(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) **1-0030627**

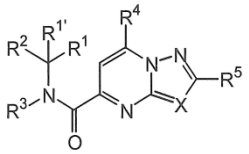
(51)[8] **C07D 487/04**; C07D 519/00; A61K 31/437; A61P 31/16

(13) **B**

(21) 1-2017-04294 (22) 27/04/2016
(86) PCT/EP2016/059392 27/04/2016 (87) WO 2016/174079 03/11/2016
(30) 62/153,753 28/04/2015 US; 62/204,390 12/08/2015 US
(45) 25/01/2022 406 (43) 25/01/2018 358A
(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)
Eastgate Village, Eastgate Little Island, Co Cork, Ireland
(72) LANÇOIS, David, Francis, Alain (FR); GUILLEMONT, Jérôme, Émile, Georges (FR); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (FR); ROYMANS, Dirk, André, Emmy (BE); ROGOVOY, Boris (US); BICHKO, Vadim (US); LARDEAU, Delphine, Yvonne, Raymonde (FR); MICHAUT, Antoine, Benjamin (FR); KOUL, Anil (IN).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT PYRAZOLO- VÀ TRIAZOLO-PYRIMIDIN CÓ HOẠT TÍNH KHÁNG VIRUT HỢP BÀO HÔ HẤP (RSV), DƯỢC PHẨM CHỨA HỢP CHẤT NÀY VÀ QUY TRÌNH BÀO CHẾ DƯỢC PHẨM NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolo - và triazolo-pyrimidin được thế có công thức (I) có hoạt tính kháng virut, cụ thể, có hoạt tính ức chế sự sao chép của virut hợp bào hô hấp (RSV). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và hợp chất để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm virut hợp bào hô hấp.



(I)

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất pyrazolo- và triazolo-pyrimidin được thế có hoạt tính kháng virut, cụ thể, có hoạt tính ức chế sự sao chép của virut hợp bào hô hấp (RSV). Sáng chế còn đề cập đến dược phẩm chứa các hợp chất này và các hợp chất này để sử dụng trong điều trị sự lây nhiễm virut hợp bào hô hấp.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

RSV hoặc virut hợp bào hô hấp ở người là virut ARN lớn, một thành viên của họ Paramyxoviridae, họ phụ pneumoviridae cùng với virut RSV ở bò. RSV ở người chịu trách nhiệm cho một loạt các bệnh đường hô hấp ở người trong mọi độ tuổi trên toàn thế giới. Nó là nguyên nhân chính gây ra căn bệnh đường hô hấp dưới ở trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ. Hơn một nửa số trẻ sơ sinh bị nhiễm RSV trong những năm đầu đời, và hầu như toàn bộ trẻ sơ sinh đều bị nhiễm RSV trong hai năm đầu đời. Sự lây nhiễm ở trẻ em có thể gây ra sự tổn thương phổi dai dẳng trong nhiều năm và có thể góp phần gây ra bệnh phổi mạn tính ở giai đoạn sau (tình trạng thở khò khè, hen mạn tính). Trẻ em ở độ tuổi lớn hơn và người trưởng thành thường mắc cảm lạnh thông thường (trầm trọng) khi lây nhiễm RSV. Ở người cao tuổi, độ mẫn cảm lại tăng, và RSV có liên quan đến nhiều cơn bộc phát viêm phổi ở người cao tuổi dẫn đến tỷ lệ tử vong cao.

Sự lây nhiễm virut từ nhóm phụ nhất định không bảo vệ chống lại sự lây nhiễm sau đó với thể phân lập RSV từ nhóm phụ như vậy vào mùa đông sau. Sự tái lây nhiễm với RSV do đó trở nên phổ biến, mặc dù chỉ tồn tại hai týp phụ là A và B.

Hiện nay, chỉ có ba dược chất đã được phê chuẩn để sử dụng chống lại sự lây nhiễm RSV. Dược chất thứ nhất là ribavirin, một chất tương tự nucleosit có tác dụng điều trị bằng sol khí đối với sự lây nhiễm RSV nghiêm trọng ở trẻ nhập viện. Đường dùng sol khí, độc tính (nguy cơ quái thai), giá thành và hiệu quả không ổn định là các yếu tố làm giới hạn việc dùng dược chất này. Hai dược chất khác, RespiGam® (RSV-IG) và Synagis® (palivizumab), là các chất kích thích miễn dịch kháng thể đa dòng và

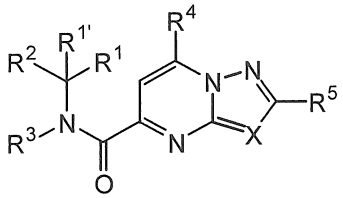
đơn dòng, được dự định sử dụng nhằm mục đích phòng ngừa. Cả hai dược chất này đều rất đắt tiền, và cần phải dùng ngoài đường tiêu hóa.

Do đó, cần có dược chất chống lại sự sao chép RSV một cách hiệu quả, không có độc tính và dễ sử dụng. Được đặc biệt ưu tiên là các dược chất chống lại sự sao chép RSV có thể được sử dụng qua đường miệng.

Hợp chất thể hiện hoạt tính kháng RSV được bộc lộ trong WO-2005/042530.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

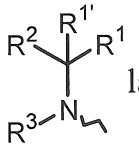
Vì các lý do nêu trên, mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I):

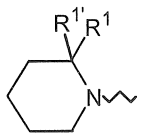

(I)

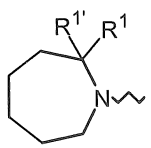
bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

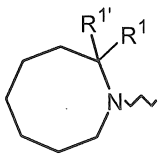
X là N hoặc CR^6 trong đó R^6 là hydro, halo hoặc C_{1-4}alkyl;

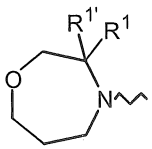
R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là C_{1-4}alkyl;

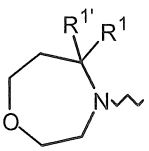
hoặc gốc  là gốc có công thức :

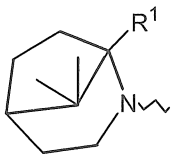

(a-1)


(a-2)

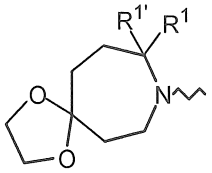

(a-3)


(a-4)

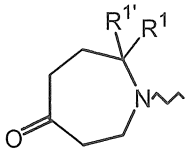

(a-5)



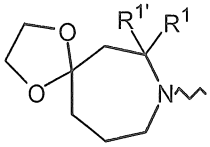
(a-6)



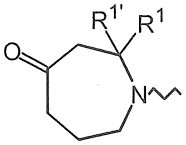
(a-7)



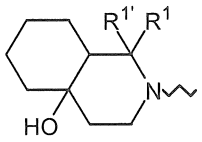
(a-8)



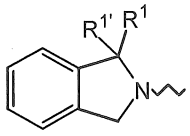
(a-9)



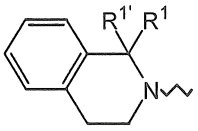
(a-10)



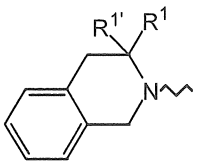
(a-11)



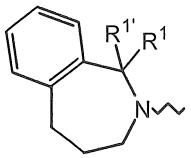
(a-12)



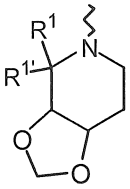
(a-13)



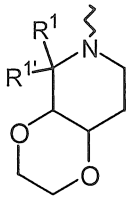
(a-14)



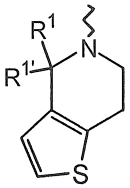
(a-15)



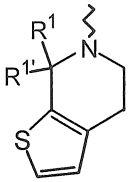
(a-16)



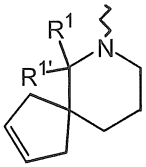
(a-17)



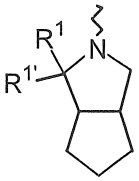
(a-18)



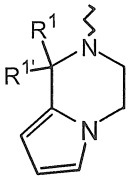
(a-19)



