 1,83mmol) trong EtOH tuyệt đối (8mL) và H₂O (4mL). Hỗn hợp này được gia nhiệt hồi lưu ở nhiệt độ 75°C trong 3 giờ để tạo thành hỗn hợp màu đỏ. LCMS thể hiện phản ứng

đã kết thúc. 87,6% trị số MS mong muốn được quan sát. Hỗn hợp phản ứng này được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ EtOH (8mL). Phần cặn được pha loãng bằng điclorometan (5mL) và lọc, bánh lọc được làm khô trong điều kiện chân không cao để thu được hợp chất A30 (434mg, hiệu suất: 41,2%, muối TFA) dưới dạng chất rắn màu trắng

Phương pháp điều chế hợp chất 240

Bổ sung Cs_2CO_3 (678mg, 2,08mmol), CuI (48mg, 0,25mmol) và trans-N1,N2-dimethylxyclohexan-1,2-điamin (36mg, 0,25 mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất A30 (384mg, 0,832mmol) và amino-pyrimidin (289mg, 1,66mmol) trong dioxan (10mL) trong điều kiện khí nitơ. Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong điều kiện khí nitơ trong 17 giờ trong bình kín dung tích 40mL để tạo ra hỗn hợp màu nâu. LCMS thể hiện 40,3% trị số MS mong muốn. Hỗn hợp này được phân lớp giữa DCM (50mL) và $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (10%, 50mL). Lớp nước được chiết bằng DCM (50mL). Dịch chiết hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước (100mL x 2), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% NH_4HCO_3). Hầu hết MeCN được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Dung môi còn dư được loại bỏ bằng phương pháp đông khô để thu được hợp chất thô 240. Hợp chất thô 240 tiếp tục được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh Combi (điclorometan/MeOH = 1/0 đến 20/1) để thu được hợp chất 240 (19mg, hiệu suất: 4,12%, LCMS: 98,5%) dưới dạng bột màu trắng.

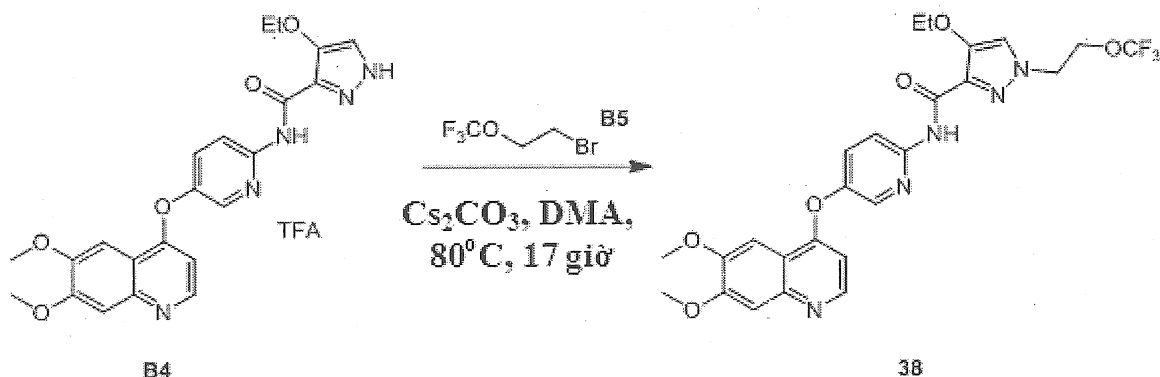
Sơ đồ 7 - Phương pháp điều chế II; phản ứng ghép cặp của pyrazol với aryl halogenua hoặc alkyl halogenua



Hợp chất B3 được điều chế theo phương pháp được thể hiện trên Sơ đồ 7. Hợp

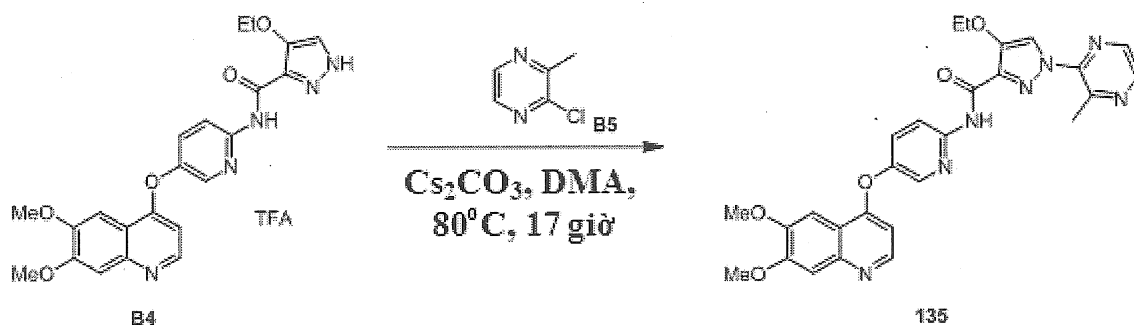
chất halogen B2 có thể được sử dụng trong phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bằng kim loại hoặc bazơ, như Cs_2CO_3 (xeri carbonat), ví dụ trong các điều kiện Sonogashira bằng cách sử dụng alkyn, đồng iodua trong sự có mặt của bazơ, như Cs_2CO_3 (xeri carbonat).

Sơ đồ 8 - Phương pháp điều chế hợp chất 38



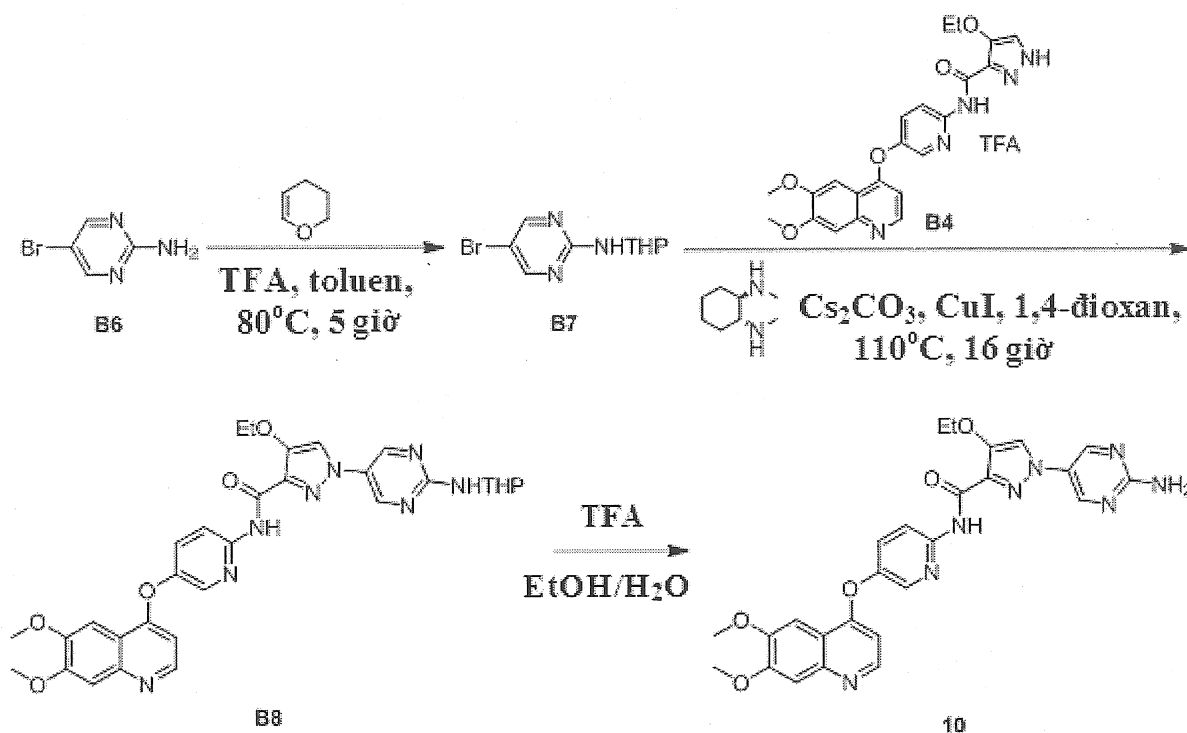
Bổ sung Cs_2CO_3 (450mg, 1,38mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất B4 (300mg, 0,546mmol, muối TFA) và 1-bromo-2- (triflometoxy)etan (210mg, 1,09mmol) trong DMA (15mL), hỗn hợp thu được được khuấy trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Hỗn hợp này được pha loãng bằng nước (50mL), chiết bằng EtOAc (50mL×3). Pha hữu cơ thu gom được được rửa bằng nước muối (50mL), làm khô bằng natri sulfat và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được phần cặn, được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$). Hầu hết CH_3CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và dung môi còn dư được loại bỏ bằng cách đông khô để thu được 46 mg (hiệu suất: 15%) hợp chất 38 dưới dạng bột màu trắng, công thức cấu tạo của hợp chất này được kiểm chứng bằng phổ HNMR và NOE.

Sơ đồ 9 - Phương pháp điều chế hợp chất 135



Bổ sung Cs_2CO_3 (237mg, 0,728mmol) vào hỗn hợp chứa B4 (200mg, 0,336mmol, muối TFA) và 2-clo-3-metylpyrazin (94mg, 0,73mmol) trong DMA (5,00mL), hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 17 giờ. Hỗn hợp này được rót vào nước (50mL), lọc, bánh lọc được rửa bằng MeCN (10mL x 3) để thu được 62 mg (hiệu suất: 32,3%) hợp chất 135 dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ 10 - Phương pháp điều chế hợp chất 10



Phương pháp điều chế hợp chất B7

Bổ sung DHP (266mg, 3,16mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất B6 (500mg, 2,87mmol) và TFA (56mg, 0,58mmol) trong toluen khan (10mL) ở nhiệt độ 80°C . Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hầu hết toluen được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (50mL) và rửa bằng nước (50mL x 3). Dịch chiết hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được hợp chất B7 (600mg, hiệu suất: 81,0%) dưới dạng bột màu vàng nhạt.

Phương pháp điều chế hợp chất B8

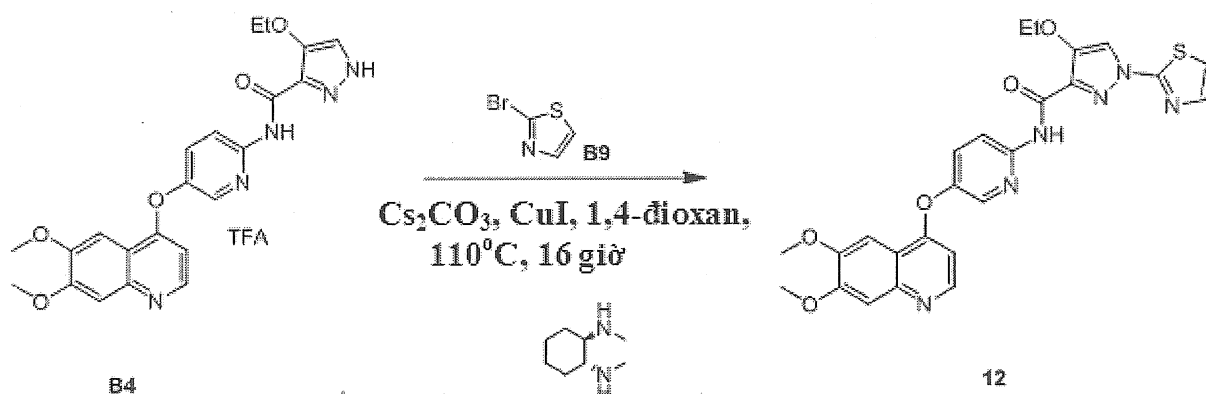
Hỗn hợp chứa hợp chất B7 (593mg, 2,30mmol), hợp chất B4 (500mg, muối TFA, 0,939mmol), Cs_2CO_3 (749mg, 2,30mmol), (1R,2R)-N₁,N₂-đimetylxclohexan-1,2 - diamin (50mg, 0,35mmol) và CuI (67mg, 0,35mmol) trong 1,4-đioxan (20mL) được

khuấy ở nhiệt độ 110 °C trong điều kiện khí nitơ trong 16 giờ. Hầu hết 1,4-đioxan được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (100mL) và rửa bằng nước (100mL x 3). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng cột silicagel (dung môi rửa giải: EtOAc/DCM = 5/1) để thu được hợp chất thô B8 (LCMS: 25%) dưới dạng bột màu vàng nhạt.

Phương pháp điều chế hợp chất 10

Hỗn hợp chứa hợp chất B8 (600mg, hợp chất thô) và TFA (194mg, 2,00mmol) trong EtOH (10mL) và H₂O (5mL) được khuấy ở nhiệt độ 80 °C trong 5 giờ. Hầu hết dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% NH₃.H₂O). Hầu hết CH₃CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và dung môi còn dư được loại bỏ bằng phương pháp đông khô để thu được 10 (23mg, hiệu suất qua 2 bước: 4,6%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Sơ đồ 11 - Phương pháp điều chế hợp chất 12

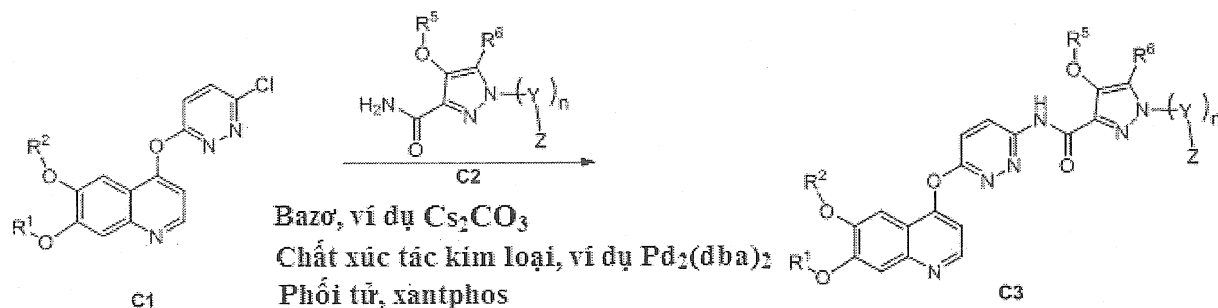


Phương pháp điều chế hợp chất 12

Hỗn hợp chứa hợp chất B4 (200mg, muối TFA, 0,376mmol), B9 (150mg, 0,914mmol), Cs₂CO₃ (300mg, 0,920mmol), (1R,2R)-N₁,N₂-đimetylcyclohexan-1,2 - diamin (20mg, 0,14mmol) và CuI (27mg, 0,14mmol) trong 1,4-đioxan (15mL) được khuấy ở nhiệt độ 110 °C trong điều kiện khí nitơ trong 16 giờ. Hầu hết 1,4-đioxan được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được pha loãng bằng DCM (100mL) và rửa bằng 10% NH₃.H₂O (100mL x 3). Pha hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và

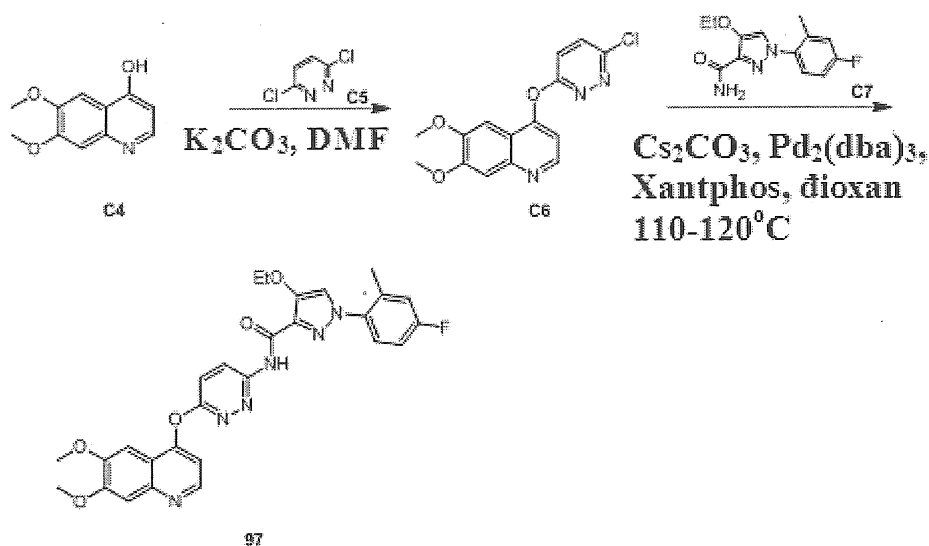
cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$). Hầu hết CH_3CN được loại bỏ bằng cách làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm, và dung môi còn dư được loại bỏ bằng phương pháp đông khô để thu được 12 (48mg, hiệu suất: 24,6%) dưới dạng chất vô định hình màu trắng.

Sơ đồ 12 - Phương pháp điều chế III; phản ứng ghép cặp của amit với aryl halogenua



Hợp chất C3 được điều chế theo phương pháp được thể hiện trong Sơ đồ 12. Hợp chất carboxamit C2 có thể được sử dụng trong phản ứng ghép cặp chéo được xúc tác bằng kim loại, bazơ, như Cs_2CO_3 (xeri carbonat), phối tử, như xantphos, ví dụ trong các điều kiện Sonogashira bằng cách sử dụng alkyn, đồng iodua.

Sơ đồ 13 - Phương pháp điều chế hợp chất 97



Phương pháp điều chế hợp chất C6

Hỗn hợp chứa hợp chất C4 (1,00g, 4,87mmol), C5 (871mg, 5,84mmol) và K_2CO_3 (1,35g, 9,74mmol) trong DMF (20mL) được khuấy ở nhiệt độ 120 °C trong điều kiện khí nitơ trong 16 giờ. LCMS cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ

phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng EtOAc (80mL), sau đó rửa bằng nước muối (100mL x 3), làm khô bằng natri sulfat khan, lọc và cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký nhanh Combi (PE/ EtOAc = 1/1 to 0/1) để thu được 180mg (hiệu suất: 11,6%) hợp chất C6 dưới dạng bột màu vàng.

Phương pháp điều chế hợp chất 97

Bổ sung $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (52mg, 0,057mmol) và xantphos (33mg, 0,057mmol) vào hỗn hợp chứa hợp chất C6 (180mg, 0,567mmol), hợp chất C7 (149mg, 0,567mmol), Cs_2CO_3 (554mg, 1,70mmol) trong khan đioxan (5mL). Hỗn dịch này được đuổi khí trong điều kiện chân không và sục khí nitơ vài lần. Hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong điều kiện khí nitơ ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 110°C đến 120°C trong 16 giờ. LCMS định tính cho thấy phản ứng đã kết thúc. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (30mL), sau đó lọc và bánh lọc được rửa bằng DCM (5mL x 2). Dịch lọc được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng phương pháp HPLC điều chế (0,01% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$ dưới dạng chất bổ trợ). Các phân đoạn thu được được thu gom và hỗn hợp thu được được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại bỏ hầu hết CH_3CN . Hỗn hợp thu được được đông khô để thu được 14 mg (hiệu suất: 4,5%) hợp chất 97 dưới dạng bột màu trắng.

Tài liệu tham khảo

Angelillo-Scherrer A, de Frutos P, Aparicio C, Melis E, Savi P, Lupu F, Arnout J, Dewerchin M, Hoylaerts M, Herbert J, Collen D, Dahlbäck B, Carmeliet P. Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nat Med*. 2001 Feb;7(2):215-21.

Angelillo-Scherrer A.; Role of Gas6 in erythropoiesis and anemia in mice. *J Clin Invest*. 2008 Feb 1; 118(2): 583-596.