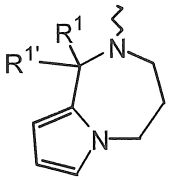
(a-20)



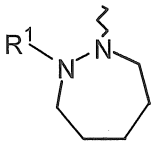
(a-21)



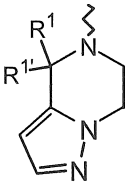
(a-22)



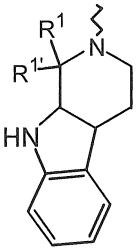
(a-23)



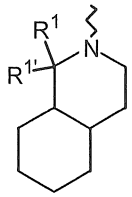
(a-24)



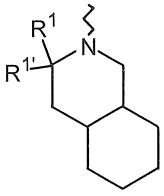
(a-25)



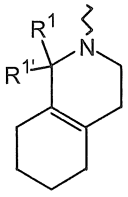
(a-26)



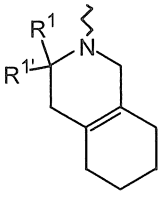
(a-27)



(a-28)



(a-29)



(a-30)

trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra

xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-30) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl; oxetanyl tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; Heteroaryl[1]; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy; hoặc

NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl;

R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl;

Vòng đôi;

naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl;

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, dị vòng, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl

được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

polyhaloC_{1-4}alkyl;

polyhaloC_{1-4}alkyloxy;

xyano;

nitro;

$B(OH)_2$;

hydroxycacbonyl;

CO-NHOH;

$CO\text{-}NR^9R^{10}$;

$CO\text{-}NH\text{-}NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10};

NH-CO-R^{11};

NH-CO-O-R^{11};

NH-CO-NH-R^{11};

NH-CS-NH-R^{11};

NH-C=(N-CN)-NH-R^{11};

aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl;

dị vòng; và

spiro[3,3]heptanyl tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

trong đó

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng hydroxycacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, và dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl[1] là imidazolyl hoặc pyrazolyl; trong đó mỗi Heteroaryl[1] tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo, hydroxyC_{1-4}alkyl, polyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

Vòng đôi là 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, chromanyl hoặc 2,3-dihydrobenzofuranyl; trong đó mỗi Vòng đôi tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo và hydroxycacbonyl;

với điều kiện là [7-etyl-2-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon và [7-etyl-2-(2-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon không được bao gồm;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Như được sử dụng trong các định nghĩa trên đây:

- halo là thuật ngữ chung cho flo, clo, brom và iot;

- C_{1-2}alkyl là gốc hydrocacbon no có từ 1 đến 2 nguyên tử cacbon như metyl và etyl;

- C_{1-4}alkyl là gốc hydrocacbon no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon như, ví dụ, metyl, etyl, propyl, butyl, 1-metyletyl, 2-metylpropyl và các gốc tương tự;

- C_{1-6}alkyl được dự định bao gồm C_{1-4}alkyl và các chất đồng đẳng cao hơn của nó có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, như, ví dụ, 2 metylbutyl, pentyl, hexyl và các nhóm tương tự;

- C_{3-6}alkenyl là gốc hydrocacbon chưa no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, như propenyl, butenyl, pentenyl hoặc hexenyl;

- C_{3-6}alkynyl là gốc hydrocacbon chưa no mạch thẳng và mạch nhánh có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, như propynyl, butynyl, pentynyl hoặc hexynyl;

- C_{3-6}xycloalkyl là thuật ngữ chung cho xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, và xyclohexyl;

- C_{3-6}xycloalkenyl là thuật ngữ chung cho xyclopropenyl, xyclobutenyl, xyclopentenyl, và xyclohexenyl;

- polyhaloC_{1-4}alkyl được định nghĩa là C_{1-4}alkyl được thế bằng nhiều halo, cụ thể C_{1-4}alkyl (như được định nghĩa trên đây) được thế bằng 2 đến 6 nguyên tử halogen như diflometyl, triflometyl, trifloetyl, và các gốc tương tự.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ "hợp chất theo sáng chế" như được sử dụng trong bản mô tả này, được dự định bao gồm hợp chất có công thức (I), và muối và solvat của nó.

Như được sử dụng trong bản mô tả này, công thức hóa học bất kỳ với các liên kết chỉ được thể hiện dưới dạng đường liền nét và không dưới dạng liên kết hình nêm liền hoặc hình nêm đứt đoạn, hoặc theo cách khác được biểu thị là có cấu hình cụ thể (ví dụ R, S) xung quanh một hoặc nhiều nguyên tử, dự định bao gồm mỗi chất đồng phân lập thể có thể có, hoặc hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể.

Trước và sau đây, thuật ngữ "hợp chất có công thức (I)" và "hợp chất trung gian để tổng hợp công thức (I)" được dự định bao gồm chất đồng phân lập thể của nó và các dạng tautome của nó.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể", "dạng đồng phân lập thể" hoặc "dạng đồng phân hóa học lập thể" trước đây hoặc sau đây trong bản mô tả này được sử dụng thay thế lẫn nhau.

Sáng chế bao gồm tất cả các chất đồng phân lập thể của hợp chất theo sáng chế dưới dạng chất đồng phân lập thể tinh khiết hoặc dưới dạng hỗn hợp của hai hoặc nhiều chất đồng phân lập thể. Các chất đồng phân đối ảnh là chất đồng phân lập thể mà là các ảnh qua gương không chồng khít của nhau. Hỗn hợp theo tỷ lệ 1:1 của cặp chất đồng phân đối ảnh là raxemat hoặc hỗn hợp raxemic. Chất đồng phân không đối quang (hoặc các chất đồng phân không đối quang) là chất đồng phân lập thể mà không phải là các chất đồng phân đối ảnh, tức là chúng không liên quan dưới dạng các ảnh qua gương. Nếu hợp chất chứa liên kết đôi, thì phần tử thế có thể ở dạng cấu hình E hoặc Z. Phần tử thế trên các gốc no (một phần) dạng vòng hóa trị hai có thể có cấu hình cis hoặc trans; ví dụ nếu hợp chất chứa nhóm xycloakkyl được thế hai lần, thì phần tử thế có thể có cấu hình cis hoặc trans.

Thuật ngữ "chất đồng phân lập thể" cũng bao gồm rotame bất kỳ, còn được gọi là chất đồng phân cấu hình, mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành.

Do đó, sáng chế bao gồm các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans, rotame, và hỗn hợp của nó, miễn là được cho phép về mặt hóa học.

Nghĩa của tất cả các thuật ngữ này, tức là các chất đồng phân đối ảnh, chất đồng phân không đối quang, raxemat, chất đồng phân E, chất đồng phân Z, chất đồng phân cis, chất đồng phân trans và hỗn hợp của nó là đã biết với người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này.

Cấu hình tuyệt đối được chỉ rõ theo hệ Cahn-Ingold-Prelog. Cấu hình ở nguyên tử không đối xứng được chỉ rõ là R hoặc S. Chất đồng phân lập thể phân giải được, mà cấu hình tuyệt đối của nó không được biết có thể được ký hiệu bởi (+) hoặc ( ) tùy thuộc vào hướng trong đó chúng quay ánh sáng phân cực phẳng. Chẳng hạn, các chất đồng phân đối ảnh phân giải được, mà cấu hình tuyệt đối của nó không được biết có thể được ký hiệu bởi (+) hoặc (-) tùy thuộc vào hướng trong đó chúng quay ánh sáng phân cực phẳng.

Khi chất đồng phân lập thể cụ thể được xác định, điều này có nghĩa là chất đồng phân lập thể này gần như không có, tức là kết hợp với ít hơn 50%, tốt hơn là ít hơn 20%, tốt hơn nữa là ít hơn 10%, thậm chí tốt hơn nữa là ít hơn 5%, cụ thể ít hơn 2% và tốt

nhất là ít hơn 1%, chất đồng phân lập thể khác. Do đó, khi hợp chất có công thức (I) chẳng hạn được chỉ rõ là (R), điều này có nghĩa là hợp chất này gần như không có chất đồng phân (S); khi hợp chất có công thức (I) chẳng hạn được chỉ rõ là E, điều này có nghĩa là hợp chất này gần như không có chất đồng phân Z; khi hợp chất có công thức (I) chẳng hạn được chỉ rõ là cis, điều này có nghĩa là hợp chất này gần như không có chất đồng phân trans.

Một số hợp chất có công thức (I) cũng có thể tồn tại ở dạng tautome của chúng. Các dạng này, tới một chừng mực mà chúng có thể tồn tại, mặc dù không được nêu rõ ràng trong công thức (I) trên đây, đều được dự định bao gồm trong phạm vi của sáng chế.

Do đó, một hợp chất riêng lẻ có thể tồn tại ở cả dạng đồng phân lập thể và dạng tautome.

Muối cộng axit dược dụng như được đề cập trên đây được dự định bao gồm muối cộng axit không độc có hoạt tính trị liệu mà hợp chất có công thức (I) có thể tạo thành. Các muối cộng axit dược dụng này có thể thu được một cách thuận tiện bằng cách xử lý dạng bazơ bằng axit thích hợp như vậy. Axit thích hợp bao gồm, ví dụ, axit vô cơ như axit hydrohalic, ví dụ axit clohydric hoặc axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit phosphoric và các axit tương tự; hoặc axit hữu cơ như, ví dụ, axit axetic, axit propanoic, axit hydroxyaxetic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic (tức là etandioic), axit malonic, axit sucxinic (tức là axit butan-dioic), axit maleic, axit fumaric, axit malic, axit tartric, axit xitric, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit benzensulfonic, axit p toluensulfonic, axit xyclamic, axit salixylic, axit p aminosalixylic, axit pamoic và các axit tương tự.

Ngược lại, các dạng muối đã nêu có thể được biến đổi bằng cách xử lý bằng bazơ thích hợp thành dạng bazơ tự do.

Hợp chất có công thức (I) có thể tồn tại ở cả dạng solvat hóa và không được solvat hóa. Thuật ngữ ‘solvat’ được sử dụng ở đây để mô tả sự kết hợp phân tử bao gồm hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi dược dụng, ví dụ nước hoặc etanol. Thuật ngữ ‘hydrat’ được sử dụng khi dung môi này là nước.

Để tránh nghi ngờ, hợp chất có công thức (I) có thể chứa các nguyên tử đã nêu ở dạng bất kỳ trong số các dạng đồng vị tự nhiên hoặc không tự nhiên của chúng. Theo khía cạnh này, các phương án theo sáng chế mà có thể đề cập bao gồm các phương án trong đó (a) hợp chất có công thức (I) không được làm giàu hoặc đánh dấu bằng đồng vị đối với nguyên tử bất kỳ của hợp chất; và (b) hợp chất có công thức (I) được làm giàu hoặc đánh dấu bằng đồng vị đối với một hoặc nhiều nguyên tử của hợp chất. Hợp chất có công thức (I) được làm giàu hoặc đánh dấu bằng đồng vị (đối với một hoặc nhiều nguyên tử của hợp chất) với một hoặc nhiều chất đồng vị ổn định bao gồm, ví dụ, hợp chất có công thức (I) được làm giàu hoặc đánh dấu bằng đồng vị bằng một hoặc nhiều nguyên tử như đơteri, ^{13}C, ^{14}C, ^{14}N, ^{15}O hoặc các nguyên tử tương tự. Hợp chất cụ thể có công thức (I) được làm giàu bằng đồng vị là hợp chất có công thức (I) trong đó R^6 là đơteri.

Theo phương án thứ nhất, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó,

trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc

NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl;

R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl;

naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl;

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ

C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy;

polyhaloC_{1-4}alkyl;

xyano;

nitro;

$B(OH)_2$;

hydroxycacbonyl;

CO-NHOH;

$CO\text{-}NR^9R^{10}$;

$CO\text{-}NH\text{-}NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10};

$NH\text{-}CO\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CO\text{-}O\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}C{=}(N\text{-}CN)\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và

dị vòng;

trong đó:

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; $SO_2\text{-}R^{12}$; và C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, hoặc xinolinyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế

bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Dị vòng là tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, hoặc 2,5-dioxopyrolidinyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

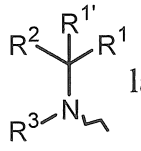
với điều kiện là [7-etyl-2-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon và [7-etyl-2-(2-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon không được bao gồm;

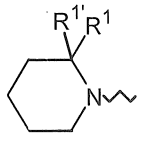
hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

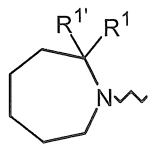
Theo phương án thứ hai, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

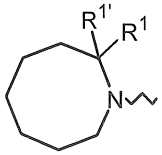
X là N hoặc CR^6 trong đó R^6 là hydro hoặc halo;

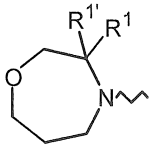
R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là CH_3;

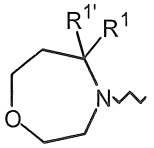
hoặc gốc  là gốc có công thức :

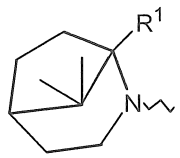

(a-1)

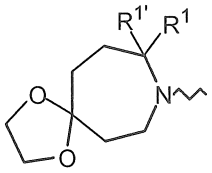

(a-2)

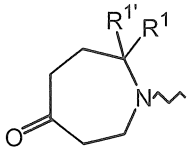

(a-3)

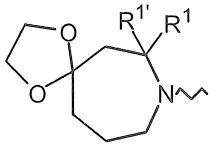

(a-4)

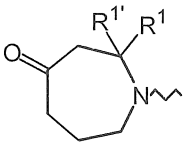

(a-5)

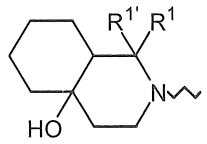

(a-6)

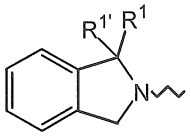

(a-7)

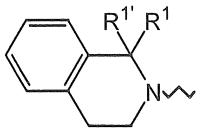

(a-8)

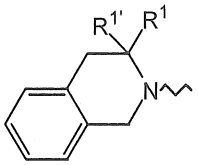

(a-9)

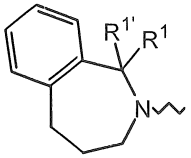

(a-10)


(a-11)


(a-12)


(a-13)


(a-14)


(a-15)

trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc

NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl;

R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl;

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy;

xyano;

$B(OH)_2$;

hydroxycacbonyl;

CO-NHOH;

$CO\text{-}NR^9R^{10}$;

$CO\text{-}NH\text{-}NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10};

$NH\text{-}CO\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CO\text{-}O\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}C{=}(N\text{-}CN)\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và

Dị vòng;

trong đó:

mỗi R^9 và R^{10} mỗi độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; $SO_2\text{-}R^{12}$; và C_{1-6}alkyl được thế bằng C_{3-6}xycloalkyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, hoặc C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl là thienyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl;

trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro và halogen;

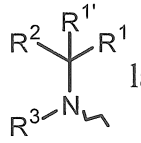
với điều kiện là [7-etyl-2-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon và [7-etyl-2-(2-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon không được bao gồm;

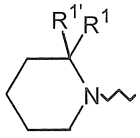
hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

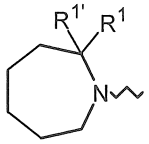
Theo phương án thứ ba, sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I), bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

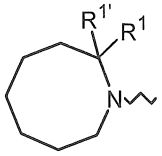
X là N hoặc CR^6 trong đó R^6 là hydro, halo hoặc C_{1-4}alkyl;

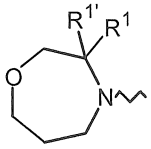
R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là C_{1-4}alkyl;

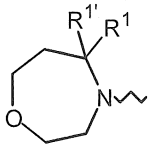
hoặc gốc  là gốc có công thức :

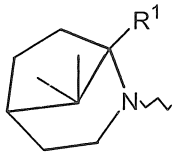

(a-1)

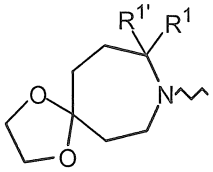

(a-2)