Bhattacharyya et al., Enveloped Viruses Disable Innate Immune Responses in Dendritic Cells by Direct Activation of TAM Receptors., *Cell Host Microbe*. 2013 August 14; 14(2): 136-147.

Blume-Jensen P, Hunter T., Oncogenic kinase signalling. *Nature*, 2001 May 17; 411(6835):355-65.

Burbrige et al, S49076 is a novel kinase inhibitor of MET, AXL, and FGFR with strong preclinical activity alone and in association with bevacizumab. *Mol Cancer Ther.* 2013 Sep; 12(9):1749-62

Caraux, Q. Lu, N. Fernandez, S. Riou, J.P. Di Santo, D.H. Raulet, G. Lemke, C. Roth. Natural killer cell differentiation driven by Tyro3 receptor tyrosine kinases. *Nat. Immunol.*, 7 (2006), pp. 747-754

Gjerdum et al., Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. *PNAS*, 2010, 107 (3), 1124-1129

Green et al., *BR. J. CANCER* vol. 94, 2006, page 1446

Hanahan D¹, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000, Jan 7; 100(1):57-70.

Hafizi S., Dahlback B. Gas6 and protein S. Vitamin K-dependent ligands for the Axl receptor tyrosine kinase subfamily. *FEBS J.* 2006 Dec;273(23):5231-44.

Hafizi S., Dahlback B. Signalling and functional diversity within the Axl subfamily of receptor tyrosine kinases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2006 Aug;17(4):295-304. Epub 2006 Jun 5.

Ito et al., *THYROID*. vol. 9, 1999, page 563

Jin Kyung Rho, Yun Jung Choi, Seon Ye Kim, et al., MET and AXL Inhibitor NPS-1034 Exerts Efficacy against Lung Cancer Cells Resistant to EGFR Kinase Inhibitors Because of MET or AXL Activation. *Cancer Res.* 2014 Jan 1;74(1):253-62.

Lemke & Carla V. Rothlin, Immunobiology of the TAM receptors. *Nature Reviews Immunology* 8, 327-336, 2008

Park et al., . *BLOOD* vol. 113, 2009, page 2470

Rothlin CV, Ghosh S, Zuniga EI, Oldstone MB, Lemke G. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*. 2007; 131:1124-1136)

Sharif et al., *EXP. MCD.* Vol. 203, 2006, page 1891

Shieh et al., *NEOPLASIA* vol. 7, 2005, page 1058

Sun et al., *ONCOLOGY* vol. 66, 2004, page 450

Sawabu et al., *MOL CARCINOGEN* vol. 46, 2007, page 155

Zhang et al., Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. *Nature Genetics*, 2012; 44(8):852-860.

Zhou et al., Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma. *Oncogene*. 2015 Sep.

Sáng chế sẽ tiếp tục được thể hiện bằng các bảng 1-4 thể hiện dữ liệu hoạt tính của các hợp chất được chọn trong các thử nghiệm gắn kết theo ví dụ 1 (bảng 1 và 2), thử nghiệm phosphoryl hóa theo ví dụ 2 (bảng 3), và công thức cấu tạo của các hợp chất 1-280 bao gồm dữ liệu phổ $^1\text{H-NMR}$ (bảng 4).

Bảng 1. Hoạt tính gắn kết Axl, Mer và Tyro3 kinaza

Hợp chất	Axl	Mer	Tyro3	Hợp chất	Axl	Mer	Tyro3
1	A	A	B	31	A	A	C
2	A	A	A	32	A	A	A
3	A	A	A	33	A	A	A
4	A	A	B	34	A	A	A
5	A	A	A	35	B	A	C
6	A	A	A	36	A	A	A
7	C	A	C	37	A	A	B
8	A	A	B	38	A	A	B
9	C	A	C	39	A	A	A
10	A	A	A	40	A	A	C
11	A	A	B	41	A	A	B
12	A	A	A	42	B	A	C
13	A	A	A	43	C	C	C
14	A	A	A	44	A	A	C
15	C	B	C	45	A	A	A
16	A	A	B	46	C	C	C
17	A	A	A	47	B	B	C
18	A	A	A	48	A	A	A
19	A	A	A	49	B	A	B
20	A	B	B	50	B	C	C
21	A	B	B	51	B	B	C
22	B	A	A	52	C	C	C
23	A	A	A	53	C	C	C
24	B	A	C	54	C	C	C
25	B	C	C	55	A	B	A
26	A	A	B	56	A	A	A
27	A	A	A	57	A	A	A
28	B	B	C	58	A	B	B
29	B	A	B	59	A	A	A
30	C	B	C	60	C	C	C
61	A	A	A	91	B	B	B
62	B	A	C	92	A	A	A
63	B	B	B	93	A	A	B
64	A	A	A	94	B	A	B

65	A	A	A	95	B	A	B
66	A	A	B	96	A	A	C
67	B	A	B	97	A	A	C
68	A	A	C	98	C	C	C
69	C	B	C	99	A	A	B
70	B	A	B	100	A	A	B
71	C	B	C	101	A	A	B
72	C	B	C	102	A	B	B
73	A	A	B	103	B	B	B
74	B	A	B	104	A	A	A
75	B	B	C	105	A	A	B
76	A	A	A	106	A	A	B
77	B	A	B	107	A	A	A
78	C	B	C	108	A	A	A
79	A	A	A	109	B	C	C
80	A	A	B	110	A	B	B
81	A	A	B	111	A	A	A
82	A	A	A	112	A	A	A
83	A	A	B	113	A	A	B
84	B	A	C	114	A	A	C
85	A	A	B	115	A	A	C
86	A	A	B	116	A	A	C
87	A	A	A	117	A	A	B
88	C	B	C	118	B	A	B
89	A	A	A	119	B	B	B
90	A	A	B	120	A	A	C
121	B	A	C	151	A	A	A
122	C	C	C	152	C	A	C
123	B	B	C	153	A	A	A
124	A	A	A	154	A	A	C
125	A	A	A	155	A	A	B
126	A	A	C	156	A	A	A
127	A	A	C	157	A	A	C
128	A	A	A	158	B	C	C
129	A	A	C	159	C	C	C
130	A	A	B	160	A	A	C
131	B	B	C	161	A	A	A
132	A	A	A	162	A	A	B
133	A	A	A	163	A	A	C
134	B	A	C	164	B	A	C
135	A	A	A	165	A	A	B
136	A	A	A	166	A	A	A
137	A	A	B	167	A	A	A
138	B	A	B	168	A	A	A
139	A	A	B	169	A	A	C
140	A	A	B	170	A	A	A
141	A	A	A	171	A	A	B
142	B	A	B	172	A	A	A
143	A	A	A	173	A	A	A
144	A	A	B	174	A	A	A
145	C	C	C	175	A	A	A
146	A	A	A	176	A	A	B
147	A	A	A	177	A	A	A
148	A	A	C	178	A	A	A
149	A	A	A	179	A	A	A

150	A	A	A	180	B	B	C
181	A	A	A	211	B	B	B
182	A	A	A	212	B	B	B
183	A	A	A	213	C	B	C
184	A	A	A	214	B	B	B
185	A	A	A	215	A	A	A
186	B	A	B	216	B	B	C
187	A	A	A	217	C	B	C
188	A	A	A	218	B	B	B
189	A	A	A	219	B	B	B
190	A	A	A	220	C	C	C
191	A	A	A	221	C	C	C
192	A	A	B	222	B	B	C
193	A	A	A	223	C	B	C
194	A	A	A	224	A	A	B
195	A	A	A	225	A	A	B
196	A	A	A	226	A	A	B
197	A	A	A	227	A	A	A
198	A	A	A	228	C	B	C
199	A	A	C	229	A	A	A
200	A	A	A	230	A	A	C
201	C	B	C	231	A	A	A
202	A	A	A	232	B	B	C
203	A	A	A	233	A	A	A
204	C	B	C	234	A	A	A
205	A	A	A	235	A	A	A
206	A	A	C	236	A	A	A
207	A	A	A	237	A	A	A
208	A	A	B	238	C	B	C
209	A	A	A	239	A	B	A
210	A	A	B	240	A	A	A
241	A	A	C	262	A	A	A
242	C	C	C	263	A	A	A
243	A	A	A	264	A	A	A
244	A	A	A	265	B	C	C
245	C	B	C	266	A	A	A
246	A	A	A	267	A	A	A
247	A	A	A	268	A	A	A
248	A	A	A	269	A	A	A
249	A	A	A	270	B	B	B
250	A	A	B	271	A	A	A
251	A	A	A	272	B	A	B
252	A	A	A	273	A	A	B
253	A	A	A	274	A	A	A
254	A	A	C	275	B	B	B
255	A	A	A	276	A	A	B
256	B	B	C	277	C	B	A
257	A	A	A	278	A	A	B
258	A	A	A	279	A	A	A
259	A	A	A	280	A	A	A
260	A	A	A				
261	A	A	A				
Khoảng hoạt tính: A thể hiện $< 0,1\mu\text{M}$, B thể hiện $0,1 \leq K_d < 1\mu\text{M}$, C thể hiện $\geq 1\mu\text{M}$							

Bảng 2. Hoạt tính gắn kết Met kinaza

Hợp chất	cMet	Hợp chất	cMet	Hợp chất	cMet
1	A	35	C	69	B
2	A	36	A	70	B
3	A	37	B	71	B
4	A	38	A	72	B
5	A	39	A	73	B
6	B	40	A	74	B
7	A	41	B	75	B
8	A	42	B	76	B
9	A	43	C	77	B
10	A	44	A	78	B
11	B	45	A	79	A
12	B	46	C	80	B
13	A	47	C	81	B
14	A	48	B	82	A
15	B	49	B	83	A
16	B	50	C	84	A
17	A	51	B	85	A
18	B	52	C	86	A
19	A	53	C	87	A
20	B	54	C	88	B
21	B	55	B	89	A
22	B	56	A	90	B
23	A	57	A	91	C
24	B	58	B	92	A
25	C	59	A	93	A
26	A	60	C	94	B
27	B	61	A	95	A
28	B	62	C	96	C
29	B	63	B	97	C
30	B	64	A	98	C
31	B	65	A	99	C
32	B	66	B	100	B
33	A	67	B	101	A
34	A	68	B	102	C
103	B	137	A	171	A
104	A	138	A	172	A
105	A	139	A	173	A
106	A	140	A	174	A
107	A	141	A	175	A
108	C	142	A	176	A
109	B	143	A	177	A
110	A	144	B	178	A
111	A	145	C	179	A
112	A	146	A	180	C
113	B	147	A	181	A
114	A	148	A	182	A
115	A	149	A	183	A
116	B	150	A	184	A
117	A	151	A	185	A
118	B	152	C	186	B
119	B	153	A	187	A
120	B	154	C	188	A
121	B	155	A	189	A
122	C	156	A	190	A

123	B	157	A	191	A
124	A	158	C	192	A
125	A	159	C	193	A
126	A	160	A	194	A
127	A	161	A	195	A
128	A	162	A	196	A
129	A	163	A	197	A
130	A	164	B	198	A
131	B	165	A	199	C
132	A	166	A	200	A
133	A	167	A	201	B
134	A	168	A	202	A
135	A	169	C	203	A
136	A	170	A	204	B
205	A	231	B	257	A
206	C	232	C	258	A
207	A	233	C	259	A
208	A	234	B	260	A
209	A	235	B	261	A
210	A	236	A	262	A
211	B	237	A	263	A
212	B	238	C	264	A
213	C	239	B	265	C
214	B	240	A	266	A
215	A	241	C	267	A
216	B	242	C	268	A
217	B	243	A	269	B
218	B	244	A	270	B
219	B	245	C	271	A
220	C	246	C	272	B
221	C	247	A	273	B
222	C	248	A	274	A
223	C	249	A	275	B
224	B	250	C	276	A
225	B	251	A	277	C
226	A	252	C	278	B
227	A	253	A	279	A
228	B	254	C	280	A
229	A	255	A		
230	C	256	C		

Khoảng hoạt tính: A thể hiện $< 0,1\mu\text{M}$, B thể hiện $0,1 \leq K_d < 1\mu\text{M}$, C thể hiện $\geq 1\mu\text{M}$

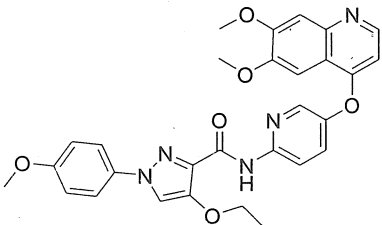
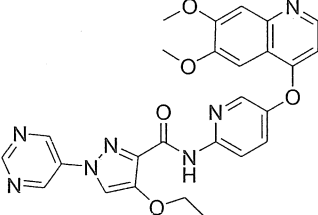
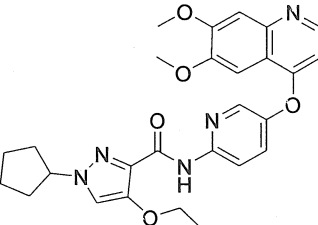
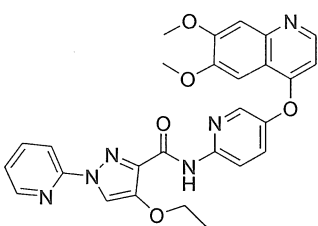
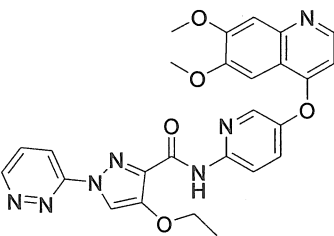
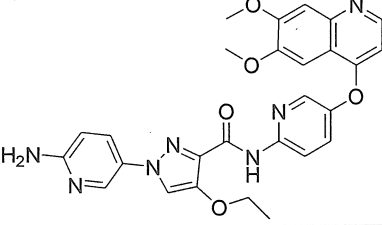
Bảng 3. Thử nghiệm phosphoryl hóa Axl tế bào

Hợp chất	Axl tế bào (IC ₅₀ , μM)	Hợp chất	Axl tế bào (IC ₅₀ , μM)	Hợp chất	Axl tế bào (IC ₅₀ , μM)
1	A	41	A	101	A
3	A	43	C	102	A
4	A	44	A	99	A
5	A	45	A	104	A
6	A	48	A	105	A
7	C	55	A	106	A
8	A	56	A	107	A
10	A	57	A	108	A

11	A	58	A	110	A
12	A	59	A	111	A
13	A	61	A	112	A
14	A	64	A	113	A
16	B	65	A	114	A
17	A	66	A	115	A
18	A	68	A	116	A
19	A	73	A	117	A
20	A	76	A	120	A
21	A	79	A	124	A
23	A	80	A	125	A
26	A	81	A	126	A
27	A	82	A	127	A
29	B	85	A	128	A
30	A	86	A	129	A
31	A	87	A	130	A
32	A	89	A	132	A
33	A	90	A	133	A
34	A	92	A	141	A
36	A	93	A	148	A
37	B	96	A	149	A
38	A	97	A	151	A
39	A	99	A	160	A
40	B	100	A	161	A
162	A	202	A	246	A
165	A	203	A	247	A
167	A	205	A	248	A
168	A	206	A	249	A
169	A	207	A	251	A
170	A	208	A	252	A
177	A	209	A	253	A
179	A	210	A	254	A
181	A	211	A	255	A
182	A	212	A	257	A
183	A	213	B	258	A
184	A	215	A	259	A
185	A	224	A	260	A
186	A	225	B	261	A
187	A	226	A	262	A
188	A	227	A	263	A
189	A	229	A	264	A
190	A	230	A	265	C
191	A	231	A	266	A
192	A	233	A	267	A
193	A	234	A	268	A
194	A	236	A	269	A
195	A	237	A	270	A
196	A	239	A	271	A
197	A	240	A	272	A
198	A	241	A	273	A
199	A	242	B	274	A
200	A	243	A		

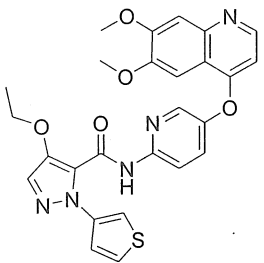
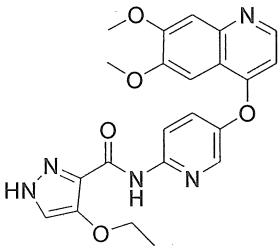
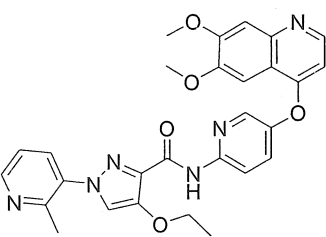
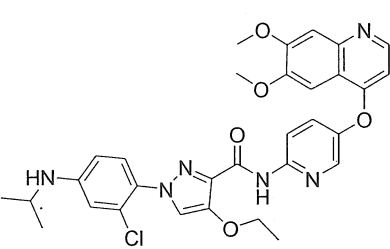
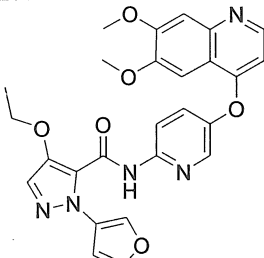
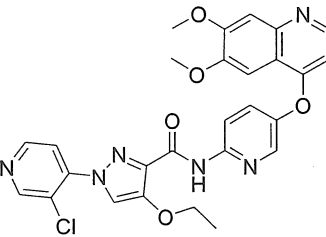
201	B	244	A		
Khoảng hoạt tính: A thể hiện $< 0,1\mu\text{M}$, B thể hiện $0,1 \leq \text{IC}_{50} < 1\mu\text{M}$, C thể hiện $\geq 1\mu\text{M}$					

Bảng 4. Công thức cấu tạo và đặc tính tương ứng của các hợp chất 1-280.