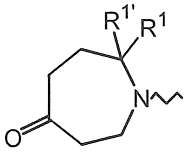

(a-3)

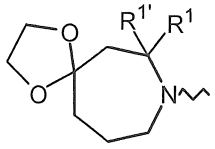

(a-4)

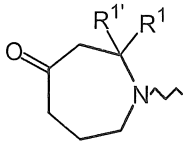

(a-5)

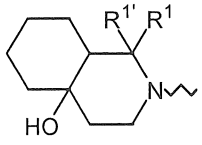

(a-6)

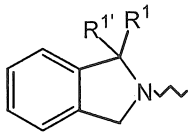

(a-7)

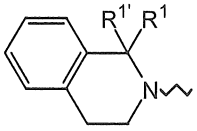

(a-8)

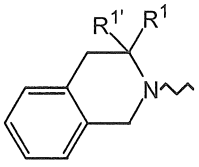

(a-9)

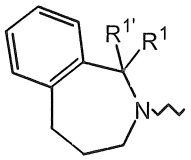

(a-10)


(a-11)


(a-12)


(a-13)


(a-14)


(a-15)

trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc

NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl;

R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl;

naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl;

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ

C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy;

polyhaloC_{1-4}alkyl;

xyano;

nitro;

$B(OH)_2$;

hydroxycacbonyl;

CO-NHOH;

CO-NR^9R^{10};

CO-NH-NR^9R^{10};

NR^9R^{10};

NH-CO-R^{11};

NH-CO-O-R^{11};

NH-CO-NH-R^{11};

NH-CS-NH-R^{11};

NH-C=(N-CN)-NH-R^{11};

aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và

dị vòng;

trong đó

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl

tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

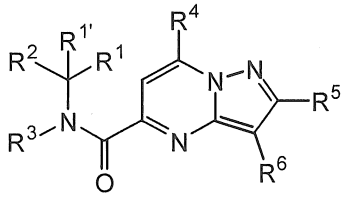
Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

với điều kiện là [7-etyl-2-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon và [7-etyl-2-(2-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon không được bao gồm;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Nhóm hợp chất thứ nhất là hợp chất có công thức (I-a)



(I-a)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

R^6 là hydro, halo hoặc C_{1-4}alkyl;

R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là C_{1-4}alkyl;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl; hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl; Heteroaryl; naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl; phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy; halo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkynyl; C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkenyl; C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{1-6}alkyloxy; polyhaloC_{1-4}alkyl; xyano; nitro; $B(OH)_2$; hydroxycacbonyl; CO-NHOH; CO-NR^9R^{10}; CO-NH-NR^9R^{10}; NR^9R^{10}; NH-CO-R^{11}; NH-CO-O-R^{11}; NH-CO-NH-R^{11}; NH-CS-NH-R^{11}; NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}; aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và dị vòng;

trong đó:

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

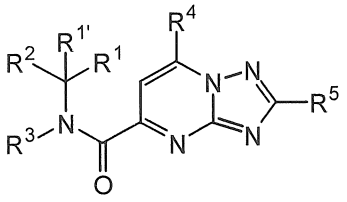
Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxo-pyrolidinyl hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Nhóm hợp chất thứ hai là hợp chất có công thức (I-b)



(I-b)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là C_{1-4}alkyl;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl; hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl; Heteroaryl; naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl; phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy; halo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và

aminocacbonyl; C_{3-6}alkynyl; C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkenyl; C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{1-6}alkyloxy; polyhaloC_{1-4}alkyl; xyano; nitro; $B(OH)_2$; hydroxycacbonyl; CO-NHOH; CO-NR^9R^{10}; CO-NH-NR^9R^{10}; NR^9R^{10}; NH-CO-R^{11}; NH-CO-O-R^{11}; NH-CO-NH-R^{11}; NH-CS-NH-R^{11}; NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}; aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và dị vòng;

trong đó:

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

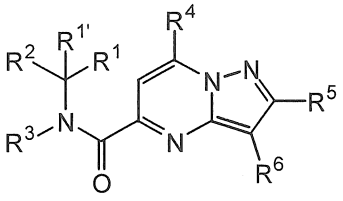
Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxo-pyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

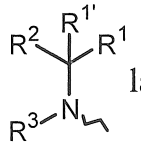
Nhóm hợp chất thứ ba là hợp chất có công thức (I-c)

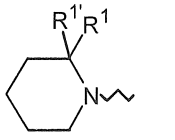


(I-c)

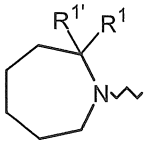
bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

R^6 là hydro, halo hoặc C_{1-4}alkyl;

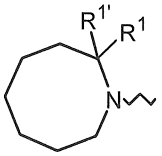
gốc  là gốc có công thức :



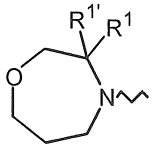
(a-1)



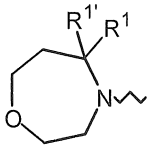
(a-2)



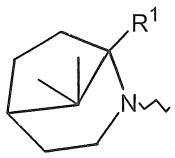
(a-3)



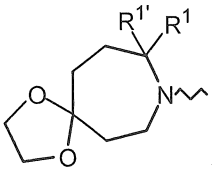
(a-4)



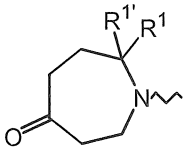
(a-5)



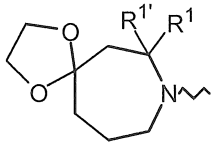
(a-6)



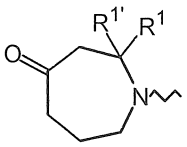
(a-7)



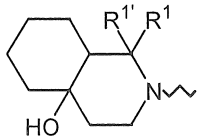
(a-8)



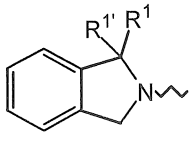
(a-9)



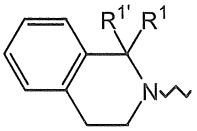
(a-10)



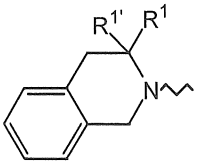
(a-11)



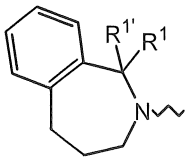
(a-12)



(a-13)



(a-14)



(a-15)

trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra

xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl; hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl; Heteroaryl; naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl; phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy; halo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkynyl; C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkenyl; C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{1-6}alkyloxy; polyhaloC_{1-4}alkyl; xyano; nitro; $B(OH)_2$; hydroxycacbonyl; CO-NHOH; CO-NR^9R^{10}; CO-NH-NR^9R^{10}; NR^9R^{10}; NH-CO-R^{11}; NH-CO-O-R^{11}; NH-CO-NH-R^{11}; NH-CS-NH-R^{11}; NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}; aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và dị vòng;

trong đó

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy,

xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

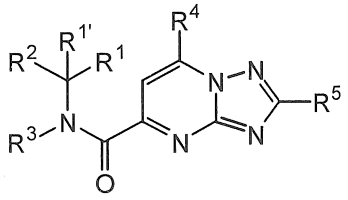
Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxo-pyrolidinyl hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

với điều kiện là [7-etyl-2-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon và [7-etyl-2-(2-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon không được bao gồm;

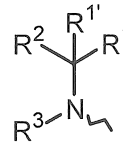
hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

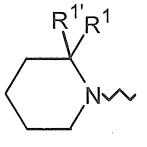
Nhóm hợp chất thứ tư là hợp chất có công thức (I-d)

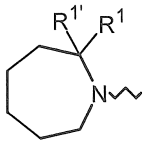


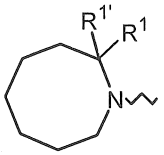
(I-d)

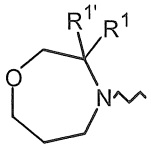
bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

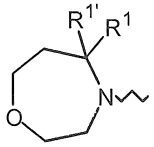
gốc  là gốc có công thức :

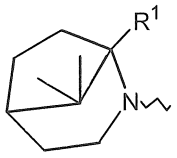

(a-1)

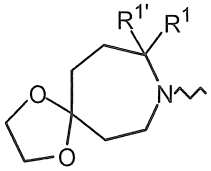

(a-2)

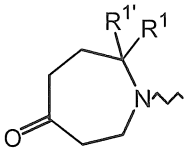

(a-3)

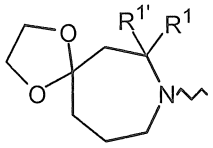

(a-4)

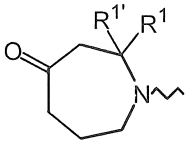

(a-5)

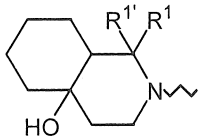

(a-6)

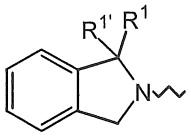

(a-7)

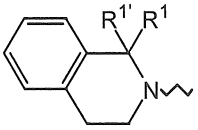

(a-8)

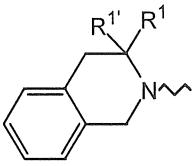

(a-9)

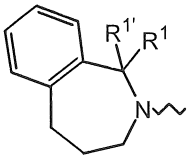

(a-10)


(a-11)


(a-12)


(a-13)


(a-14)


(a-15)

trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl; hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl; Heteroaryl; naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl; phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy; halo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy,

hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkynyl; C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkenyl; C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{1-6}alkyloxy; polyhaloC_{1-4}alkyl; xyano; nitro; $B(OH)_2$; hydroxycacbonyl; CO-NHOH; CO-NR^9R^{10}; CO-NH-NR^9R^{10}; NR^9R^{10}; NH-CO-R^{11}; NH-CO-O-R^{11}; NH-CO-NH-R^{11}; NH-CS-NH-R^{11}; NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}; aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và dị vòng;

trong đó

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và C_{1-6}alkyl được thế bằng hydroxy, hydroxycacbonyl, C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

Heteroaryl is thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxo-pyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được

thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

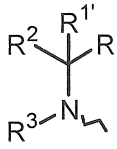
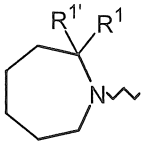
Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Nhóm hợp chất thứ năm là hợp chất có công thức (I),

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

X là CR^6 trong đó R^6 là hydro;

gốc  là gốc có công thức: 

(a-2)

trong đó R^1 là CH_3, và $R^{1'}$ là hydro;

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy;

R^5 là naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl; hoặc

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, hydroxycacbonyl,

aminocacbonyl, dị vòng, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ

C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

polyhaloC_{1-4}alkyl;

polyhaloC_{1-4}alkyloxy; hoặc

dị vòng;

trong đó

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl,

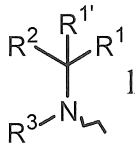
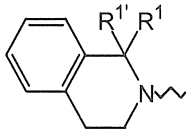
C_{3-6}xycloalkyl, halo, hydroxyC_{1-4}alkyl, polyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Nhóm hợp chất thứ sáu là hợp chất có công thức (I),

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

X is CR^6 trong đó R^6 là hydro;

gốc  là gốc có công thức : 

(a-13)

trong đó R^1 là CH_3, và $R^{1'}$ là hydro;

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy; hoặc

NR^7R^8 trong đó R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, dị vòng, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc

lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ

C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

polyhaloC_{1-4}alkyl; hoặc

polyhaloC_{1-4}alkyloxy;

Dị vòng;

trong đó:

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl,

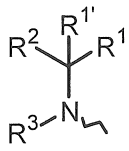
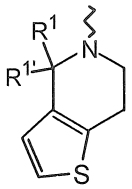
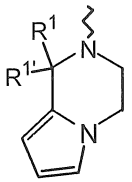
C_{3-6}xycloalkyl, halo, hydroxyC_{1-4}alkyl, polyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Nhóm hợp chất thứ bảy là hợp chất có công thức (I),

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

X là CR^6 trong đó R^6 là hydro;

gốc  là gốc có công thức :  or 

(a-18) (a-22)

trong đó R^1 là CH_3, và $R^{1'}$ là hydro;

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy;

R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, dị vòng, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ

C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

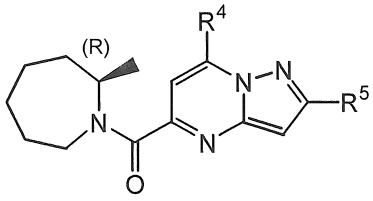
C_{1-6}alkyloxy tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

polyhaloC_{1-4}alkyl; hoặc

polyhaloC_{1-4}alkyloxy;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Nhóm hợp chất thứ tám là hợp chất có công thức (I-e)



(I-e)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai

phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy

R^5 là naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl ; hoặc

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hydroxy, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, dị vòng, C_{3-6}xycloalkyl, C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}alkenyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ

C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkynyl;

C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

C_{3-6}xycloalkenyl;

C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

polyhaloC_{1-4}alkyl;

polyhaloC_{1-4}alkyloxy; hoặc

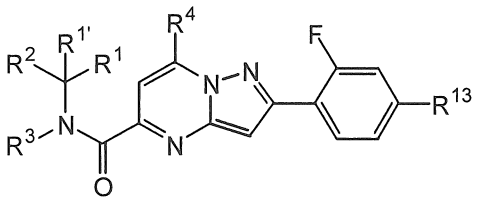
Dị vòng;

trong đó:

Dị vòng là azetidinyl, pyrolidinyl, pyrazolyl or pyridinyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo, hydroxyC_{1-4}alkyl, polyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

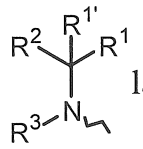
hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

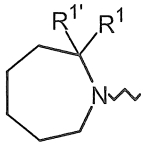
Nhóm hợp chất thứ chín là hợp chất có công thức (I-f)



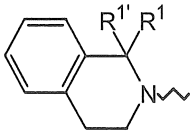
(I-f)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

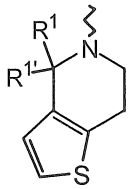
gốc  là gốc có công thức:



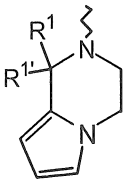
(a-2),



(a-13),



(a-18), or



(a-22)

trong đó R^1 là CH_3, và $R^{1'}$ là hydro;

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy

R^{13} là C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl; hoặc

Dị vòng;

trong đó:

Dị vòng là azetidinyl, pyrolidinyl, pyrazolyl or pyridinyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo, hydroxyC_{1-4}alkyl, polyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

Hợp chất có công thức (I) được quan tâm là hợp chất có công thức (I) trong đó một hoặc nhiều giới hạn sau được áp dụng:

a) X là N; hoặc

b) X là CR^6 trong đó R^6 là hydro hoặc halo; hoặc

c) R^1 là CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc

d) R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; hoặc

e) R^3 là CH_3 hoặc CH_2CH_3; hoặc

f) R^4 là C_{1-6}alkyl cụ thể là etyl; hoặc

g) R^4 là C_{3-6}xycloalkyl cụ thể là xyclopropyl; hoặc

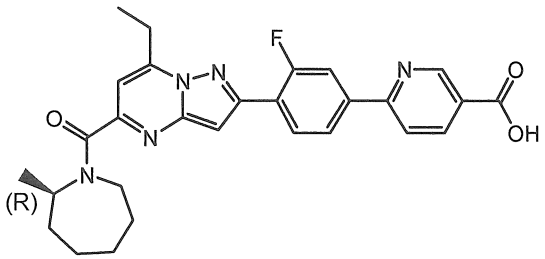
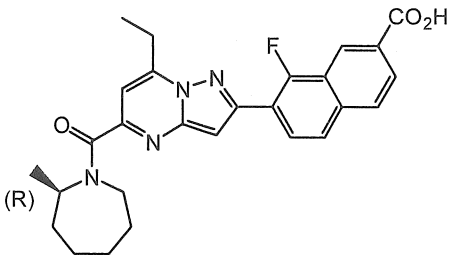
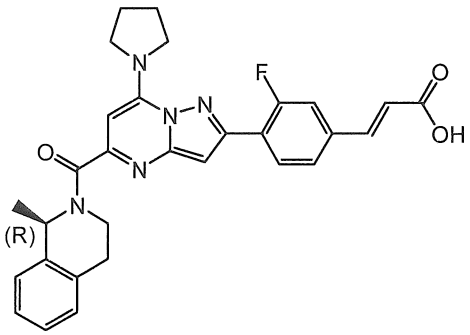
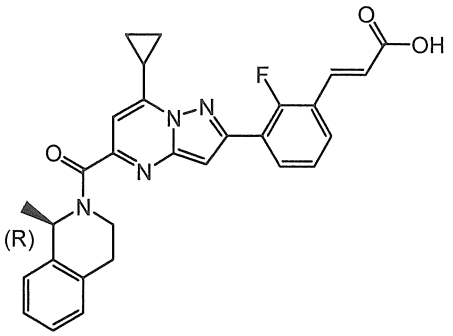
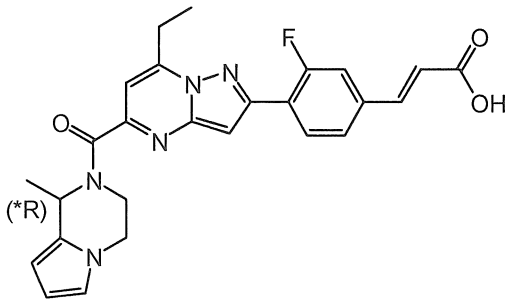
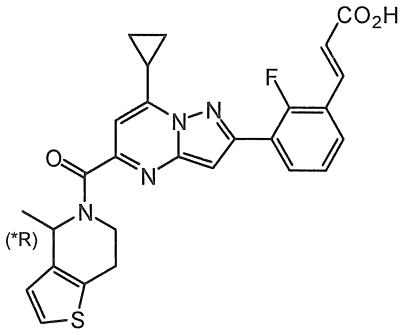
h) R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydroxy; halo; C_{1-6}alkyl; C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; C_{3-6}alkynyl; C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{3-6}xycloalkenyl; C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl; C_{1-6}alkyloxy; polyhaloC_{1-4}alkyl; xyano; nitro; $B(OH)_2$; hydroxycacbonyl; CO-NHOH; CO-NR^9R^{10}; CO-NH-NR^9R^{10}; NR^9R^{10}; NH-CO-R^{11}; NH-CO-O-R^{11}; NH-CO-NH-R^{11}; NH-CS-NH-R^{11}; NH-C=(N-CN)-NH-R^{11}; aminosulfonyl; mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl; và dị vòng; hoặc

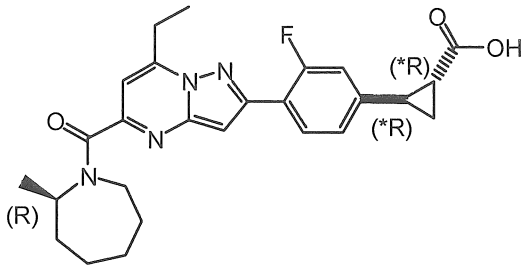
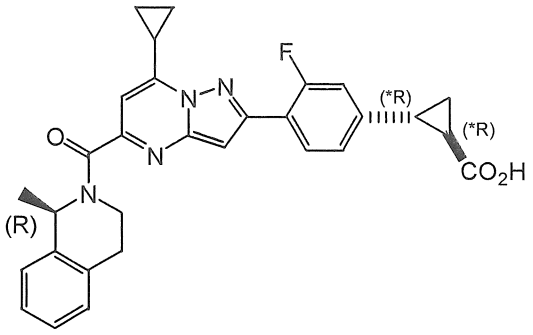
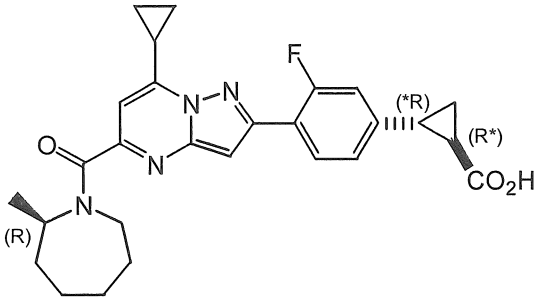
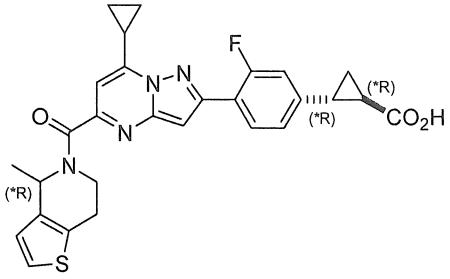
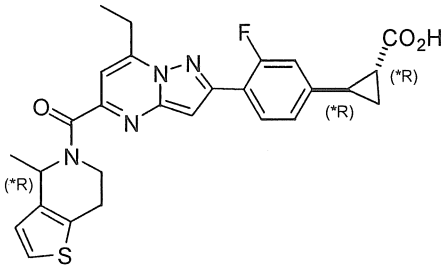
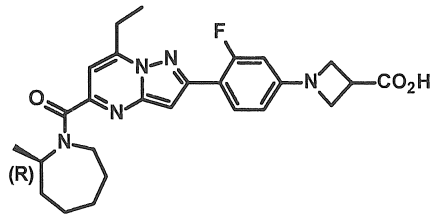
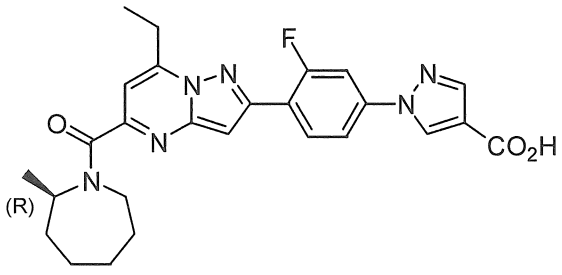
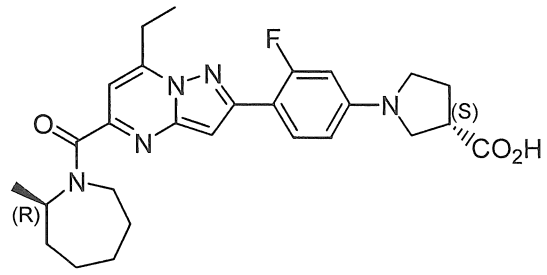
i) R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; hoặc

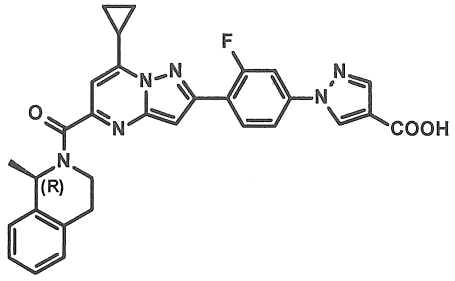
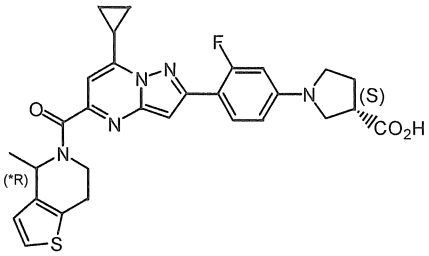
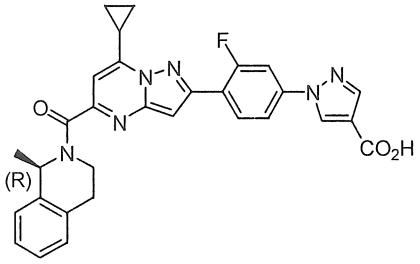
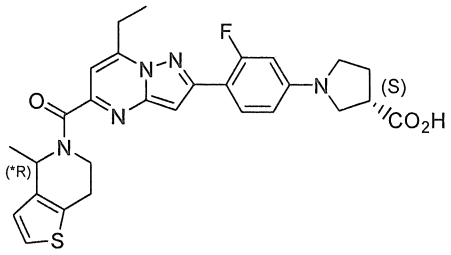
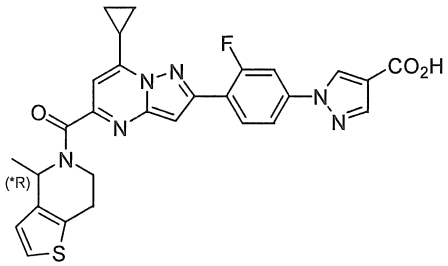
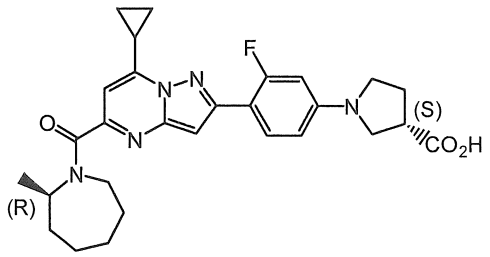
j) R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hoặc C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl; và

k) R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo, hoặc C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng hydroxycacbonyl.