Hợp chất	Công thức cấu tạo	Đặc tính
1		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,54 (1H, brs), 8,59 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,63-7,67 (2H, m), 7,56-7,61 (3H, m), 7,45 (1H, s), 6,97-7,01 (2H, m), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,87 (3H, s), 1,57 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 542,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
2		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,52 (1H, brs), 9,20-9,23 (3H, m), 8,57 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,64 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, $J = 2,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,24 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (6H, s), 1,61 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 514,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
3		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,54 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,17 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,60-4,67 (1H, m), 4,06-4,12 (8H, m), 2,14-2,22 (2H, m), 2,00-2,09 (2H, m), 1,84-1,93 (2H, m), 1,70-1,75 (2H, m), 1,52 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,6 %, MS (ESI): m/z 504,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
4		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,02 (1H, brs), 8,58 (1H, s), 8,48-8,55 (2H, m), 8,43 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 8,00-8,10 (1H, m), 7,90 (1H, dd, $J = 9,2$, 3,2 Hz), 7,55 (1H, s), 7,40-7,47 (2H, m), 6,57 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 4,24 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,90-4,05 (6H, m), 1,43 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 513,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
5		bột màu trắng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 10,14 (1H, brs), 9,26 (1H, dd, $J = 4,8$, 1,2 Hz), 8,81 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42-8,49 (2H, m), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,96 (1H, dd, $J = 8,8$, 4,8 Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2$, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 4,26 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,90-4,05 (6H, m), 1,43 (1H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,7%, MS (ESI): m/z 514,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
6		bột màu vàng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,79 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40-8,42 (2H, m), 8,35-8,39 (2H, m), 7,85-7,95 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55-6,65 (2H, m), 6,27 (2H, brs), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,90-4,05 (6H, m), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,7%, MS (ESI): m/z 528,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

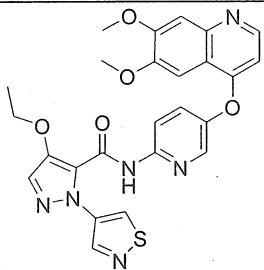
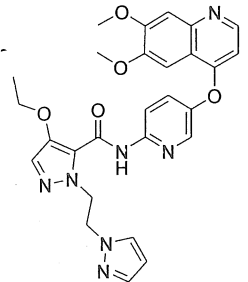
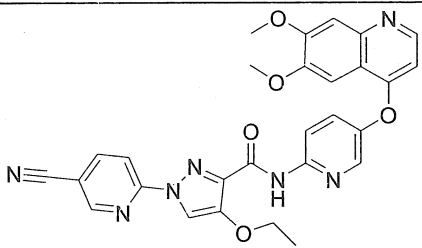
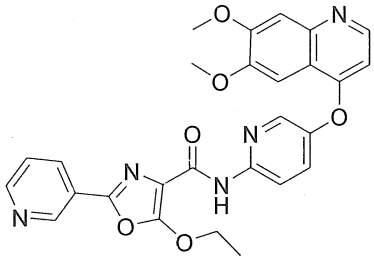
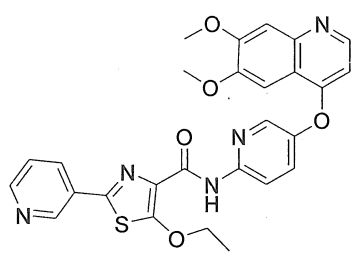
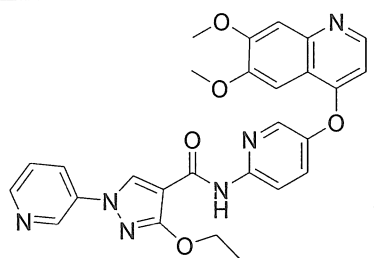
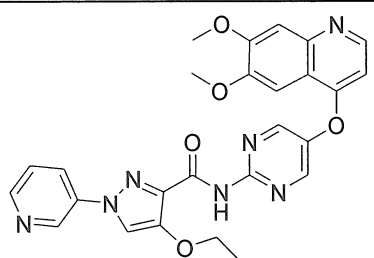
7		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11,70 (1H, brs), 10,04 (1H, brs), 8,61 (1H, s), 8,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,45-7,60 (2H, m), 7,40 (1H, s), 6,93 (1H, dd, $J = 7,6, 2,4$ Hz), 6,84 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,40 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 529,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
8		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz, $t = 80$ oC): δ 9,58 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30-8,38 (2H, m), 8,03-8,18 (3H, m), 7,81 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,2 %, MS (ESI): m/z 502,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
9		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,05-8,10 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,51-6,57 (2H, m), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,4 %, MS (ESI): m/z 529,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
10		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41-8,43 (2H, m), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, $J = 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 529,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
11		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,76 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,20 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,61 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 516,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
12		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,96 (1H, brs), 8,55 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,71 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 7,65 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
13		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 9,23 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,98 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

14		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,95 (1H, s), 8,59 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
15		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,79 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,08 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,12 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,38 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,35 (3H, s, trùng lặp với pic nước), 1,47 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 516,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
16		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,03-8,05 (2H, m), 7,82 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,34 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 519,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
17		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (1H, brs), 8,52 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,39-7,43 (2H, m), 7,36-7,39 (1H, m), 7,07 (1H, dd, $J = 5,6$, 4,0 Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
18		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,47 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,85-7,91 (2H, m), 7,74 (1H, dd, $J = 5,2$, 3,2 Hz), 7,65 (1H, dd, $J = 5,2$, 1,2 Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
19		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,31 (1H, s), 8,24 (1H, dd, $J = 7,6$, 1,2 Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2$, 2,8 Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,0$, 4,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 4,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,9%, MS (ESI): m/z 546,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
20		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,22 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,82 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,49 (1H, dd, $J = 5,6$, 1,6 Hz), 7,41 (1H, s), 7,18 (1H, dd, $J = 4,0$, 1,2 Hz), 7,02 (1H, dd, $J = 5,6$, 4,0 Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

21		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,87 (1H, s), 7,82 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,63-7,66 (1H, m), 7,59 (1H, dd, $J = 5,2, 3,2$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,23-7,26 (1H, m), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 518,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
22		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 13,70 (0,4H, brs), 13,25 (0,6H, brs), 9,63 (0,6H, brs), 9,42 (0,4H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,33-8,44 (2H, m), 7,84-7,91 (1H, m), 7,78 (0,6H, s), 7,64 (0,4H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,27 (0,8H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,09 (1,2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,34-1,46 (3H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 436,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. Hợp chất này là hỗn hợp chứa chất đồng phân hồ biến từ phổ H NMR.
23		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,79 (1H, brs), 8,60 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,25 (1H, s), 7,94 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 8,4$ Hz, 5,2 Hz), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,50 (3H, s, trùng lặp với DMSO), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,8%, MS (ESI): m/z 527,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
24		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,66 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,29 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,71 (1H, s), 6,61 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,18 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,50-3,65 (1H, m), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,14 (6H, d, $J = 6,4$ Hz); LCMS: 99,5%, MS (ESI): m/z 603,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
25		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,04 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,89 (1H, s), 7,84 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,78 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,4%, MS (ESI): m/z 502,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
26		bột màu trắng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,07 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,05-8,13 (2H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2$ Hz, 2,8 Hz), 7,52-7,57 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 546,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

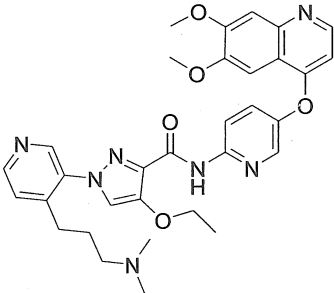
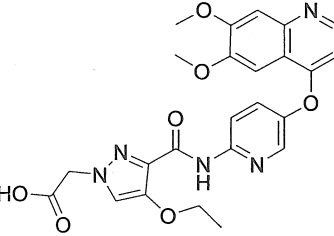
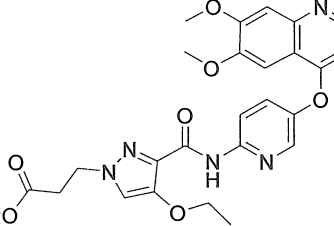
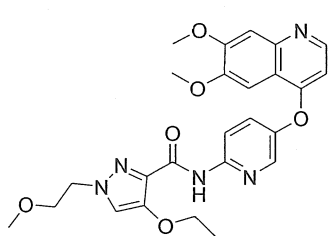
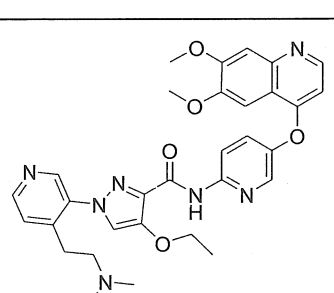
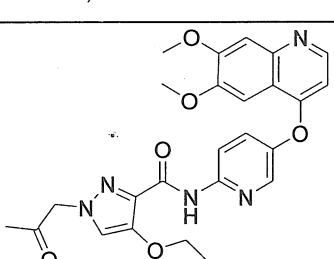
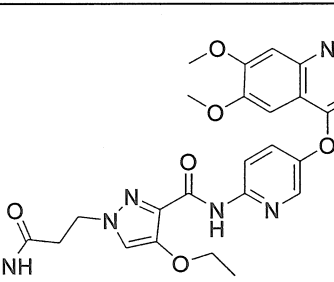
27		bột màu trắng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,48 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,16 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,11 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,50-1,56 (6H, m); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 464,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28		bột màu trắng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,54-7,60 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,31 (1H, s), 6,45 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,67 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,27 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,06 (3H, s), 4,05 (3H, s), 1,57 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,46 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 464,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
29		bột màu trắng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,46 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,55-7,61 (2H, m), 7,43 (1H, s), 7,13 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,11 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,53 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 449,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
30		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,70 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,54-7,61 (2H, m), 7,44 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,45 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,27 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,23 (3H, s), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,57 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 450,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
31		bột màu trắng vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,03 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 6,85 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 6,77 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,90-4,00 (6H, m), 2,98 (6H, s), 1,40 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5%, MS (ESI): m/z 588,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
32		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 11,09 (1H, brs), 9,64 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,20 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24-7,27 (1H, m), 6,79-6,83 (1H, m), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,46-6,50 (1H, m), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 92,4 %, MS (ESI): m/z 501,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
33		chất vô định hình màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,33 (1H, s), 8,30 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,82 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,03 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5 %, MS (ESI): m/z 502,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

34		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 8,66 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (s, 3H), 3,95 (3H, s), 2,47 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,6%, MS (ESI): m/z 527,1[M+ H] $^+$.
35		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,58 (1H, brs), 7,52 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,34 (1H, brs), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,78 (2H, s), 4,09 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 493,2[M+ H] $^+$.
36		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,18 (1H, brs), 9,45 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,59-8,61 (2H, m), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,24 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100% (mẫu được hòa tan trong DMSO, pha loãng bằng CH ₃ CN), MS (ESI): m/z 514,1 [M+H] $^+$.
37		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,52-7,56 (2H, m), 7,48 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,46 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,19 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 4,50-4,64 (4H, m), 3,92-4,02 (8H, m), 1,34 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,3%, MS (ESI): m/z 530,1[M+ H] $^+$.
38		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,61 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,83-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,45-4,56 (4H, m), 4,10 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 548,0[M+ H] $^+$.
39		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,90 (1H, brs), 9,34 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,57 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,4%, MS (ESI): m/z 519,1[M+ H] $^+$.
40		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,97 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 9,36 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,83 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,21 (1H, dd, $J = 5,6, 2,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,9%, MS (ESI): m/z 513,2[M+ H] $^+$.

41		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,92 (1H, brs), 9,20 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,01 (1H, s), 7,83 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,36 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,46 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 90,3%, MS (ESI): m/z 530,1[M+ H] $^+$.
42		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,53-7,61 (2H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,15 (1H, m), 4,89 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,54 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,27 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 530,1[M+ H] $^+$.
43		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,21 (1H, s), 9,00 (1H, s), 8,60 (1H, s), 8,49-8,55 (2H, m), 8,43 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,7%, MS (ESI): m/z 538,1[M+ H] $^+$.
44		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 9,19 (1H, s), 8,73 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,59 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,72 (2H, q, $J = 7,2$), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,47 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 514,0[M+ H] $^+$.
45		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,74 (1H, brs), 9,07 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,69 (1H, dd, $J = 5,2, 1,6$ Hz), 8,54-8,62 (2H, m), 8,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,25 (1H, td, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54-7,58 (2H, m), 7,40-7,45 (2H, m), 6,51 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,44 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (6H, s), 1,65 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,7 %, MS (ESI): m/z 530,0 [M+H] $^+$.
46		chất rắn màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 9,21 (1H, s), 9,14 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,89 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,43 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,56 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (6H, s), 1,51 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 513,1[M+ H] $^+$.
47		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,35 (1H, brs), 9,22 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,85 (2H, s), 8,67 (1H, s), 8,60 (1H, dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,34-8,42 (1H, m), 7,56-7,65 (1H, m), 7,57 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,71 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 514,1[M+H] $^+$.

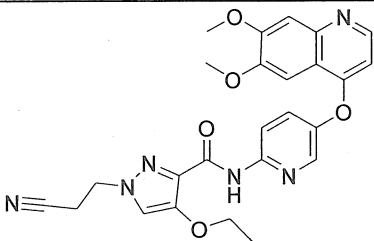
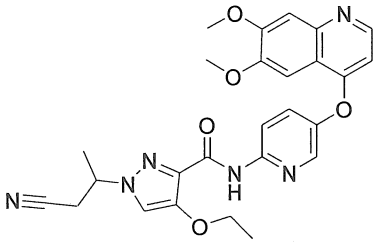
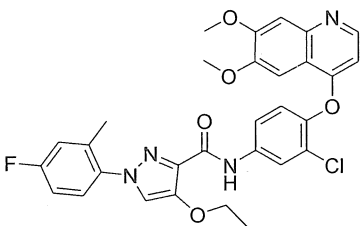
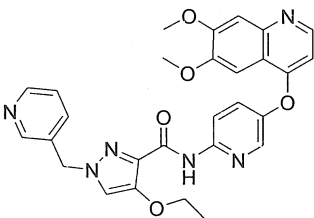
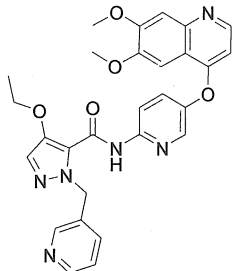
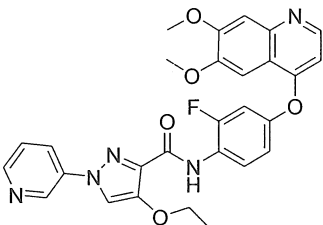
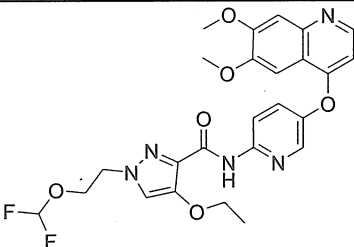
48		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,00-5,10 (1H, m), 4,50-4,60 (1H, m), 4,30-4,45 (3H, m), 4,10 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (1H, s), 3,94 (1H, s), 2,60-2,75 (1H, m), 2,30-2,45 (1H, m), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 506,1[M+ H] $^+$.
49		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,62 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,80-7,95 (2H, m), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25-4,40 (2H, m), 4,09 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (1H, s), 3,95 (1H, s), 2,90-3,10 (2H, m), 2,39 (6H, s), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,9%, MS (ESI): m/z 507,0[M+ H] $^+$.
50		màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,23 (1H, brs), 9,44 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,79 (1H, s), 8,63 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (1H, s), 3,95 (1H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 538,0[M+ H] $^+$.
51		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,66 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,95-5,05 (1H, m), 4,82-4,93 (1H, m), 4,70-4,80 (1H, m), 4,42-4,52 (1H, m), 4,31-4,40 (1H, m), 4,28 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (1H, s), 3,94 (1H, s), 2,60-2,75 (1H, m), 2,35-2,48 (1H, m), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 506,1[M+ H] $^+$.
52		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,60-4,75 (2H, m), 4,30 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (1H, s), 3,94 (1H, s), 3,10-3,30 (2H, m), 2,55 (6H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 507,0[M+ H] $^+$.
53		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,93 (1H, brs), 8,96 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21-8,30 (2H, m), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,40 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (1H, s), 3,95 (1H, s), 1,47 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,2%, MS (ESI): m/z 538,1[M+ H] $^+$.

54		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,41 (1H, brs), 9,62 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 9,18 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,63 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,24 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 539,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
55		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 9,30 (2H, s), 8,50-8,60 (2H, m), 8,31 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,64 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,27 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 4,08 (6H, s), 1,64 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,3%, MS (ESI): m/z 539,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
56		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 6,78 (1H, t, $J = 2,8$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,41-6,44 (1H, m), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,66 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,8%, MS (ESI): m/z 515,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
57		vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,33 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,69 (1H, dd, $J = 3,2, 2,0$ Hz), 6,64 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98%, MS (ESI): m/z 502,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
58		vô định hình; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,04 (1H, s), 7,80 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,67 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,62 (1H, dd, $J = 3,2, 2,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,36 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 502,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
59		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,96 (1H, brs), 8,45-8,56 (2H, m), 8,44 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,25 (1H, s), 7,90 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,40-7,43 (2H, m), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,43 (3H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,5%, MS (ESI): m/z 503,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
60		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,73 (1H, brs), 9,45 (2H, s), 9,32 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,63 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,68 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,47 (1H, s), 6,31 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,89 (3H, s), 3,79 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 514,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

61		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,52-8,64 (4H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,50 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,37 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,01-4,12 (6H, m), 2,74 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,49-2,60 (2H, m), 2,39 (6H, s), 1,38-1,46 (2H, m), 1,62 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,4%, MS (ESI): m/z 598,3[M+H] $^+$.
62		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 1,6$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 2,0$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,01 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 494,2[M+H] $^+$.
63		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, brs), 8,84 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 8,51 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,00 (1H, dd, $J = 8,8$ Hz, 2,4 Hz), 7,83 (1H, s), 7,78 (1H, s), 7,57-7,67 (1H, m), 7,04 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 4,33 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,01-4,11 (8H, m), 2,88 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 508,2[M+H] $^+$.
64		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,08 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,73 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,26 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,8%, MS (ESI): m/z 494,2[M+H] $^+$.
65		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,56-8,65 (3H, m), 8,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,43-7,48 (2H, m), 7,39 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,05-4,13 (6H, m), 2,89 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,52 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 2,23 (6H, s), 1,57-1,61 (3H, m, trùng lặp với tín hiệu pic nước); LCMS: 97,1%, MS (ESI): m/z 584,1[M+H] $^+$.
66		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,19 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,40 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 492,2[M+H] $^+$.
67		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, q, $J = 4,0$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,74 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,33 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,68 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 2,57 (3H, d, $J = 4,0$ Hz), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 521,1[M+H] $^+$.

68		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,71 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,44-7,47 (1H, m), 7,43 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,59 (3H, d, $J = 4,4$ Hz), 1,75 (6H, s), 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,8%, MS (ESI): m/z 535,2[M+ H] $^+$.
69		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 10,14 (1H, brs), 9,55 (1H, brs), 8,87 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 8,55 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,03 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,99 (1H, s), 7,80 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,05 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 5,14-5,28 (1H, m), 4,00-4,17 (8H, m, trùng lặp với tín hiệu pic nước), 3,56-3,71 (2H, m), 3,31-3,44 (2H, m), 2,40-2,48 (1H, m), 2,20-2,30 (1H, m), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 96,5%, MS (ESI): m/z 505,1[M+H] $^+$.
70		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,99 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,09 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,79 (2H, q, $J = 5,2$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 480,2[M+ H] $^+$.
71		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72-9,90 (2H, m), 9,38 (1H, brs), 8,84 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,56 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,05 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,70-7,89 (3H, m), 7,01 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,96-6,10 (1H, m), 4,32 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,98-4,10 (6H, m), 3,60-3,70 (2H, m, trùng lặp với tín hiệu pic nước), 3,21-3,38 (2H, m, trùng lặp với tín hiệu pic nước), 2,27-2,45 (2H, m), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,4%, MS (ESI): m/z 505,2[M+H] $^+$.
72		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,64 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (1H, m), 4,59 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,28 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,72 (2H, q, $J = 6,0$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 480,1[M+ H] $^+$.
73		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,54 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,88 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,27 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,07 (3H, s), 3,44 (1H, s), 2,27 (6H, s), 1,50-1,60 (3H, m, trùng lặp với pic nước); LCMS: 98,0%, MS (ESI): m/z 570,1[M+H] $^+$.

74		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,54-7,62 (2H, m), 7,46 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,90-4,99 (1H, m), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,09 (3H, s), 4,08 (3H, s), 2,96-3,07 (2H, m), 2,75-2,83 (1H, m), 2,49-2,60 (1H, m), 2,40-2,47 (4H, m), 2,11-2,22 (1H, m), 1,56 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,7%, MS (ESI): m/z 519,2[M+H] $^+$.
75		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,56-7,59 (2H, m), 7,45 (1H, s), 7,38 (1H, s), 6,45 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,00-6,10 (1H, m), 4,27-4,29 (2H, m), 4,07 (6H, s), 2,88-3,02 (3H, m), 2,41-2,54 (6H, m), 1,57-1,62 (3H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 519,1[M+H] $^+$.
76		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,00-5,07 (1H, m), 4,11 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96-4,05 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,78-3,86 (1H, m), 2,35-2,45 (2H, m), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 506,2[M+H] $^+$.
77		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,67 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,85-5,95 (1H, m), 4,29 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,92-4,05 (8H, m), 3,81-3,88 (2H, m), 2,42-2,47 (1H, m), 2,30-2,36 (1H, m), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,6%, MS (ESI): m/z 506,2[M+H] $^+$.
78		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,62 (1H, t, $J = 75,2$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,79 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,30 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,22 (2H, t, $J = 5,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,8%, MS (ESI): m/z 530,2[M+H] $^+$.
79		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,67 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99%, MS (ESI): m/z 527,1[M+H] $^+$.