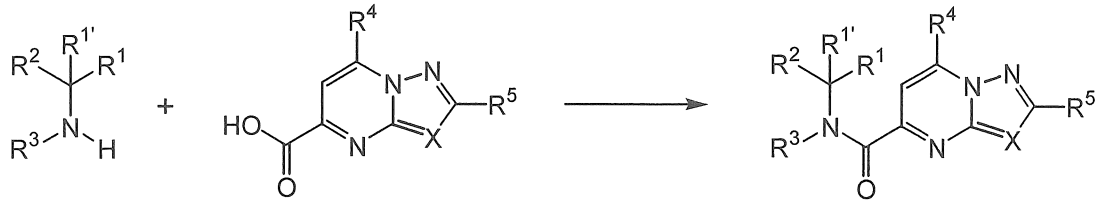
Các ví dụ cụ thể của hợp chất có công thức (I) là :

	
Hợp chất (F15)	Hợp chất (F36)
	
Hợp chất (M16)	Hợp chất (M27)
	
Hợp chất (M44)	Hợp chất (M46)

	
Hợp chất (O2)	Hợp chất (O5)
	
Hợp chất (O7)	Hợp chất (O20)
	
Hợp chất (O22)	Hợp chất (W1)
	
Hợp chất (W2)	Hợp chất (W7)

	
Hợp chất (W33)	Hợp chất (W37)
	
Hợp chất (W38)	Hợp chất (W43)
	
Hợp chất (W41)	Hợp chất (W51)

Hợp chất có công thức (I) thường có thể được điều chế bằng phản ứng của hợp chất trung gian có công thức (II) với hợp chất trung gian có công thức (III) trong dung môi trơ-phản ứng, như diclometan hoặc DMF, với sự có mặt của chất phản ứng thích hợp, như BOP ((benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat), và bazơ như diisopropyletylamin hoặc trietylamin.



Hợp chất trung gian (II) Hợp chất trung gian (III) 'Hợp chất (I)

Các con đường tổng hợp khác để điều chế hợp chất có công thức (I) được mô tả trong phần thử nghiệm dưới dạng các phương pháp điều chế chung và các ví dụ thực hiện riêng.

Hợp chất có công thức (I) còn có thể được điều chế bằng cách chuyển đổi các hợp chất có công thức (I) với nhau theo các phản ứng biến đổi nhóm đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Nguyên liệu và một số hợp chất trung gian là các hợp chất đã biết và có bán trên thị trường hoặc có thể được điều chế theo các quy trình phản ứng thông thường đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật này.

Hợp chất có công thức (I) như được điều chế trong các quy trình được mô tả ở phần trên có thể được tổng hợp dưới dạng hỗn hợp raxemic của các chất đồng phân đối ảnh có thể được tách ra khỏi nhau theo các quy trình phân giải đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật. Các hợp chất có công thức (I) được thu dưới dạng raxemic có thể được biến đổi thành các dạng muối đồng phân không đối quang tương ứng bằng phản ứng với các axit không đối xứng thích hợp. Các dạng muối đồng phân không đối quang sau đó được tách ra, ví dụ, bằng việc kết tinh chọn lọc hoặc phân đoạn và các chất đồng phân đối ảnh và được giải phóng từ đó bằng chất kiềm. Một cách khác để tách các dạng chất đồng phân đối ảnh của hợp chất có công thức (I) liên quan đến phương pháp sắc ký lỏng sử dụng pha tĩnh không đối xứng. Các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết cùng có thể có nguồn gốc từ các dạng đồng phân hóa học lập thể tinh khiết tương ứng của nguyên liệu thích hợp, với điều kiện là phản ứng xảy ra theo cách lập thể đặc thù. Tốt hơn là nếu chất đồng phân lập thể cụ thể được mô tả, hợp chất nêu trên sẽ được tổng hợp bằng cách phương pháp điều chế lập thể đặc thù. Các phương pháp này sẽ sử dụng thuận lợi nguyên liệu tinh khiết đồng phân đối ảnh.

Hợp chất có công thức (I) thể hiện các đặc tính kháng virut. Các bệnh lây nhiễm virut có thể được điều trị bằng cách sử dụng các hợp chất và phương pháp theo sáng chế bao gồm các bệnh lây nhiễm được gây ra bởi ortho- và paramyxovirut và cụ thể là bởi virut hợp bào hô hấp ở bò và người (RSV). Hơn nữa, nhiều hợp chất theo sáng chế còn có hoạt tính chống lại các chủng đột biến của RSV. Ngoài ra, nhiều hợp chất theo sáng chế thể hiện dữ liệu dược động học có lợi và có các đặc tính lý tưởng về độ sinh khả dụng, bao gồm thời gian bán thải chấp nhận được, các trị số AUC và trị số cực đại và không có các hiện tượng không có lợi như sự khởi đầu nhanh và sự lưu giữ mô không đủ.

Hoạt tính kháng virut in vitro chống lại RSV của các hợp chất này được thử nghiệm trong thử nghiệm được mô tả trong phần thử nghiệm của bản mô tả, và cũng có thể được chứng minh trong thử nghiệm làm giảm lượng virut. Hoạt tính kháng virut in vivo chống lại RSV của các hợp chất này có thể được chứng minh trong mô hình thử nghiệm sử dụng chuột đào hang lông dài như được mô tả trong tài liệu Wyde et al. in Antiviral Research, 38, p. 31 - 42(1998).

Ngoài ra, sáng chế còn đề xuất dược phẩm chứa ít nhất một chất mang dược dụng và lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I). Sáng chế cũng đề xuất dược phẩm chứa chất mang dược dụng, lượng cho tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), và chất chống virut khác, cụ thể là hợp chất ức chế RSV.

Để điều chế dược phẩm theo sáng chế, một lượng hữu hiệu của hợp chất cụ thể, dưới dạng muối cộng axit hoặc bazơ, là hoạt chất được kết hợp trong hỗn hợp riêng với ít nhất một chất mang dược dụng, chất mang có thể có các dạng khác nhau phụ thuộc vào dạng chế phẩm mong muốn để sử dụng. Các dược phẩm này có thể mong muốn ở dạng liều lượng đơn nhất thích hợp, tốt hơn là, để sử dụng qua đường miệng, đường trực tràng, đường dưới da hoặc tiêm ngoài đường tiêu hóa.