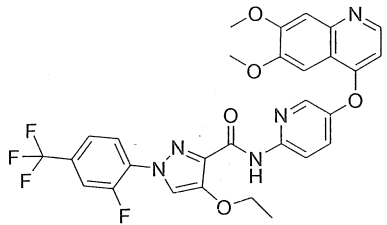
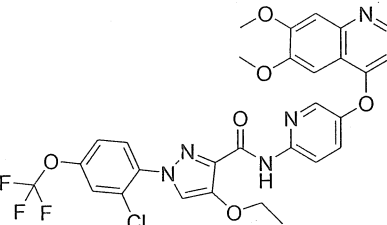
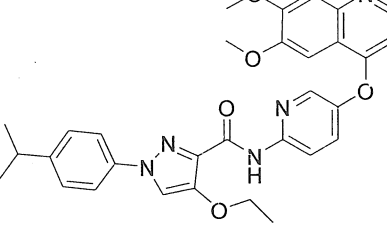
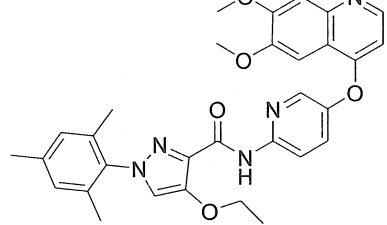
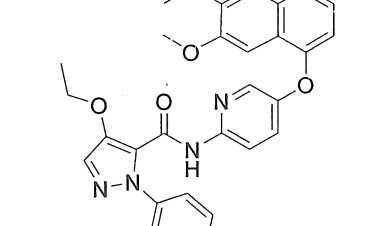
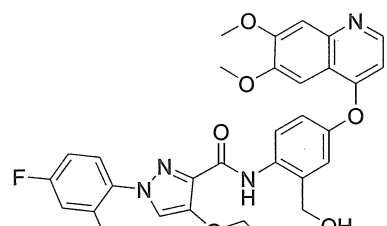
80		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 8,50-8,60 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,33 (1H, s), 7,28 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,43 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,03-4,11 (6H, m), 3,04 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,58 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,4%, MS (ESI): m/z 489,1[M+H] $^+$.
81		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,49 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,27 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,62-4,73 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,02-4,10 (6H, m), 2,91-3,07 (2H, m), 1,74 (3H, d, $J = 6,8$ Hz), 1,55 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,4%, MS (ESI): m/z 503,3[M+H] $^+$.
82		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 10,17 (1H, brs), 8,47 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,24 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,04 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,50-7,55 (2H, m), 7,44 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,47 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz), 7,23 (1H, td, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 6,36 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,06 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, s), 2,26 (3H, s), 1,37 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,7%, MS (ESI): m/z 577,2[M+H] $^+$.
83		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,61 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,55 (1H, dd, $J = 4,8, 2,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,96 (1H, s), 7,86 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,75 (1H, dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,42 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,0%, MS (ESI): m/z 527,3[M+H] $^+$.
84		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,45-8,52 (3H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,31 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,86 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,55-7,61 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,81 (2H, s), 4,31 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, d, $J = 3,6$ Hz), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,5%, MS (ESI): m/z 527,1[M+H] $^+$.
85		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 9,19 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,67 (1H, s), 8,59 (1H, dd, $J = 4,8, 1,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,20 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,4, 4,4$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,45 (1H, d, $J = 11,2, 2,4$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,60 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5%, MS (ESI): m/z 530,1[M+H] $^+$.
86		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,25-8,45 (2H, m), 7,65-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,68 (1H, t, $J = 75,0$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,30-4,40 (2H, m), 4,20-4,28 (2H, m), 4,09 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,2%, MS (ESI): m/z 530,1[M+H] $^+$.

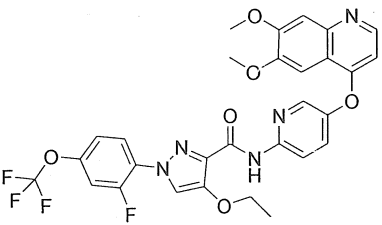
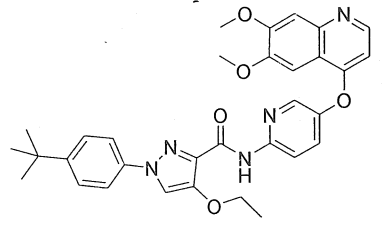
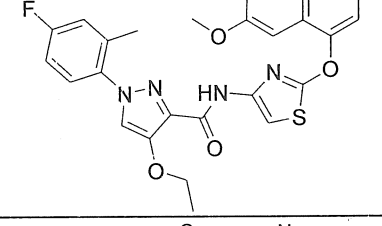
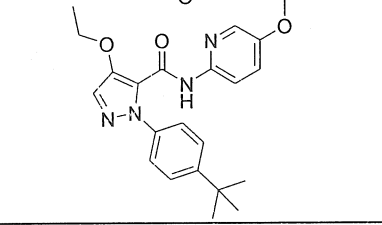
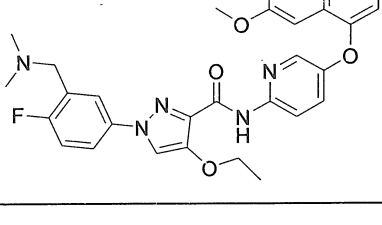
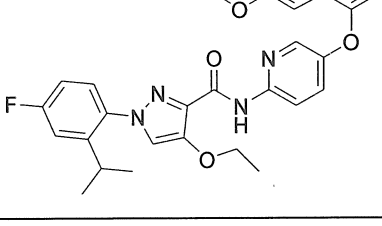
87		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (1H, s), 7,85 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,50-7,55 (2H, m), 7,48 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,30 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97%, MS (ESI): m/z 560,1[M+ H] $^+$.
88		chất rắn màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,22 (1H, brs), 9,54 (2H, s), 8,79 (1H, s), 8,55 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,64 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 558,1[M+ H] $^+$.
89		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,92 (1H, brs), 8,58 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,97-8,02 (2H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,35-7,45 (3H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 530,2[M+ H] $^+$.
90		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,53 (1H, s), 8,51-8,57 (2H, m), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,30 (1H, s), 7,27 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,73 (1H, brs), 4,12 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 2,86 (2H, s), 2,62 (3H, d, $J = 5,2$ Hz), 1,74 (6H, s), 1,54 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,0%, MS (ESI): m/z 549,1[M+H] $^+$.
91		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,45 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,03 (1H, s), 7,60 (1H, s), 7,49-7,56 (1H, m), 7,38-7,44 (2H, m), 7,30-7,40 (1H, m), 7,20-7,30 (1H, m), 7,10 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 6,94 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,39 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,66 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,53-3,65 (1H, m), 2,28 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,12 (6H, d, $J = 6,4$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 600,1[M+H] $^+$.
92		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,95 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,80 (3H, s), 1,99 (6H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,9%, MS (ESI): m/z 570,1[M+ H] $^+$.
93		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30-8,45 (3H, m), 8,18 (2H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,83 (2H, brs), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,6 %, MS (ESI): m/z 529,2[M+ H] $^+$.

94		bột béo; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, dd, $J = 4,8, 1,6$ Hz), 8,38-8,41 (2H, m), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,75 (1H, s), 7,61 (1H, dt, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32 (1H, dd, $J = 8,0, 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,41 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 4,04 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,19 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,36 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,8%, MS (ESI): m/z 541,3[M+H] $^+$.
95		bột béo; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,40 (1H, dd, $J = 4,4, 1,2$ Hz), 8,30-8,37 (2H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,62 (1H, s), 7,59 (1H, dt, $J = 8,0, 1,6$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,29 (1H, dd, $J = 7,6, 4,8$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,78 (2H, t, $J = 7,6$ Hz), 4,28 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,11 (2H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,1%, MS (ESI): m/z 541,2[M+H] $^+$.
96		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 9,39 (2H, s), 8,72 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,49 (1H, brs), 4,69 (2H, s), 4,21 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,46 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 544,2[M+H] $^+$.
97		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,88 (1H, s), 8,88 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 8,64 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,26-7,33 (2H, m), 6,94-7,03 (3H, m), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,06 (3H, s), 4,00 (3H, s), 2,27 (3H, s), 1,55 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,9%, MS (ESI): m/z 545,2[M+H] $^+$.
98		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,98 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,61 (2H, s), 8,14 (1H, s), 7,50-7,60 (1H, m), 7,44 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,34 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,25 (1H, t, $J = 7,6$ Hz), 7,01 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,91 (3H, s), 2,28 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,8%, MS (ESI): m/z 545,1[M+H] $^+$.
99		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,82 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,85-7,92 (2H, m), 7,71-7,82 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,44 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,4%, MS (ESI): m/z 594,1[M+H] $^+$.
100		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,71 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, $J = 12,8$ Hz), 7,22 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,39 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,7%, MS (ESI): m/z 544,1[M+H] $^+$.

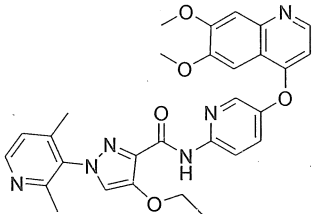
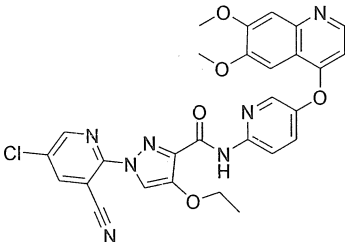
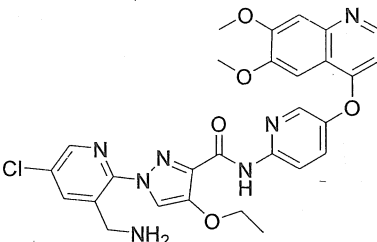
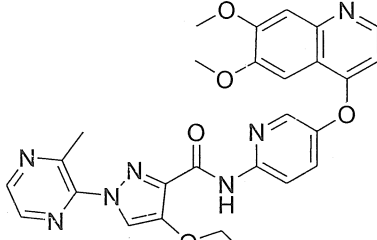
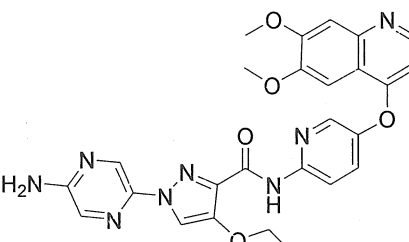
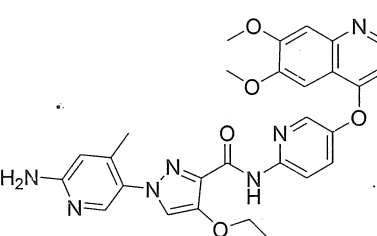
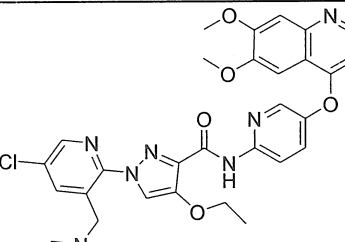
101		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,20 (1H, s), 8,12 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,02 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,83 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,0%, MS (ESI): m/z 614,1[M+ H] $^+$.
102		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,12 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,01 (1H, s), 7,79 (1H, s), 7,75 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,60-7,68 (1H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, s), 6,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,39 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,49 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 94,6%, MS (ESI): m/z 594,1[M+ H] $^+$.
103		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,62 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,09 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,01 - 8,05 (2H, m), 7,92 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,75 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,40 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,48 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,6%, MS (ESI): m/z 614,1[M+ H] $^+$.
104		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,67 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,18 (1H, s), 7,97 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 7,78-7,93 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,1 %, MS (ESI): m/z 598,1[M+ H] $^+$.
105		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,71 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,32-8,39 (3H, m), 8,29 (1H, s), 8,06 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,7%, MS (ESI): m/z 648,1[M+ H] $^+$.
106		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,93 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,98 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,81 (1H, dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,52 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,43 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 564,1[M+ H] $^+$.
107		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,91-8,01 (1H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,60-7,69 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,29-7,39 (1H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,5%, MS (ESI): m/z 548,1[M+ H] $^+$.

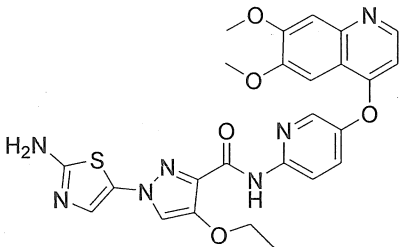
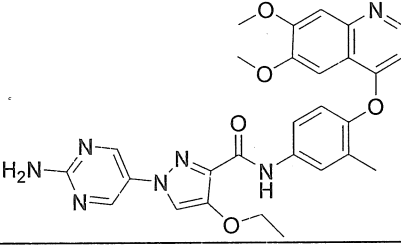
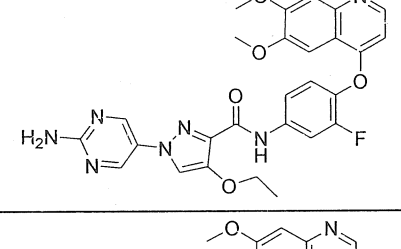
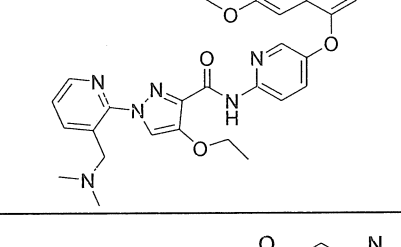
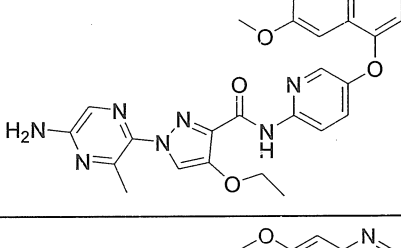
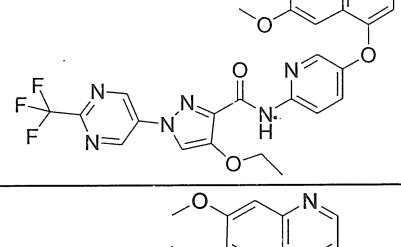
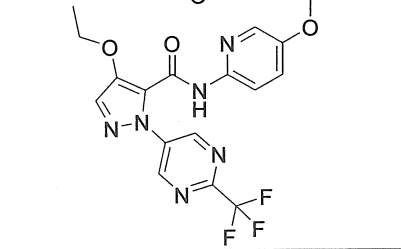
108		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,82 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,24 (1H, s), 7,96 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,77 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,66 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5%, MS (ESI): m/z 580,1[M+ H] $^+$.
109		light bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,37 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,13 (1H, s), 7,71 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,47-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz), 7,23 (1H, td, $J = 8,8, 3,2$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,0 %, MS (ESI): m/z 611,3[M+ H] $^+$.
110		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,23-8,31 (2H, m), 8,06-8,12 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,76 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 4,42 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,49 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 94,8%, MS (ESI): m/z 648,3[M+ H] $^+$.
111		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,15 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,51-7,62 (2H, m), 7,46-7,50 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,62 (2H, q, $J = 7,6$ Hz), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,07 (3H, t, $J = 7,6$ Hz); LCMS: 98,9%, MS (ESI): m/z 574,3[M+ H] $^+$.
112		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,70 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,11 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,50 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz), 7,24 (1H, td, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,56 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,07 (3H, t, $J = 7,6$ Hz); LCMS: 97,7%, MS (ESI): m/z 558,2 [M+H] $^+$.
113		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,21 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,52 (1H, s), 7,35-7,46 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 610,2[M+ H] $^+$.

114		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,02 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,24 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 8,07 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,81 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,5 %; MS (ESI): m/z 598,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
115		bột màu trắng (vô định hình); $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,28 (1H, s), 7,65-7,95 (3H, m), 7,62 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%; MS (ESI): m/z 630,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
116		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,54 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,85 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,39-7,46 (3H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,91-3,05 (1H, m), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,24 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,5%; MS (ESI): m/z 554,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
117		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,96 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,06 (2H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,32 (3H, s), 1,99 (6H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%; MS (ESI): m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
118		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,31-7,41 (4H, m), 6,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,32 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,26 (6H, d, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 93,4%; MS (ESI): m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
119		chất vô định hình màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,94 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,47-7,53 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,33 (1H, dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz), 7,19-7,28 (3H, m), 6,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,63 (1H, brs), 4,59 (2H, s), 4,10 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,29 (3H, s), 1,40 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,2%; MS (ESI): m/z 573,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

120		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,94 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,09 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,80 (1H, d, $J = 11,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,48 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,7%, MS (ESI): m/z 614,1[M+H] $^+$.
121		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,56 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,86 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,52-7,61 (3H, m), 7,44 (1H, s), 6,60 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (9H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 568,3[M+H] $^+$.
122		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,29-7,35 (2H, m), 7,24 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,97-7,08 (2H, m), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,08 (3H, s), 4,05 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,53 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,7%, MS (ESI): m/z 550,1[M+H] $^+$.
123		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,07 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,81 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,49 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,38 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,54 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,32 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,34 (9H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 568,3[M+H] $^+$.
124		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,58 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,94-8,03 (1H, m), 7,83-7,93 (2H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,39 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,53 (2H, s), 2,21 (6H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 587,2[M+H] $^+$.
125		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,11 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, dd, $J = 8,8, 5,2$ Hz), 7,39-7,44 (2H, m), 7,23 (1H, td, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,77-2,85 (1H, m), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,16 (6H, d, $J = 8,0$ Hz); LCMS: 95,6 %, MS (ESI): m/z 572,2 [M+H] $^+$.

126		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,91 (1H, brs), 8,64 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,89 (2H, dt, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,57 (2H, s), 2,25 (6H, s), 1,46 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 603,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
127		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,20 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,79 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,38-7,45 (2H, m), 7,29 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,95-3,04 (1H, m), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,25 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 572,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
128		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,57 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,04 (1H, dd, $J = 6,0, 2,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,80-7,87 (1H, m), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,35 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,50 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,62 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,8%, MS (ESI): m/z 560,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
129		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,05 (1H, brs), 8,66 (1H, s), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,01-8,07 (2H, m), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,04 (3H, s), 2,83 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 617,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
130		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,14 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,82 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,51-7,58 (3H, m), 7,36-7,44 (2H, m), 6,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,32 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,51 (2H, s), 2,20 (6H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 94,5%, MS (ESI): m/z 603,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
131		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,60 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,38 (1H, s), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,62 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,26 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,04-4,11 (6H, m), 3,50 (2H, s), 2,66 (3H, s), 2,33 (6H, s), 1,60 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,3%, MS (ESI): m/z 584,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

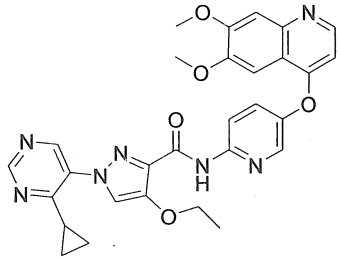
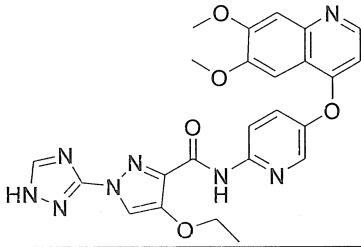
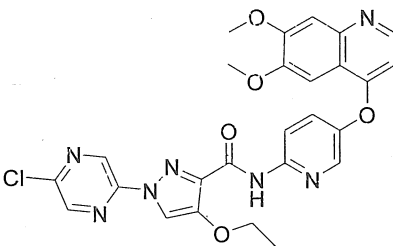
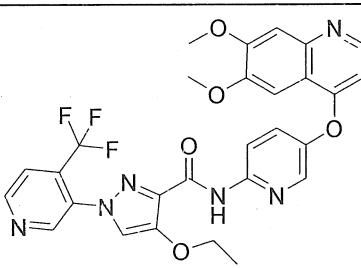
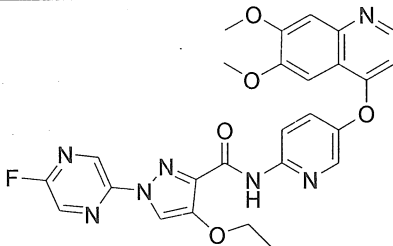
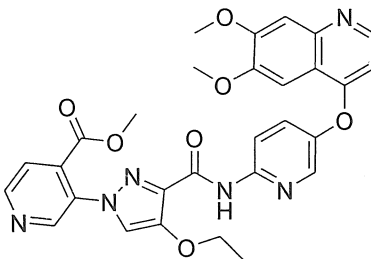
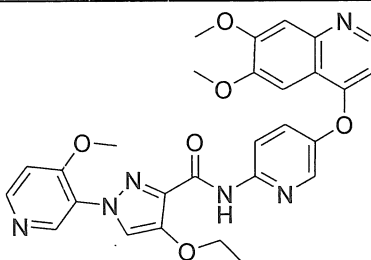
132		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 8,47-8,52 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 541,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
133		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, brs), 8,88 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,85 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,55 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 572,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
134		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 8,48-8,52 (2H, m), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,41 (1H, s), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,01 (2H, s), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,4%, MS (ESI): m/z 576,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
135		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,65 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,47-8,55 (2H, m), 8,46 (1H, s), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,85 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 96,8%, MS (ESI): m/z 528,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
136		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,91 (1H, brs), 8,65 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,34 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,74 (2H, brs), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,3%, MS (ESI): m/z 529,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
137		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,40 (1H, s), 6,27 (2H, brs), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 542,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
138		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,81 (1H, brs), 8,57 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,34-8,47 (3H, m), 8,22 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,17-4,30 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,80 (2H, s), 2,16 (6H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,8%, MS (ESI): m/z 604,5 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

139		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,06 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,35-7,50 (3H, m), 6,75 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,2%, MS (ESI): m/z 534,4[M+ H] $^+$.
140		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 8,80 (2H, s), 8,45 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,34 (1H, s), 7,84 (1H, s), 7,75 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,58 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,00 (1H, brs), 6,31 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,09 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,3%, MS (ESI): m/z 542,3[M + H] $^+$.
141		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,15 (1H, brs), 8,79 (2H, s), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,34 (1H, s), 8,03 (1H, dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz), 7,71 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, s), 7,46 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,02 (2H, brs), 6,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,06 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 546,3[M+ H] $^+$.
142		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, brs), 8,46-8,52 (2H, m), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36-8,40 (2H, m), 8,10 (1H, dd, $J = 8,0, 2,0$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,51-7,57 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,77 (2H, s), 2,14 (6H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 570,4[M+ H] $^+$.
143		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,72 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,13 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,82 (2H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 543,4[M+ H] $^+$.
144		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,66 (2H, s), 8,80 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,96 (3H, s), 1,46 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,0%, MS (ESI): m/z 582,3 [M+H] $^+$.
145		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,82 (1H, brs), 9,35 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,26 (1H, s), 8,22 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,85 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,54 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 4,45 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,50 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,6%, MS (ESI): m/z 582,4 [M+H] $^+$.

146		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,14 (1H, brs), 8,81 (2H, s), 8,48 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,35 (1H, s), 8,23 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,02 (2H, brs), 6,38 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,6 %, MS (ESI): m/z 562,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
147		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 9,29 (1H, s), 8,86 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,55-8,70 (2H, m), 8,48 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,13 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,90-8,00 (1H, m), 7,63 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,40 (1H, s), 6,74 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (3H, s), 3,98 (3H, s), 1,46 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 538,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
148		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,00 (1H, brs), 9,18 (2H, s), 8,57 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,99 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 544,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
149		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,95 (1H, brs), 9,16 (1H, s), 8,97 (1H, s), 8,73 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,34 (1H, s), 7,97 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,51 (1H, s), 6,88 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,02 (3H, s), 4,01 (3H, s), 2,60 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,2%, MS (ESI): m/z 528,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
150		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,74 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 8,08 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,20 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 543,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
151		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,58 (1H, brs), 8,65 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,18-8,27 (2H, m), 7,48-7,53 (2H, m), 7,40-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,36 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 544,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
152		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,52 (1H, brs), 9,40 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,75 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,58-8,51 (2H, m), 8,38 (1H, s), 8,27 (1H, s), 7,53 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,00-7,10 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,06 (6H, s), 1,58-0-1,58 (3H, m, overlapped with H $_2$ O peak); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 531,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

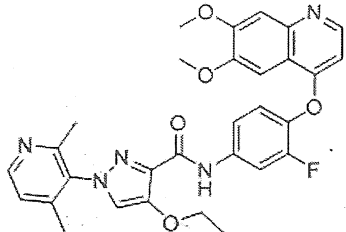
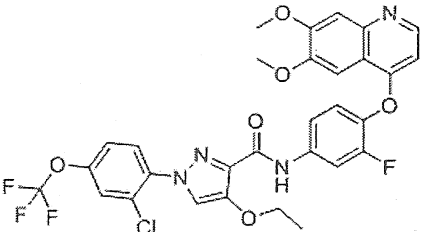
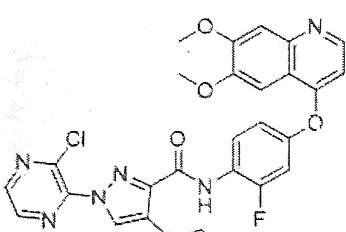
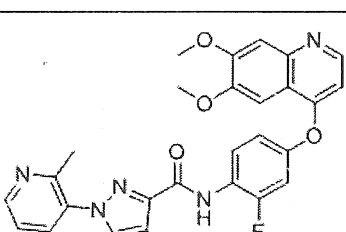
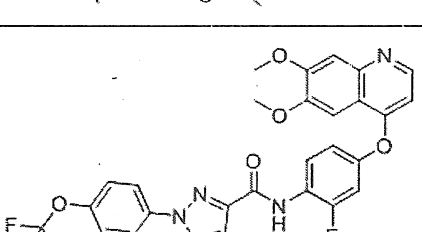
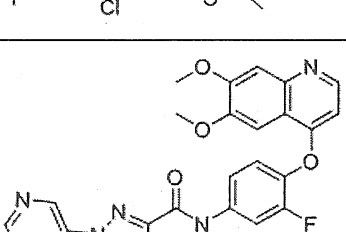
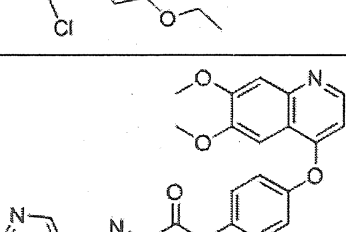
153		brown powder; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,74 (2H, s), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, s), 8,21 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,40-7,46 (2H, s), 7,15-7,20 (1H, m), 7,03 (2H, brs), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,7%, MS (ESI): m/z 546,2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
154		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,31 (1H, brs), 9,25 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,62 (1H, s), 8,55-8,60 (2H, m), 8,35-8,41 (2H, m), 8,06 (1H, dd, $J = 10,0, 2,8$ Hz), 7,61 (1H, dd, $J = 8,4, 5,2$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,70 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,12 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 531,4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
155		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,89 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,75 (1H, dd, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 8,58 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,53 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,93 (1H, dd, $J = 9,6, 3,2$ Hz), 7,60 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,98 (3H, s), 3,97 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,4%, MS (ESI): m/z 556,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
156		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,04 (1H, brs), 8,96 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,19 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,64 (1H, dd, $J = 8,4, 5,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,35 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 527,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
157		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 9,27 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, s), 8,29 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,48 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (6H, s), 2,61 (3H, s), 1,60 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,3%, MS (ESI): m/z 528,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
158		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,70 (1H, brs), 9,56 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,23 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,28 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (6H, s), 1,63 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 539,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
159		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,32 (1H, brs), 9,60 (1H, s), 9,10 (1 H, s), 8,62 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,4%, MS (ESI): m/z 582,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

160		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 9,36 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21 - 8,26 (2H, m), 7,63 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,08 (6H, s), 2,64 (3H, s), 1,58 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,4 %, MS (ESI): m/z 528,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
161		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,98 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 - 8,46 (2H, m), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 2,71 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 518,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
162		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,41 (1H, brs), 8,73 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,67 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,06 (1H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,58 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,8%, MS (ESI): m/z 582,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
163		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 9,49 (1H, s), 8,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,45-8,55 (2H, m), 8,39 (1H, s), 8,25 (1H, s), 8,16 (1H, s), 7,61 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,33 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,24 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,09 (3H, s), 4,07 (3H, s), 2,26 (3H, s), 1,60 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 528,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
164		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,71 (1H, brs), 9,58 (1H, s), 8,89 (1 H, s), 8,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,63 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,46 (1H, s), 6,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,29 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (6H, s), 1,62 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 582,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
165		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,54 (1H, brs), 8,56 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,25 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,02 (1H, s), 7,93 (1H, s), 7,57 (1H, dd, $J = 8,8, 3,2$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,06 (6H, s), 4,00 (3H, s), 1,55 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 96,7%, MS (ESI): m/z 517,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
166		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,48 (1H, brs), 9,24 (1H, s), 8,69 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,26 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 7,60 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,39 (1H, s), 6,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 3,17-3,27 (1H, m), 1,60 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,30 (6H, d, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,3%, MS (ESI): m/z 556,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

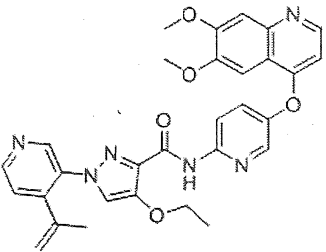
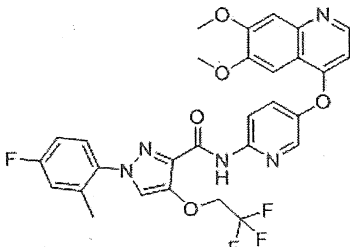
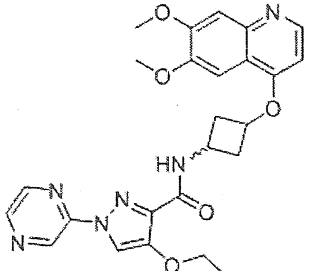
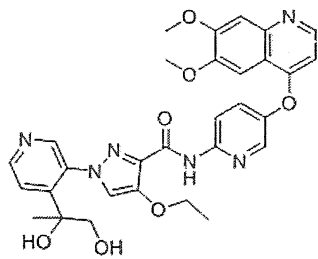
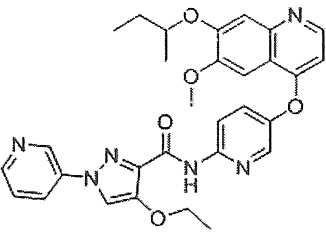
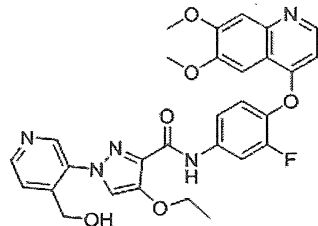
167		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,85 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,36 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,32 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,19-2,28 (1H, m), 1,44 (3H, t, J = 6,8 Hz), 1,14 -1,21 (4H, m); LCMS: 97,6%, MS (ESI): m/z 554,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
168		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, brs), 8,65 (1H, brs), 8,49 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,33 (1H, s), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,41 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 92,3%, MS (ESI): m/z 503,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
169		chất rắn màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,55 (1H, brs), 9,25 (1H, d, J = 1,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,53 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,38 (1H, d, J = 1,6 Hz), 8,29 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,19 (1H, s), 7,62 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,48 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,60 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,0%, MS (ESI): m/z 548,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
170		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,49 (1H, brs), 8,95 (1H, s), 8,92 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,57 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,52 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,26 (1H, d, J = 2,8 Hz), 7,73 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,60 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,56 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,47 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,19 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,58 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 94,9%, MS (ESI): m/z 581,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
171		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 9,08 (1H, s), 8,60 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,30 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,23 (1H, d, J = 8,0 Hz), 8,18 (1H, s), 7,63 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,58 (2H, s), 6,53 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,25 (2H, q, J = 6,8 Hz), 4,09 (3H, s), 4,08 (3H, s), 1,61 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 92,8%, MS (ESI): m/z 532,3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
172		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,63 (1H, brs), 9,10 (1H, s), 8,79 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,53 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,42 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,88 (1H, dd, J = 8,8, 2,8 Hz), 7,70 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, J = 4,8 Hz), 4,21 (2H, q, J = 6,8 Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,81 (3H, s), 1,45 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 99,1%, MS (ESI): m/z 571,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
173		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, s), 8,77 (1H, s), 8,54 (1H, d, J = 5,6 Hz), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 3,2 Hz), 8,36 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,17 (1H, s), 7,89 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, d, J = 6,0 Hz), 6,56 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 3,98 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 543,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

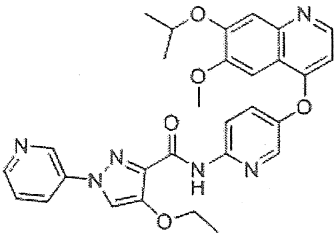
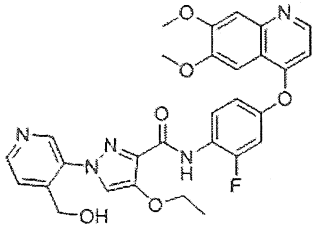
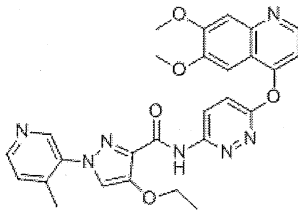
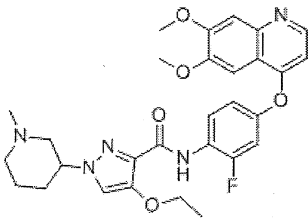
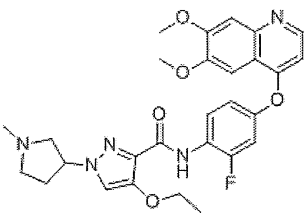
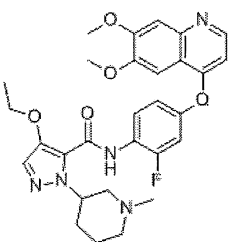
174		bột màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10,56 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, s), 8,40-8,45 (2H, m), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,29 (1H, s), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,66 (2H, brs), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,9%, MS (ESI): m/z 529,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
175		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 10,00 (1H, brs), 9,06 (1H, s), 8,86 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,11 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 93,8%, MS (ESI): m/z 544,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
176		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,66 (1H, brs), 8,82 (1H, s), 8,64 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 3,2$ Hz), 7,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (2H, s), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,59 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,7%, MS (ESI): m/z 585,4 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
177		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 - 8,47 (2H, m), 8,28 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,00 (1H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,45 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,59 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 98,9%, MS (ESI): m/z 548,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
178		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,53 (1H, brs), 8,58 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, t, $J = 2,8$ Hz), 8,29 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,21 (1H, t, $J = 2,0$ Hz), 8,15 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,57 (1H, s), 7,49 (1H, s), 6,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,23 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (6H, s), 1,59 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,9%, MS (ESI): m/z 532,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
179		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,73 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 3,2$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,31 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,61 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,68 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 543,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
180		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8,62-8,69 (2H, m), 8,59 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,15 (1H, s), 7,62 (1H, dd, $J = 10,4, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,01-4,12 (8H, m), 3,29-3,55 (4H, m), 1,85-1,95 (4H, m), 1,39 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,2%, MS (ESI): m/z 583,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

181		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,78 (1H, s), 8,66 (1H, s), 8,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,27 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,81 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,953 (3H, s), 3,946 (3H, s), 3,50-3,60 (2H, m), 2,82 (2H, t, $J = 6,4$ Hz), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 557,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
182		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, s), 9,06 (1H, s), 8,77 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,57 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,64 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,22 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,963 (3H, s), 3,956 (3H, s), 2,34 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 555,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
183		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,88 (1H, brs), 8,91 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,32 (1H, s), 7,85-7,91 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,3%, MS (ESI): m/z 547,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
184		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,68 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,48-8,60 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,19 (1H, s), 7,65-7,80 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,47 (1H, s), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,28 (6H, s); LCMS: 97,9%, MS (ESI): m/z 571,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
185		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,27 (1H, s), 9,24 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,85 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,45 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 4,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 567,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
186		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,97 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, s), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,93-7,98 (2H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,66 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,43 (1H, s), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 98,6%, MS (ESI): m/z 684,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
187		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,38 (1H, brs), 8,70-8,80 (2H, m), 8,49 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,31 (1H, s), 8,03 (1H, dd, $J = 13,2, 2,4$ Hz), 7,70 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,41 (1H, s), 6,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,19 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,6%, MS (ESI): m/z 565,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

188		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,19 (1H, brs), 8,40-8,50 (2H, m), 8,00-8,10 (2H, m), 7,74 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,40-7,50 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,05 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, s), 2,25 (3H, s), 2,10 (3H, s), 1,38 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 558,1[M + H] $^+$.
189		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,28 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,19 (1H, s), 8,04 (1H, dd, $J = 10,8, 2,0$ Hz), 7,93 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 10,00$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,06 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,4%, MS (ESI): m/z 647,1[M + H] $^+$.
190		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, brs), 8,74 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,70 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,53 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,39 (1H, s), 8,20-8,27 (1H, m), 7,50 (1H, s), 7,45 (1H, dd, $J = 11,6, 2,4$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,61 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,2%, MS (ESI): m/z 565,0 [M + H] $^+$.
191		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,57 (1H, brs), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,21 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,09 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,40-7,46 (2H, m), 7,35 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,13 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,23 (3H, s), 2,09 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,1%, MS (ESI): m/z 558,0 [M + H] $^+$.
192		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,61 (1H, brs), 8,54 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,17-8,27 (2H, m), 7,93 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,86 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,51 (1H, s), 7,41-7,47 (2H, m), 7,18 (1H, dd, $J = 8,4, 2,0$ Hz), 6,63 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,3%, MS (ESI): m/z 646,9 [M + H] $^+$.
193		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,33 (1H, brs), 8,92 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,24 (1H, s), 8,04 (1H, dd, $J = 13,2, 2,4$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,09 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (6H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,1%, MS (ESI): m/z 564,1[M + H] $^+$.
194		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,65 (1H, brs), 8,88 (1H, s), 8,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,19 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,41-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,6%, MS (ESI): m/z 564,0 [M + H] $^+$.

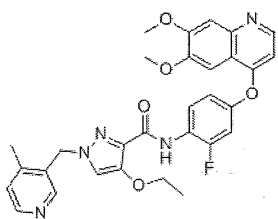
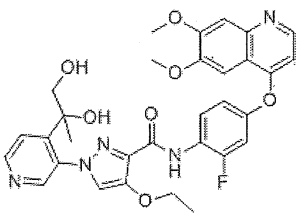
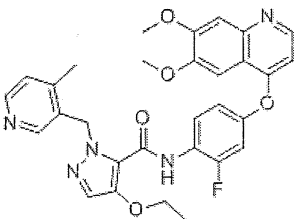
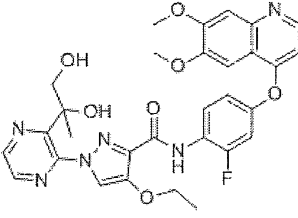
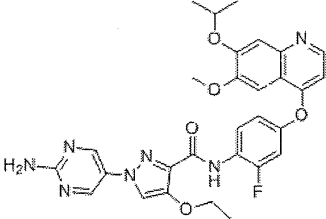
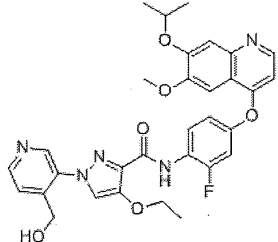
195		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,16 (1H, s), 8,70 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,45-8,55 (2H, m), 8,11 (1H, s), 8,04 (1H, dd, $J = 13,2, 2,0$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,72 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,53 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,48 (1H, brs), 4,05 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,37 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,27 (6H, s); LCMS: 99,5%, MS (ESI): m/z 588,2[M + H] $^+$.
196		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,53 (1H, brs), 9,01-9,07 (2H, m), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,24 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 8,06 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,44 (1H, dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz), 7,41 (1H, s), 7,18 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 598,0[M + H] $^+$.
197		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, brs), 8,71 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,47 (1H, s), 8,26 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,17 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,39-7,47 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,49 (1H, s), 4,13 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,27 (6H, s); LCMS: 97,2%, MS (ESI): m/z 588,0[M + H] $^+$.
198		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,07 (1H, s), 9,03 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,19 (1H, s), 8,00-8,15 (2H, m), 7,65-7,75 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,35-7,50 (2H, m), 6,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,06 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 598,1[M + H] $^+$.
199		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,03 (1H, brs), 9,22 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,71 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,68 (1H, s), 8,60 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34-8,44 (2H, m), 8,21 (1H, s), 7,95 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 7,61 (1H, dd, $J = 8,0, 4,4$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,21 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,06 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 567,1[M + H] $^+$.
200		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,49 (1H, brs), 8,60 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,57 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,27 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,14 (1H, s), 7,60 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,56 (1H, s), 7,44 (1H, s), 6,46 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,99 (1H, s), 4,28 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,07 (3H, s), 4,06 (3H, s), 1,67 (6H, s), 1,62 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 572,0[M + H] $^+$.
201		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO, 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,71 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,28 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,80-8,05 (3H, m), 7,70 (1H, s), 7,63 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,66 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,05 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 97,74%, MS (ESI): m/z 683,9[M + H] $^+$.

202		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,76 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,11 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,27 (1H, s), 5,05 (1H, s), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 1,76 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 553,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
203		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,32 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,28 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,45-7,65 (2 H, m), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,20-7,30 (1 H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,85 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,29 (3H, s); LCMS: 98,49%, MS (ESI): m/z 597,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
204		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,39 (1H, brs), 8,66 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,55-8,65 (2H, m), 8,51 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,43 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,32 (1H, s), 6,68 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,10-5,30 (1H, m), 4,50-4,70 (1H, m), 4,10 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,94 (3H, s), 3,92 (3H, s), 2,69-2,80 (2H, m), 2,60-2,68 (2H, m), 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 98,6%, MS (ESI): m/z 491,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$. Từ phổ H NMR, it chứa ~20% Cis QWAX0248-01A.
205		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,69 (1H, brs), 8,69 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,12 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,84 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,32 (1H, s), 4,83 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,40-3,50 (2H, m), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,16 (3H, s); LCMS: 95,7%, MS (ESI): m/z 609,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
206		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,01 (1H, brs), 9,22 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,68 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J = 3,6$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,58-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,59-4,71 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 1,61-1,85 (2H, m), 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,34 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 577,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
207		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,22 (1H, s), 8,73 (1H, brs), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,23 (1H, s), 8,04 (1H, dd, $J = 13,2, 1,6$ Hz), 7,50-7,90 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,41 (1H, s), 6,48 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,60 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,68 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,08 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,39 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 99,2%, MS (ESI): m/z 581,9 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

208		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,01 (1H, brs), 9,21 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,69 (1H, s), 8,59 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (2H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,58-7,64 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,83-4,89 (1H, m), 4,20 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,94 (3H, s), 1,45 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,37 (6H, d, $J = 5,6$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 563,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
209		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,71 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,30 (1H, s), 8,20 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,40-7,47 (2H, m), 7,18 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,60 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,67 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 582,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
210		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,29 (1H, brs), 8,68 (1H, s), 8,60-8,65 (2H, m), 8,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,26 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 7,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,45 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,04 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,15 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,37 (3H, s), 1,41 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0 %, MS (ESI): m/z 528,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
211		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,38 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,32 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,14-4,22 (1H, m), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,97-4,03 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,90-3,00 (1H, m), 2,60-2,65 (1H, m), 2,23 (3H, s), 2,14-2,20 (1H, m), 1,70-1,82 (1H, m), 1,50-1,68 (3H, m), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 572,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
212		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,32 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,82 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,44 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 9,2$), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,84-4,93 (1H, m), 4,08 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,76-2,85 (3H, m), 2,31-2,47 (2H, m), 2,30 (3H, s), 2,06-2,15 (1H, m), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 95,0%, MS (ESI): m/z 536,2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
213		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,40 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,43-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,64-4,71 (1H, m), 4,20-4,35 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,88-2,99 (1H, m), 2,59-2,64 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,03-2,20 (1H, m), 1,55-1,68 (4H, m), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 99,0%, MS (ESI): m/z 550,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

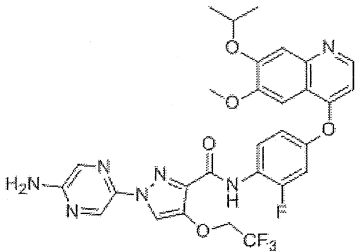
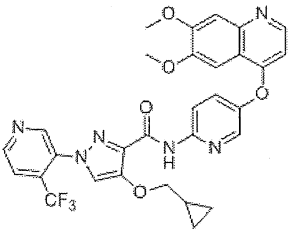
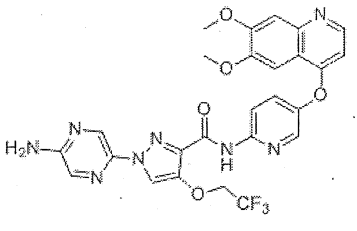
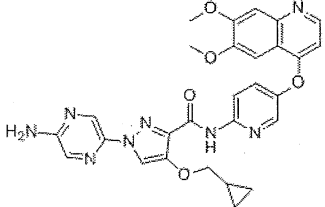
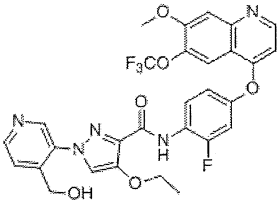
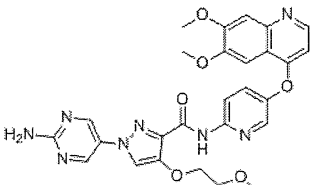
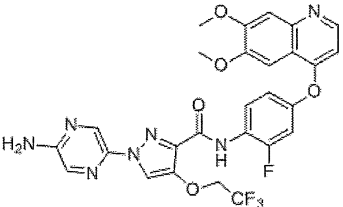
214		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,24 (1H, brs), 8,72 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,14 (1H, s), 6,94-7,07 (2H, m), 6,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,99-4,16 (10H, m), 2,52-2,76 (2H, m), 2,16-2,35 (4H, m), 1,95-2,07 (1H, m), 1,72-1,86 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 1,52 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,00-1,14 (1H, m); LCMS: 98,8%, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
215		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,39 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,60-8,65 (2H, m), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,27 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,93 (1H, s), 7,46 (1H, s), 7,35-7,38 (2H, m), 7,13 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,54 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s), 1,37 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 545,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
216		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,47-8,63 (2H, m), 7,52 (1H, s), 7,43 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,95-7,09 (2H, m), 6,52 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,55-4,66 (1H, m), 4,38-4,50 (1H, m), 4,23 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 4,05 (6H, s), 2,57-2,82 (2H, m), 2,19-2,36 (4H, m), 1,87-2,00 (1H, m), 1,74-1,86 (3H, m), 1,58-1,65 (1H, m), 1,54 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 0,95-1,10 (1H, m); LCMS: 96,7%, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
217		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,47 (1H, s), 8,52-8,54 (2H, m), 8,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,29 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,72 (1H, s), 7,40-7,45 (2H, m), 7,38 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,53 (1H, d, $J = 6,0$ Hz), 5,91 (2H, s), 4,27 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,92 (3H, s), 3,90 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 567,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
218		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,37 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,33 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,79 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,89-4,00 (8H, m), 2,92 (2H, d, $J = 11,6$ Hz), 2,37-2,46 (2H, m), 1,84-1,99 (1H, m), 1,33-1,48 (5H, m), 1,00-1,18 (2H, m); LCMS: 98,5%, MS (ESI): m/z 572,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
219		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,33 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,80 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,07 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,99 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,74 (2H, d, $J = 11,2$ Hz), 2,13 (3H, s), 1,74-1,85 (3H, m), 1,42-1,50 (2H, m), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,17-1,29 (2H, m); LCMS: 97,9%, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

220		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,52 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,61 (1H, s), 7,44-7,53 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,17 (1H, d, $J = 10,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,42 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,24 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,68-2,76 (2H, m), 2,12 (3H, s), 1,70-1,82 (2H, m), 1,34-1,48 (5H, m), 1,15-1,30 (2H, m). It should be noted that a proton is trùng lặp với dung môi peak (δ 2,50); LCMS: 97,6%, MS (ESI): m/z 564,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
221		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 8,60 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,06 (1H, s), 8,03 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 7,47 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,33 (1H, s), 7,29 (1H, s), 6,73 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,84-4,95 (1H, m), 4,31-4,42 (1H, m), 4,02 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,90 (3H, s), 3,89 (3H, s), 2,77-2,86 (1H, m), 2,56-2,65 (2H, m), 2,16-2,36 (8H, m), 1,34 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 566,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
222		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,37 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,33 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,89 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,03-4,18 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,83-2,91 (2H, m), 2,21 (3H, s), 1,90-2,11 (6H, m), 1,38 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 97,5%, MS (ESI): m/z 572,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
223		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,55 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,63 (1H, s), 7,43-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,16 (1H, d, $J = 9,6$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,10-5,23 (1H, m), 4,24 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,83-2,93 (2H, m), 2,20 (3H, s), 1,95-2,05 (4H, m), 1,83-1,91 (2H, m), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 94,6%, MS (ESI): m/z 550,3 $[\text{M} + \text{H}]^+$, m/z 572,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
224		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,39 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,27-8,39 (1H, m), 7,91 (1H, m), 7,49 (1H, s), 7,38-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,47-4,59 (0,5H, m), 4,27-4,38 (0,5H, m), 4,03-4,20 (3H, m), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,73-3,83 (0,5H, m), 3,48-3,60 (0,5H, m), 2,95-3,17 (1H, m), 2,77-2,89 (0,5H, m), 2,09-2,21 (1H, m), 2,05 (3H, s), 1,35-1,90 (5H, m), 0,77-0,89 (1H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 578,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, m/z 600,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
225		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz): δ 9,29 (1H, s), 8,69 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,52 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,30 (1H, s), 6,95-7,05 (2H, m), 6,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,73 (2H, brs), 4,20-4,30 (1H, m), 3,95-4,17 (9H, m), 3,60-3,70 (1H, m), 3,50-3,62 (1H, m), 3,25-3,35 (1H, m), 2,25-2,47 (1H, m), 2,15-2,25 (1H, m), 1,74-1,85 (1H, m), 1,65-1,72 (1H, m), 1,53 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100 %, MS (ESI): m/z 579,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

226		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,36 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,23-8,34 (2H, m), 7,83 (1H, s), 7,47 (1H, s), 7,35-7,46 (2H, m), 7,25 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 7,14 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,55 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,41 (2H, s), 4,05 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,93 (3H, s), 3,91 (3H, s), 2,31 (3H, s), 1,36 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 558,1[M+ H] $^+$.
227		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,47 (1H, brs), 8,67 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, s), 8,25 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 8,08 (1H, s), 7,83 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,38-7,51 (3H, m), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,30 (1H, s), 4,79 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,11 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,36-3,47 (2H, m), 1,40 (3H, t, $J = 7,2$ Hz), 1,14 (3H, s); LCMS: 96,7%, MS (ESI): m/z 604,1[M+ H] $^+$.
228		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,53 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,28-8,40 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,73 (1H, s), 7,41-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,22 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,15 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,82 (2H, s), 4,28 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s), 2,35 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100,0%, MS (ESI): m/z 580,1[M+ Na] $^+$.
229		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,50 (1H, d, $J = 1,2$ Hz), 8,81 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,59 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,25-8,35 (2H, m), 7,47 (1H, s), 7,43 (1H, dd, $J = 11,6, 2,8$ Hz), 7,40 (1H, s), 7,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,31 (1H, s), 4,70 (1H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,17 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,93 (3H, s), 3,92 (3H, s), 3,60-3,70 (1H, m), 3,50-3,60 (1H, m), 1,30-1,40 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 605,1 [M+ H] $^+$.
230		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,74 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,40 (1H, s), 8,21 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,04 (2H, brs), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 4,14 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,92 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,37 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 574,1 [M+ H] $^+$.
231		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,60 (1H, brs), 8,71 (1H, s), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,29 (1H, s), 8,20 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,48 (1H, s), 7,39-7,46 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 4,67 (2H, s), 4,15 (2H, q, $J = 6,4$ Hz), 3,92 (3H, s), 1,42 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,37 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 588,1 [M+ H] $^+$.

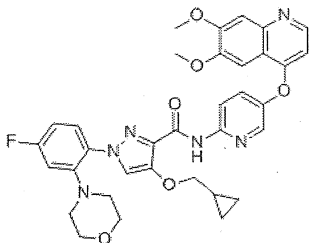
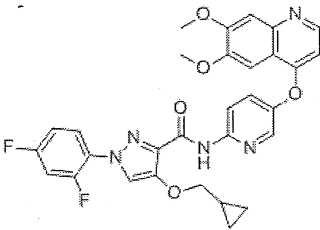
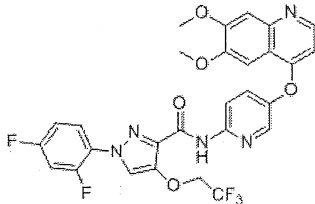
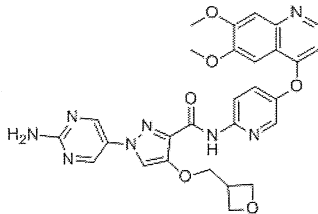
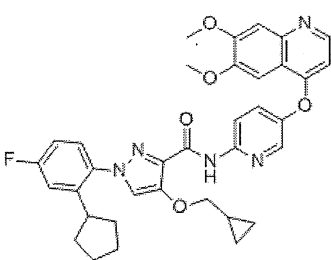
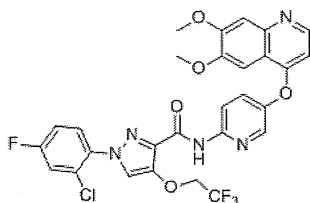
232		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,23-8,33 (3H, m), 7,93 (1H, s), 7,42-7,49 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,10 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,02 (2H, brs), 6,54 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 4,32 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,91 (3H, s), 1,46 (3H, t, $J = 6,8$ Hz), 1,36 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 574,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
233		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 8,74 (1H, s), 8,71 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,32 (1H, s), 8,20 (1H, s), 7,94 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,74 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,70 (1H, s), 6,66 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 5,60 (1H, t, $J = 5,6$ Hz), 4,68 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,18 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,05 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 597,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
234		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,25 (1H, brs), 9,24 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,84 (1H, s), 8,62 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,49 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,63 (1H, dd, $J = 8,4, 4,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 4,59-4,70 (1H, m), 3,94 (3H, s), 1,61-1,85 (2H, m), 1,34 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,2$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 609,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
235		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, brs), 8,80 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,08 (2H, brs), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,82 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 4,60-4,71 (1H, m), 3,94 (3H, s), 1,59-1,87 (2H, m), 1,34 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 625,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
236		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,47 (1H, brs), 9,40 (1H, s), 8,75-8,80 (2H, m), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,95 (2H, q, $J = 6,4$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 99,2%, MS (ESI): m/z 602,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
237		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,06 (1H, s), 8,80 (2H, s), 8,56 (1H, s), 8,45-8,55 (1H, m), 8,43 (1H, s), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,08 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,80-4,85 (2H, m), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 96,5%, MS (ESI): m/z 583,5 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
238		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,84 (1H, brs), 8,47 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,32 (2H, s), 8,19 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,03 (1H, s), 7,66-7,84 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,39 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 5,06 (2H, q, $J = 9,2$ Hz), 4,60-4,67 (1H, m), 3,93 (3H, s), 1,63-1,80 (2H, m), 1,33 (3H, d, $J = 6,0$ Hz), 0,97 (3H, t, $J = 7,6$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 625,6 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

239		chất rắn màu trắng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,05 (1H, brs), 9,20 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,71 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,67 (2H, brs), 8,59 (1H, dd, J = 4,8, 1,6 Hz), 8,47 (1H, d, J = 2,8 Hz), 8,39 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,34-8,38 (1H, m), 8,20 (1H, d, J = 1,2 Hz), 7,95 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,70 (1H, s), 7,61 (1H, dd, J = 8,0, 4,4 Hz), 6,67 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,05 (3H, s), 4,00 (2H, d, J = 7,2 Hz), 1,32-1,44 (1H, m), 0,61-0,67 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 615,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
240		bột màu trắng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,91 (1H, s), 8,76 (2H, s), 8,50 (1H, d, J = 4,8 Hz), 8,40-8,42 (2H, m), 8,38 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,88 (1H, d, J = 7,6 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,04 (2H, brs), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,99-3,92 (8H, m), 1,34-1,37 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,38-0,42 (2H, m); LCMS: 98,5%, MS (ESI): m/z 555,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
241		bột màu trắng; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,70 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,46 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,42 (1H, s), 8,37 (1H, d, J = 8,8 Hz), 8,20 (1H, s), 7,94 (1H, dd, J = 9,2, 2,8 Hz), 7,69 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,65 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,16 (2H, q, J = 7,2 Hz), 4,05 (3H, s), 1,43 (3H, t, J = 7,2 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 583,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
242		bột màu trắng nhạt; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,59 (1H, brs), 8,67-8,78 (3H, m), 8,40 (1H, s), 8,24 (1H, t, J = 8,4 Hz), 8,16 (1H, s), 7,69 (1H, s), 7,46-7,55 (1H, m), 7,24 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,03 (2H, brs), 6,67 (1H, d, J = 5,6 Hz), 4,15 (2H, q, J = 6,4 Hz), 4,05 (3H, s), 1,42 (3H, t, J = 6,8 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 600,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
243		chất rắn màu trắng; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,75 (1H, brs), 8,75 (2H, s), 8,55 (1H, s), 8,51 (1H, d, J = 4,8 Hz), 7,94 (1H, t, J = 8,8 Hz), 7,48 (1H, s), 7,37-7,43 (2H, m), 7,15 (1H, d, J = 9,2 Hz), 7,09 (2H, brs), 6,59 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,73-4,93 (3H, m), 3,92 (3H, s), 1,37 (6H, d, J = 6,0 Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 628,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
244		chất rắn màu trắng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,87 (1H, s), 8,50 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,37 (1H, d, J = 9,2 Hz), 8,26 (1H, s), 7,85-7,95 (3H, m), 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, J = 4,8 Hz), 3,90-4,00 (8H, m), 1,30-1,35 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 656,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
245		bột màu trắng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,85 (1H, s), 8,49 (1H, d, J = 5,2 Hz), 8,41 (1H, d, J = 2,4 Hz), 8,32 (2H, s), 8,21 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,96 (1H, s), 7,80 (1H, dd, J = 8,8, 2,4 Hz), 7,53 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,03 (2H, brs), 6,54 (1H, d, J = 5,2 Hz), 4,40-4,45 (2H, m), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,73-3,75 (2H, m), 3,35 (3H, s); LCMS: 97,4%, MS (ESI): m/z 581,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

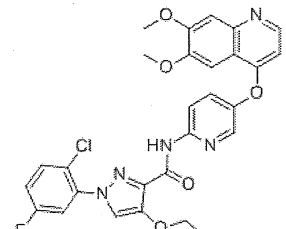
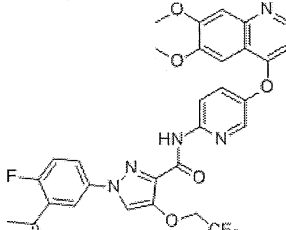
246		pale-chất rắn màu vàng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (1H, brs), 8,67 (1H, s), 8,46-8,55 (2H, m), 7,98 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,48 (1H, s), 7,38-7,45 (2H, m), 7,16 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,78 (2H, brs), 6,59 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,82-4,94 (3H, m), 3,92 (3H, s), 1,37 (6H, d, $J = 6,4$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 628,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
247		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,77 (1H, brs), 9,06 (1H, s), 9,02 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,30 (1H, s), 8,05 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,94-4,00 (8H, m), 1,30-1,40 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,40-0,43 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 629,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
248		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,07 (1H, br), 8,75 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,78 (2H, br), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,90 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,80-4,05 (6H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 583,1,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
249		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,96 (1H, brs), 8,65 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,33 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,76 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,74 (2H, s), 6,57 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,01 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,85-3,98 (6H, m), 1,25-1,43 (1H, m), 0,55-0,73 (2H, m), 0,35-0,49 (2H, m); LCMS: 95,2%, MS (ESI): m/z 555,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
250		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,61 (1H, s), 8,70-8,80 (2H, m), 8,68 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,30 (1H, s), 8,23 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 8,16 (1H, s), 7,74 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 7,69 (1H, s), 7,52 (1H, dd, $J = 11,2, 2,4$ Hz), 7,24 (1H, d, $J = 8,4$ Hz), 6,67 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,60 (1H, t, $J = 5,2$ Hz), 4,67 (2H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,16 (2H, q, $J = 7,2$ Hz), 4,05 (3H, s), 1,43 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 636,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
251		bột màu trắng; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 9,91 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,51 (1H, s), 8,40-8,45 (1H, m), 8,39-8,43 (1H, m), 8,36 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 6,8$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,58 (1H, s), 4,20-4,25 (2H, m), 3,95 (6H, s), 3,70-3,75 (2H, m), 3,33 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 581,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
252		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,73 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,50-8,60 (2H, m), 7,99 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,49 (1H, s), 7,35-7,48 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 6,78 (2H, brs), 6,60 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,88 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 622,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

253		bột màu vàng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,75 (1H, s), 8,54 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,43 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,77 (1H, s), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,79 (2H, brs), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,85-4,94 (3H, m), 3,94 (3H, s), 1,38 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 611,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
254		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,39 (1H, brs), 8,86 (2H, s), 8,68 (1H, s), 8,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$, Hz), 7,91 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,44 (1H, s), 7,18 (1H, t, $J = 74,0$, Hz), 7,11 (2H, brs), 6,65 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,97 (3H, s), 3,96 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 573,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
255		chất rắn màu trắng; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,03 (1H, s), 9,20 (1H, s), 8,67 (1H, s), 8,58 (1H, d, $J = 4,0$ Hz), 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,30-8,38 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J = 7,2$ Hz), 7,55-7,65 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,00 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,95 (6H, s), 1,35-1,40 (1H, m), 0,60-0,65 (2H, m), 0,40-0,45 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 539,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
256		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,83 (1H, brs), 8,47 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,38-8,43 (1H, m), 8,32 (2H, s), 8,19 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,02 (1H, s), 7,75-7,83 (1H, m), 7,51 (1H, s), 7,40 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,53 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 5,06 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 4,80-4,91 (1H, m), 3,92 (3H, s), 1,37 (6H, d, $J = 5,6$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 611,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
257		chất rắn màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,10 (1H, brs), 8,80 (2H, s), 8,53-8,60 (2H, m), 8,45 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,90 (1H, dd, $J = 9,6, 2,8$ Hz), 7,59 (1H, s), 7,45 (1H, s), 7,09 (2H, brs), 6,66 (1H, d, $J = 4,4$ Hz), 4,76-4,92 (3H, m), 3,95 (3H, s), 1,39 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 611,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
258		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,80 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,13 (1H, s), 7,85-7,90 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,49-7,53 (1H, m), 7,42 (1H, s), 7,34 (1H, dd, $J = 9,2, 2,4$ Hz), 7,20-7,28 (1H, m), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,85-4,05 (8H, m), 2,27 (3H, s), 1,30-1,40 (1H, m), 0,59-0,66 (2H, m), 0,37-0,44 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 570,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
259		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,76 (1H, brs), 8,75 (2H, s), 8,55 (1H, s), 8,53 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 7,94 (1H, t, $J = 8,8$ Hz), 7,49 (1H, s), 7,35-7,45 (2H, m), 7,17 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,09 (2H, brs), 6,60 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,88 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,93 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 622,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.

260		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,90 (1H, brs), 8,76 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40-8,44 (2H, m), 8,37 (1H, d, $J = 9,0$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,43-4,54 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 1,41 (6H, d, $J = 6,0$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 565,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
261		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,03 (1H, brs), 9,11 (1H, s), 8,87 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,40-8,50 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 6,56 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,80-4,90 (2H, m), 3,95 (6H, s), 2,50-2,70 (1H, m), 1,15-1,25 (4H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 608,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
262		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,87 (1H, brs), 8,76 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,43 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,05 (2H, brs), 6,56 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 4,10 (2H, d, $J = 6,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 2,81-2,86 (1H, m), 2,08-2,15 (2H, m), 1,90-1,98 (4H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 569,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
263		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,20 (1H, s), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,75-7,83 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,47 (1H, td, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,92-4,00 (8H, m), 1,29-1,40 (1H, m), 0,58-0,66 (2H, m), 0,37-0,45 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 612,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
264		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,86 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,10 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,71 (1H, dd, $J = 8,8, 6,4$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,24 (1H, dd, $J = 10,8, 6,4$ Hz), 6,97 (1H, td, $J = 8,4, 2,4$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,93-3,99 (8H, m), 3,90 (3H, s), 1,27-1,40 (1H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 0,37-0,45 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 608,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
265		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,92 (1H, brs), 8,77 (2H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,46 (1H, s), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8, 2,0$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,41 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,25 (2H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,75-3,60 (2H, m), 3,18-3,05 (1H, m); LCMS: 97%, MS (ESI): m/z 570,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

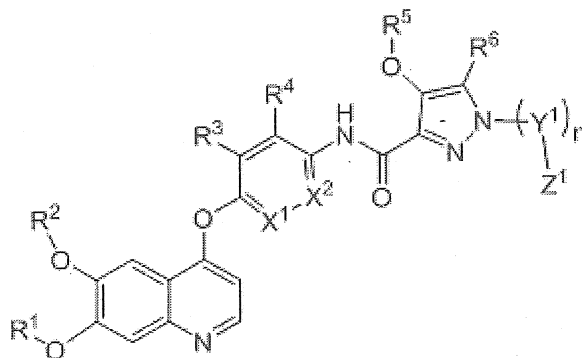
266		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,23 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,52-7,60 (2H, m), 7,42 (1H, s), 6,97-7,08 (2H, m), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,98 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,57-3,68 (4H, m), 2,63-2,72 (4H, m), 1,30-1,39 (1H, m), 0,59-0,68 (2H, m), 0,38-0,47 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 663,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
267		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,94 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 8,42 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,38 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,23 (1H, d, $J = 2,0$ Hz), 7,92-8,00 (1H, m), 7,89 (1H, dd, $J = 8,8, 2,4$ Hz), 7,59-7,69 (1H, m), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,33 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,91-4,04 (8H, m), 1,28-1,38 (1H, m), 0,57-0,69 (2H, m), 0,37-0,46 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 574,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
268		bột màu trắng nhạt; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10,08 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39-8,45 (2H, m), 8,34 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,02-8,14 (1H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8, 2,8$ Hz), 7,62-7,74 (1H, m), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,88 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 624,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
269		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,90 (1H, brs), 8,78 (2H, s), 8,46-8,54 (2H, m), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,35 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,42 (1H, s), 7,06 (2H, brs), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,75 (2H, t, $J = 7,2$ Hz), 4,48 (2H, t, $J = 6,0$ Hz), 4,34 (2H, d, $J = 6,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,44-3,58 (1H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 571,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$, 593,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
270		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,74 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,40 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 8,07 (1H, s), 7,88 (1H, dd, $J = 9,2, 2,8$ Hz), 7,54 (1H, s), 7,46 (1H, dd, $J = 8,8, 6,0$ Hz), 7,42 (1H, s), 7,38 (1H, dd, $J = 10,4, 2,4$ Hz), 7,22 (1H, td, $J = 8,0, 2,4$ Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,89-4,04 (8H, m), 2,80-2,94 (1H, m), 1,81-1,94 (2H, m), 1,69-1,79 (2H, m), 1,48-1,61 (4H, m), 1,27-1,39 (1H, m), 0,57-0,67 (2H, m), 0,36-0,44 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 624,1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
271		bột màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,89 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,37 (1H, s), 8,32 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,76-7,92 (3H, m), 7,54 (1H, s), 7,49 (1H, td, $J = 8,4, 2,8$ Hz), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 618,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

272		bột màu trắng; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,85 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,41 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,36 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 8,18 (1H, s), 7,85-7,94 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,39-7,44 (3H, m), 7,18 - 7,26 (2H, m), 7,11 (2H, d, $J = 7,6$ Hz), 6,97 (1H, dd, $J = 9,6$, 2,0 Hz), 6,56 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 3,87-3,99 (8H, m), 1,20-1,28 (1H, m), 0,54-0,60 (2H, m) 0,33-0,39 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 670,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
273		bột màu trắng; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,56 (1H, brs), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,35-8,45 (2H, m), 7,89 (1H, d, $J = 6,4$ Hz), 7,69 (1H, dd, $J = 8,4$, 4,0 Hz), 7,51-7,60 (2H, m), 7,42 (1H, s), 7,35 (1H, t, $J = 8,0$ Hz), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 6,53 (1H, s), 4,15-4,35 (2H, m), 3,95 (6H, s), 1,79 (3H, s), 1,32-1,43 (1H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 0,40-0,51 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 620,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
274		bột màu trắng; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,66 (1H, brs), 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,32 - 8,44 (3H, m), 7,89 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,75-7,80 (1H, m), 7,52-7,63 (3H, m), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 3,83 - 4,09 (8H, m), 2,21 (3H, s), 1,31-1,39 (1H, m), 0,58-0,69 (2H, m), 0,36-0,49 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 620,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
275		bột màu trắng; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,64 (1H, s), 8,50 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,39 (1H, d, $J = 2,4$ Hz), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,87 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,4 Hz), 7,70-7,76 (1H, m), 7,52-7,59 (2H, m), 7,33 - 7,49 (6H, m), 7,13-7,19 (2H, m), 6,55 (1H, d, $J = 5,6$ Hz), 3,95 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,71 (2H, d, $J = 7,2$ Hz), 1,03-1,10 (1H, m), 0,47-0,53 (2H, m), 0,23-0,30 (2H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 654,1 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
276		bột màu hồng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,17 (1H, brs), 8,49 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,10 (1H, s), 8,00 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,64-7,74 (1H, m), 7,50-7,56 (2H, m), 7,41-7,51 (1H, m), 7,41 (1H, s), 7,29-7,34 (1H, m), 7,18-7,23 (1H, m), 6,48 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,12 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 3,95 (6H, s), 2,67 (2H, t, $J = 5,6$ Hz), 2,20-2,29 (9H, m); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 626,0 $[\text{M} + \text{Na}]^+$.
277		chất rắn màu vàng nhạt; ^1H -NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 9,51 (1H, brs), 8,45-8,50 (2H, m), 7,98 (1H, d, $J = 13,2$ Hz), 7,51-7,58 (2H, m), 7,43-7,51 (2H, m), 7,41 (1H, s), 7,31 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,20 (1H, t, $J = 8,4$ Hz), 6,47 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,37 (2H, q, $J = 6,8$ Hz), 3,95 (6H, s), 2,28 (3H, s), 1,44 (3H, t, $J = 6,8$ Hz); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 561,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
278		bột màu trắng; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10,35 (1H, brs), 8,79 (1H, s), 8,52 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, d, $J = 2,8$ Hz), 8,30-8,40 (2H, m), 7,97-8,05 (1H, m), 7,88 (1H, dd, $J = 8,8$, 2,8 Hz), 7,66 (1H, t, $J = 9,2$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,58 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 4,83 (2H, q, $J = 8,8$ Hz), 3,96 (3H, s), 3,95 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 617,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

279		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 8,50 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 8,39-8,48 (2H, m), 8,33 (1H, d, $J = 8,8$ Hz), 7,84-7,92 (2H, m), 7,77-7,83 (1H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,41 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,86 (2H, q, $J = 8,4$ Hz), 3,95 (6H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 617,9 $[\text{M} + \text{H}]^+$.
280		chất rắn màu trắng; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6, 400 MHz): δ 10,23 (1H, brs), 8,86 (1H, s), 8,51 (1H, d, $J = 5,2$ Hz), 8,44 (1H, s), 8,26-8,38 (3H, m), 7,89 (1H, d, $J = 9,2$ Hz), 7,62 (1H, t, $J = 9,6$ Hz), 7,55 (1H, s), 7,42 (1H, s), 6,57 (1H, d, $J = 4,8$ Hz), 4,85 (2H, q, $J = 8,0$ Hz), 3,95 (6H, s), 2,67 (3H, s); LCMS: 100%, MS (ESI): m/z 626,0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất quinolin có hoạt tính ức chế họ thụ thể TAM tyrosin kinaza (Axl, Mer và Tyro3) và Met tyrosin kinaza và có công thức (I):



(I)

trong đó:

X¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH và N;

X² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH và N;

Y¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH₂, CH(CH₃)CH₂, C(CH₃)₂, C(CH₃)₂CH₂ và CH₂CH₂;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

R¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ haloalkyl;

R² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl và C₁-C₃ haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

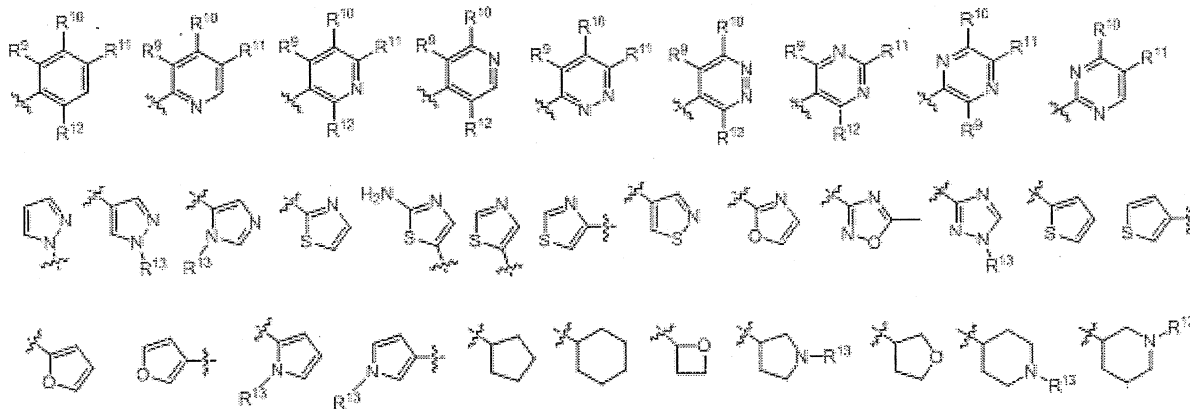
R³ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ Cl hoặc F, C₁-C₃ alkyl, nhóm này tùy ý được thế, và NHCH(CH₃)CH₃;

R⁴ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ Cl hoặc F, NHCH(CH₃)₂, -CH₂OH, C₁-C₃ alkyl, nhóm này tùy ý được thế, alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy, và -CF₃;

R⁵ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl, dị vòng hoặc O-(C₁-C₆ alkyl); C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, N,N-đimetyletan-amino, N,N-đimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C1-C6 alkyl, $C(O)R^7$, $C(O)NHR^7$, $C(O)OR^7$, CN, $C(O)R^8$, $C(O)OR^8$, $N(R^7)_2$, OR^8 , OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 và cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm A dưới đây, và các cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm A

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁-C₆ alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C1-C3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C₁-C₆ alkyl, C1-C6 xycloalkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl; C₁-C₆ alkenyl, dị vòng, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N-dimetyletan-amino, F, Cl, NO_2 , NH_2 , CN, aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{10} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, halogen, ví dụ F, Cl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)R^7$, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , $CH_2NR^7R^{13}$, CH_2OH , $C(O)NR^7R^{13}$, NO_2 , và CN, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^{11} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , $NH_2-(CH_2)_m$ aryl, $-(CH_2)_m$ heteroaryl, $-NH(C_1-C_6$ alkyl), và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, COMe, $CONH_2$, và các nhóm này tùy ý được thế;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là methyl, methylxyclopropyl, N,N-đimetyletan-amino, N,N-đimetylpropan-1-amino hoặc iso-propyl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^9 không phải là methyl hoặc Cl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc methylxyclopropyl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F,

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là metyl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là metyl, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là isopropyl hoặc methylcyclopropyl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là metyl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là Cl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là Cl, R^4 là hydro, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^5 không phải là isopropyl hoặc methylcyclopropyl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là Cl, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^9 không phải là N,N-dimetyletan-amino;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^{10} là hydro, R^{11} là F, và R^{12} là hydro, thì R^9 không phải là metyl, Cl, benzyloxy, hoặc hydroxyl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là metoxy;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{10} không phải là NO_2 ;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là metoxy;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{10} không phải là NO_2 ;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là metyl, R^{10} là hydro, R^{11} là F và R^{12} là hydro, thì R^4 không phải là metoxy hoặc metyl;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là metoxy và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là metoxy và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là N, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là hydro, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^1 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể

hiện trong nhóm A, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là NO_2 hoặc NH_2 .

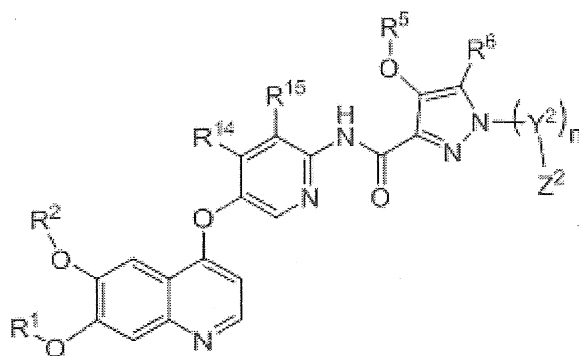
trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, R^9 là hydro, R^{10} là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì Z^1 không phải là 3-pyridin như được thể hiện trong nhóm A;

trong đó, khi n bằng 0, X^1 là CH, X^2 là CH, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^3 là F, R^4 là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro và Z^1 là pyrazol như được thể hiện trong nhóm A, thì R^{13} không phải là metyl;

và muối được dụng của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó một trong số các nhóm X_1 và X_2 là N và nhóm còn lại không phải là N, tốt hơn nếu X_2 là N và X_1 là CH.

3. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1 và 2, trong đó hợp chất này có công thức (II):



(II)

trong đó:

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

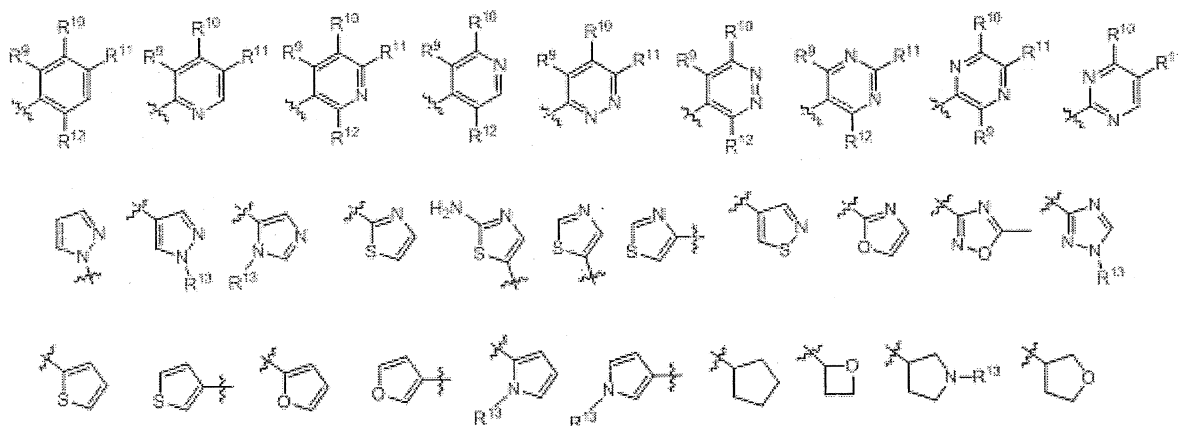
R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl và $\text{C}_1\text{-C}_3$ haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc O -(C_1 - C_6 alkyl); C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -đimetyletan-amino, N,N -đimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, $C(O)R^7$, $C(O)NHR^7$, CN , $C(O)R^8$, $N(R^7)_2$, OR^8 và cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm B dưới đây, và cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm B

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 alkenyl, dị vòng, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N -đimetyletan-amino, F , Cl , NO_2 , NH_2 , CN , aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{10} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, halogen, ví dụ F, Cl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)R^7$, $CH_2NR^7R^{13}$, CH_2OH , $C(O)NR^7R^{13}$, NO_2 và CN, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^{11} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO_2 , NH_2 , NH_2 -(CH_2) $_m$ aryl, -(CH_2) $_m$ heteroaryl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, COMe, $CONH_2$, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^{14} và R^{15} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ F, Cl, và methyl, nhóm này tùy ý được thế;

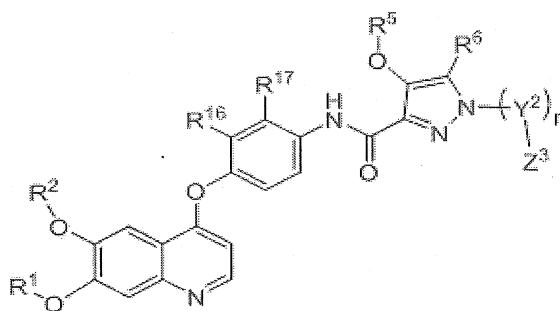
trong đó, khi n bằng 0, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^{14} là hydro, R^{15} là hydro, R^5 là ethyl, R^6 là hydro, Z^2 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm B, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{10} không phải là NO_2 ;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^{14} là hydro, R^{15} là hydro, R^5 là ethyl, R^6 là hydro, Z^2 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm B, R^9 là hydro, R^{10} là metoxy và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là methyl, R^2 là methyl, R^{14} là hydro, R^{15} là hydro, R^5 là ethyl, R^6 là hydro, Z^2 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 - R^{12} như được thể hiện trong nhóm B, R^9 là hydro, R^{10} là hydro và R^{12} là hydro, thì R^{11} không phải là NO_2 hoặc NH_2 ;

và muối được dụng của nó.

4. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (III):



(III)

trong đó:

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

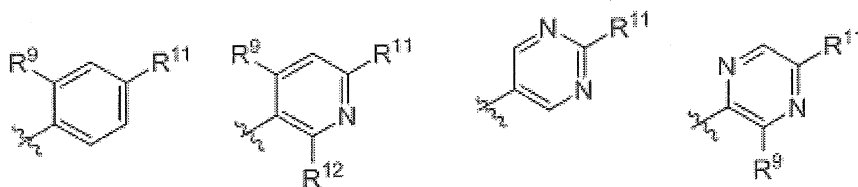
R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc O -(C_1 - C_6 alkyl); C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -dimetyletan-amino, N,N -dimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm C dưới đây, và cấu trúc này tùy ý được thế;



Nhóm C

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 xycloalkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 alkenyl, dị vòng, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$, N,N -dimetyletan-amino, F , Cl , NO_2 , NH_2 , CN , aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{11} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $C(CH_3)_2(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, CH_2OH , alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , halogen, ví dụ F , Cl , CN , NO_2 , NH_2 , NH_2 -(CH_2) $_m$ aryl, $-(CH_2)_m$ heteroaryl, $-NH(C_1$ - C_6 alkyl), và OR^8 , và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{12} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F , C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl; C_1 - C_6 xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R^{13} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1 - C_6 alkyl, $COMe$, $CONH_2$, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^{16} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ F , Cl , và metyl;

R^{17} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ F , Cl , $NHCH(CH_3)_2$, CF_3 , $-CH_2OH$, alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, và metyl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro, và R^{11} là F, thì R^5 không phải là metyl, metylxyclopropyl, N,N-đimetyletan-amino, N,N-đimetylpropan-1-amino hoặc i-propyl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^{11} là F, thì R^9 không phải là metyl hoặc Cl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro và R^{11} là F, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là metyl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là metyl, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro, và R^{11} là F, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là metyl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là Cl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là hydro, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là Cl, R^{17} là hydro, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là hydro, và R^{11} là F, thì R^5 không phải là iso-propyl hoặc metylxyclopropyl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là Cl, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là F;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^{11} là F, thì R^9 không phải là N,N-đimetyletan-amino;

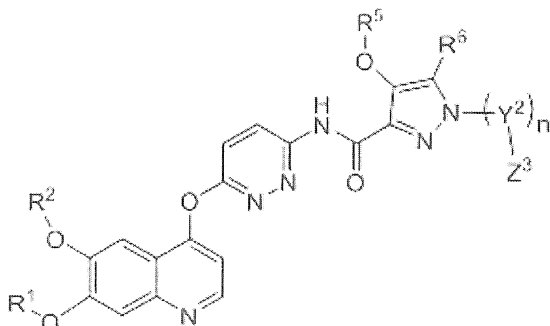
trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, và R^9 là metyl, thì R^{11} không phải là metoxy;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, Z^3 là phenyl chứa các phần tử thế R^9 và R^{11} như được thể hiện trong nhóm C, R^9 là metyl, và R^{11} là F, thì R^{17} không phải là metoxy hoặc metyl;

trong đó, khi n bằng 0, R^1 là metyl, R^2 là metyl, R^{16} là F, R^{17} là hydro, R^5 là etyl, R^6 là hydro, R^9 là hydro, R^{11} là hydro và R^{12} là hydro, thì Z^3 không phải là 3-pyridin như được thể hiện trong nhóm C;

và muối được dụng của nó.

5. Hợp chất theo điểm 1, trong đó hợp chất này có công thức (IV):



(IV)

trong đó:

Y^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH_2 và CH_2CH_2 ;

n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

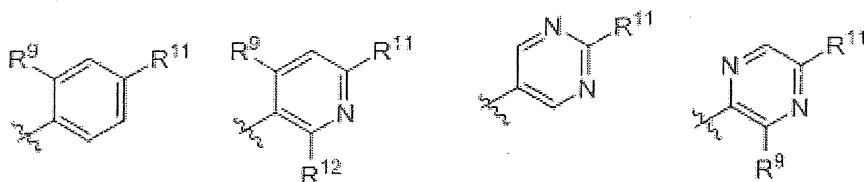
R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_3 haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl và C_1-C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc $O-(C_1-C_6$ alkyl); C_1-C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -dimetyletan-amino, N,N -dimetylpropan-1-amino;

R^6 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và CH_3 ;

Z^3 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm C dưới đây, và cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm C

R^7 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C_1-C_6 alkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^8 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , và phenyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^9 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 xycloalkyl, C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 xycloalkyl; C_1-C_6 alkenyl, dị vòng, C_1-C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $C(O)OR^7$, $CH_2C(O)OR^7$, $C(O)R^7$, $-(CH_2)_mNR^7R^{13}$, $-(CH_2)_mOR^7$, OR^8 , alkoxy, cụ thể là C_1-C_3 alkoxy, ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF_3 , aryloxy, cụ thể là phenoxy, $C(CH_3)_2OH$, $C(CH_3)(OH)CH_2OH$,

N,N-đimetyletan-amino, F, Cl, NO₂, NH₂, CN, aryl, cụ thể là benzyl hoặc phenyl, benzyl hydroxyl và pyrrolidinyl, các nhóm này tùy ý được thế, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

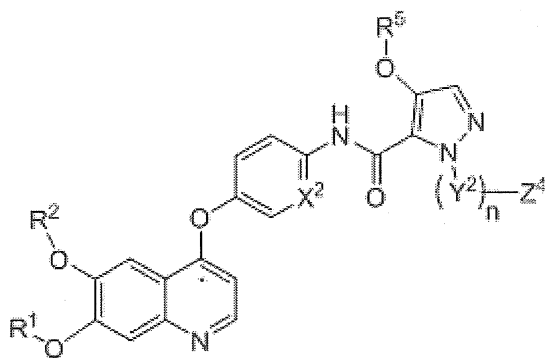
R¹¹ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₃ haloalkyl, ví dụ CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂CF₃, C(O)OR⁷, C(CH₃)₂(CH₂)_mNR⁷R¹³, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, CH₂OH, alkoxy, cụ thể là C₁-C₃ alkoxy; ví dụ metoxy, haloalkoxy, ví dụ OCF₃, halogen, ví dụ F, Cl, CN, NO₂, NH₂, NH₂-(CH₂)_m aryl, -(CH₂)_m heteroaryl, -NH(C₁-C₆ alkyl), và OR⁸, và các nhóm này tùy ý được thế; m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R¹² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, cụ thể là Cl hoặc F, C₁-C₆ alkyl, C₁-C₆ alkyl được thế bằng C₁-C₆ xycloalkyl; C₁-C₆ xycloalkyl, heteroxycloalkyl các nhóm này tùy ý được thế, -(CH₂)_mNR⁷R¹³, m là số nguyên độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0, 1, 2, và 3;

R¹³ độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro và C₁-C₆ alkyl, COMe, CONH₂, và các nhóm này tùy ý được thế;

và muối được dụng của nó.

6. Hợp chất có hoạt tính ức chế họ thụ thể TAM tyrosin kinaza (Axl, Mer và Tyro3) và Met tyrosin kinaza và có công thức (V):



(V)

trong đó:

X² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CF và N;

Y² độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ CH₂ và CH₂CH₂;

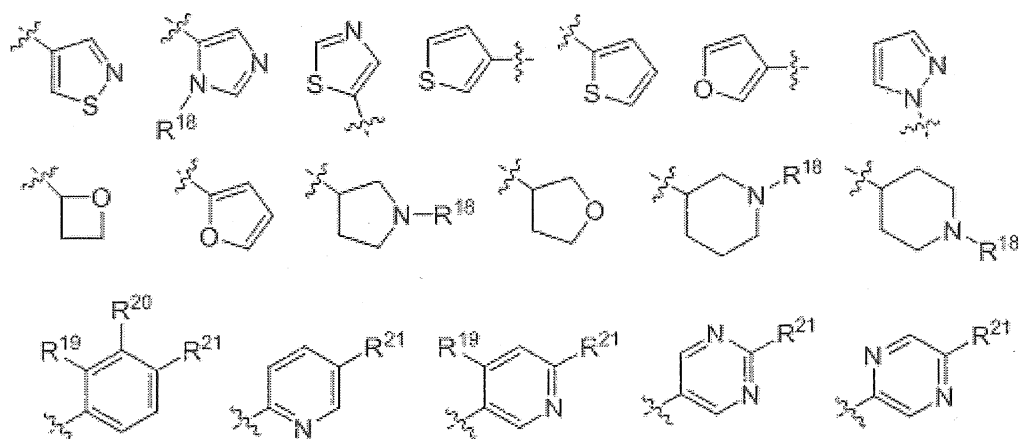
n độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ 0 và 1;

R^1 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl;

R^2 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl và C_1 - C_3 haloalkyl, và các nhóm này tùy ý được thế;

R^5 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm C_1 - C_6 alkyl, C_1 - C_6 alkyl được thế bằng C_1 - C_6 xycloalkyl, dị vòng hoặc O -(C_1 - C_6 alkyl); C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , N,N -đimetyletan-amino, N,N -đimetylpropan-1-amino;

Z^4 độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, hydroxyl, C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là metyl, etyl, $-N(C_1-C_6 \text{ alkyl})_2$, cụ thể là $N(CH_3)_2$, alkoxy, cụ thể là C_1 - C_3 alkoxy and haloalkoxy, ví dụ OCH_3 , OCH_2F , $OCHF_2$, OCF_3 và cấu trúc bất kỳ được chọn từ nhóm D dưới đây, và cấu trúc này tùy ý được thế:



Nhóm D

R^{18} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là metyl và etyl;

R^{19} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là metyl, và C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 ;

R^{20} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là metyl và $CH_2N(CH_3)_2$;

R^{21} độc lập ở mỗi lần xuất hiện được chọn từ nhóm bao gồm hydro, halogen, ví dụ Cl hoặc F; C_1 - C_6 alkyl, cụ thể là metyl, $CH(CH_3)_2$, $C(CH_3)_3$, C_1 - C_3 haloalkyl, ví dụ CH_2F , CHF_2 , CF_3 , CH_2CF_3 , $NR^{18}R^{19}$, cụ thể là NH_2 , và CN;

và muối dược dụng của nó.

7. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 1, cùng với ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc tá dược dược dụng.

8. Dược phẩm theo điểm 7, trong đó dược phẩm này còn chứa hoạt chất chống ung thư khác, tốt hơn nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng, tốt hơn nữa nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch, ví dụ erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib, và pazopanib.

9. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm 6, cùng với ít nhất một chất mang, tá dược và/hoặc tá dược dược dụng.

10. Dược phẩm theo điểm 9, trong đó dược phẩm này còn chứa hoạt chất chống ung thư khác, tốt hơn nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng, tốt hơn nữa nếu hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì hoặc hoạt chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch, ví dụ erlotinib, afatinib, cetuximab, panitumumab, lenvatinib, motesanib, regorafenib, và pazopanib.

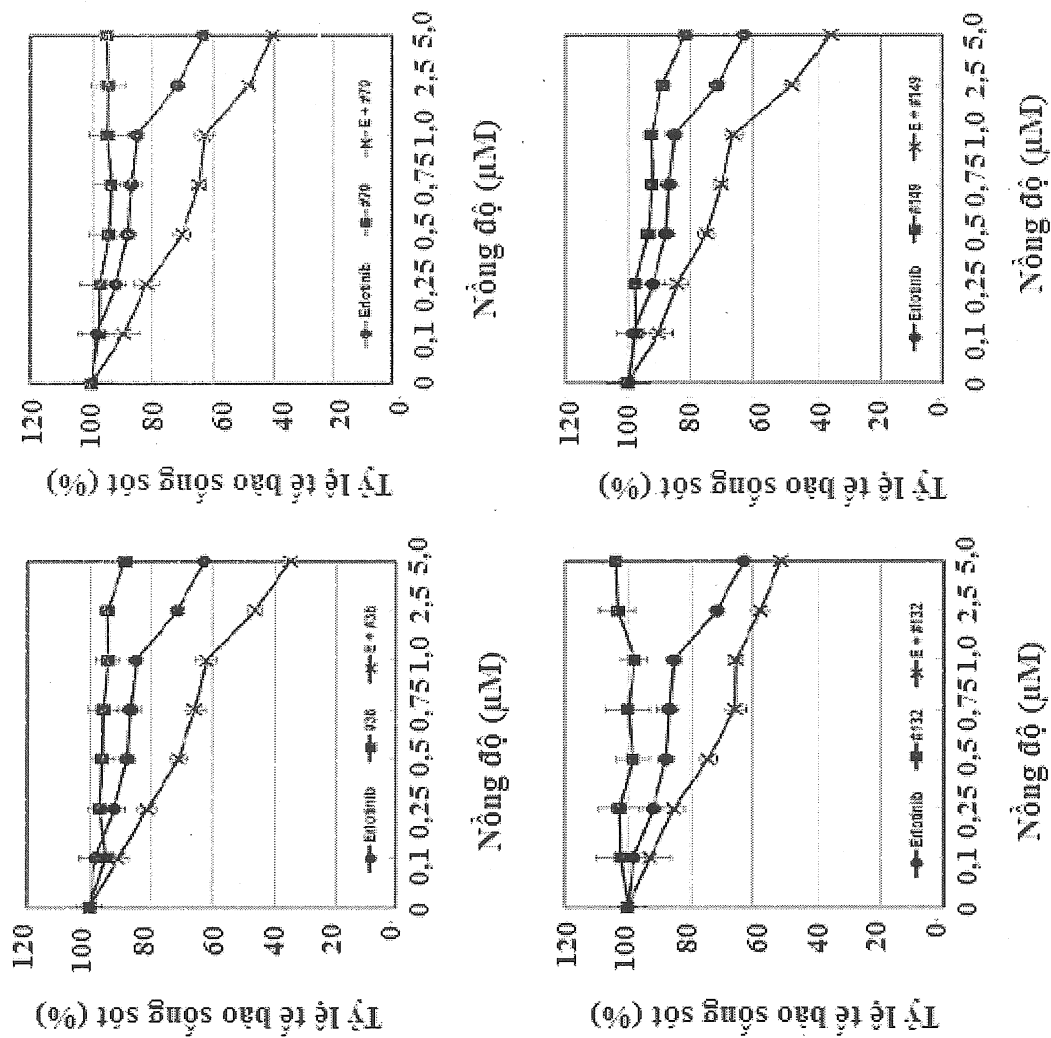


Fig.1
Hoạt tính ức chế hiệp đồng đồng tế bào kháng erlotinib của chế phẩm kết hợp bao gồm hợp chất theo sáng chế và erlotinib

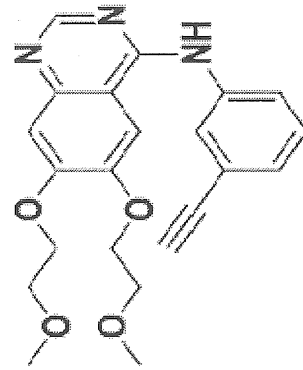


Fig.2
Công thức cấu tạo của erlotinib