Ví dụ, trong việc điều chế các chế phẩm ở dạng liều uống, chất mang bất kỳ trong số các chất mang dược lỏng thông thường có thể được sử dụng, như ví dụ nước, glycol, dầu, rượu và các chất mang tương tự trong trường hợp chế phẩm lỏng qua đường miệng như hỗn dịch, sirô, cồn ngọt và dung dịch; hoặc chất mang dược rắn như tinh bột, đường, cao lanh, chất bôi trơn, chất kết dính, chất gây rã và các chất mang tương tự trong trường hợp bột, viên tròn, viên nang và viên nén. Do việc sử dụng dễ dàng của chúng, nên các

viên nén và viên nang thể hiện dạng đơn vị đơn liều uống thuận lợi nhất, trong đó trường hợp chất mang dược rắn hiển nhiên được sử dụng. Đối với chế phẩm dùng để tiêm ngoài đường tiêu hóa, chất mang dược chủ yếu sẽ bao gồm nước vô trùng, mặc dù các thành phần khác có thể được bao gồm để cải thiện độ tan của hoạt chất. Dung dịch có thể tiêm có thể được điều chế ví dụ trong trường hợp sử dụng chất mang dược chứa dung dịch nước muối, dung dịch glucoza hoặc hỗn hợp của cả hai dung dịch. Hỗn dịch có thể tiêm cũng có thể được điều chế bằng ccsh sử dụng các chất mang lỏng thích hợp, chất tạo hỗn dịch và các chất tương tự. Trong các chế phẩm thích hợp để sử dụng dưới dạng, chất mang dược có thể tùy ý chứa chất tăng cường thấm và/hoặc chất thấm ướt thích hợp, tùy ý được kết hợp với các phần nhỏ của các chất phụ gia thích hợp mà không gây ra tác dụng có hại đáng kể cho da. Các chất phụ gia nêu trên có thể được lựa chọn để thuận tiện cho việc sử dụng hoạt chất lên da và/hoặc có ích để điều chế các chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm khu trú này có thể được sử dụng theo các cách khác nhau, ví dụ, dưới dạng miếng dán qua da, bôi tại chỗ hoặc thuốc mỡ. Các muối bổ sung của hợp chất có công thức (I), do độ hòa tan trong nước tăng của nó đối với dạng bazơ tương ứng, rõ ràng là thích hợp hơn trong việc điều chế các chế phẩm chứa nước.

Đặc biệt thuận lợi để bào chế dược phẩm theo sáng chế ở dạng liều đơn vị để dễ dàng sử dụng và đồng nhất về liều lượng. "Dạng liều đơn vị" như được sử dụng ở đây dùng để chỉ dạng liều đơn vị riêng rẽ về mặt vật lý thích hợp dưới dạng liều đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng xác định trước của hoạt chất được tính toán để tạo ra tác dụng điều trị bệnh mong muốn kết hợp với chất mang dược được yêu cầu. Các ví dụ về các dạng liều đơn vị như vậy là viên nén (bao gồm các viên nén được bao hoặc khía), viên nang, viên tròn, gói nhỏ bột, viên nhện, dung dịch có thể tiêm hoặc hỗn dịch, thìa cà phê, thìa bàn và các dạng tương tự, và nhiều dạng tách riêng của chúng.

Để dùng qua đường miệng, dược phẩm theo sáng chế có thể có dạng liều rắn, ví dụ, viên nén (cả dạng có thể nuốt và có thể nhai), viên nang hoặc gelcap, được điều chế bằng các phương pháp thông thường với các tá dược và chất mang dược dụng như chất liên kết (ví dụ tinh bột ngô được hồ hóa trước, polyvinylpyrolidon, hydroxypropylmetylxeluloza và các chất tương tự), chất độn (ví dụ lactoza, xenluloza vi tinh thể, canxi phosphat và các chất tương tự), chất bôi trơn (ví dụ magie stearat, bột talc, silic dioxit và các chất tương tự), chất gây rã (ví dụ tinh bột khoai tây, natri tinh bột

glycolat và các chất tương tự), chất thấm ướt (ví dụ natri laurylsulphat) và các chất tương tự. Các viên nén như vậy cũng có thể được bọc bằng các phương pháp đã biết trong lĩnh vực kỹ thuật.

Chế phẩm lỏng để dùng qua đường miệng có thể có dạng, ví dụ dung dịch, si-rô hoặc hỗn dịch, hoặc chúng có thể được bào chế dưới dạng sản phẩm khô để trộn lẫn với nước và/hoặc chất mang lỏng thích hợp khác trước khi sử dụng. Các chế phẩm lỏng này có thể được bào chế bằng các phương pháp thông thường, tùy ý với các chất phụ gia dược dụng khác như chất tạo hỗn dịch (ví dụ si-rô sorbitol, metylxenluloza, hydroxypropylmetylxeluloza hoặc chất béo ăn được được hydro hóa), chất nhũ hóa (ví dụ lexithin hoặc keo acacia), chất mang không chứa nước (ví dụ dầu quả hạnh, este dạng dầu hoặc dầu etyl), chất làm ngọt, hương vị, chất che giấu vị và chất bảo quản (ví dụ metyl hoặc propyl p-hydroxybenzoat hoặc axit sorbic).

Chất làm ngọt dược dụng hữu ích trong dược phẩm theo sáng chế tốt hơn là chứa ít nhất một chất làm ngọt mạnh như chất làm ngọt aspartam, axesulfam kali, natri xyclamat, alitam, dihydrochalcon, monelin, steviosit sucraloza (4,1',6'-triclo-4,1',6'-trideoxygalactosucroza) hoặc, tốt hơn là, sacarin, natri hoặc canxi sacarin, và tùy ý ít nhất một chất tạo ngọt liều lớn như sorbitol, manitol, fructoza, sucroza, maltoza, isomalt, glucoza, si-rô glucoza được hydro hóa, xylitol, caramel hoặc mật ong. Chất làm ngọt mạnh được sử dụng thuận lợi ở các nồng độ thấp. Ví dụ, trong trường hợp của natri sacarin, nồng độ nêu trên có thể nằm trong khoảng từ khoảng 0,04% đến 0,1% (trọng lượng/thể tích) của chế phẩm cuối cùng. Chất tạo ngọt liều lớn có thể được sử dụng hiệu quả ở các nồng độ lớn hơn nằm trong khoảng từ khoảng 10% đến khoảng 35%, tốt hơn là từ khoảng 10% đến 15% (trọng lượng/thể tích).

Hương vị dược dụng có thể che vị các thành phần các thành phần tạo vị đắng trong các chế phẩm liều thấp tốt hơn là hương vị hoa quả như hương vị anh đào, quả mâm xôi, nho đen hoặc hương dâu tây. Hỗn hợp của hai hương vị có thể tạo ra các kết quả rất tốt. Trong các chế phẩm liều cao, hương vị dược dụng mạnh hơn có thể cần đến như Chocolate Caramel, Mint Cool, Fantasy và các dạng tương tự. Mỗi hương vị có thể có trong chế phẩm cuối cùng ở nồng độ nằm trong khoảng từ khoảng 0,05% đến 1% (trọng lượng/thể tích). Các hỗn hợp của hương vị mạnh nêu trên được sử dụng thuận lợi.

Tốt hơn là hương vị được sử dụng không trải qua sự thay đổi hoặc mất vị và/hoặc màu sắc trong các trường hợp của chế phẩm.

Hợp chất có công thức (I) có thể được bào chế để sử dụng ngoài đường tiêu hóa bằng cách tiêm, dễ dàng vào trong tĩnh mạch, trong cơ hoặc tiêm dưới da, ví dụ bằng cách tiêm liều cao hoặc truyền liên tục trong tĩnh mạch. Các chế phẩm dùng để tiêm có thể được thể hiện ở dạng liều đơn vị, ví dụ trong ống thuốc tiêm hoặc vật chứa nhiều liều, bao gồm chất bảo quản bổ sung. Chúng có thể có các dạng như hỗn dịch, dung dịch hoặc chất nhũ hóa trong các chất mang dạng dầu hoặc chứa nước, và có thể chứa các chất bào chế như chất đẳng trương, chất tạo hỗn dịch, chất ổn định và/hoặc chất phân tán. Theo cách khác, hoạt chất có thể có mặt dưới dạng bột để trộn với chất dẫn thuốc thích hợp, ví dụ nước không chứa pyrogen vô trùng, trước khi sử dụng.

Hợp chất có công thức (I) cũng có thể được bào chế trong các chế phẩm qua trực tràng như thuốc đạn hoặc viên thụt, ví dụ chứa các bazơ thuốc đạn thông thường như bơ cacao và/hoặc các glyxerit khác.

Nói chung, được dự đoán rằng lượng hữu hiệu kháng virut hàng ngày sẽ nằm trong khoảng từ 0,01 mg/kg đến 500 mg/kg cân nặng, tốt hơn nữa nếu nằm trong khoảng từ 0,1 mg/kg đến 50 mg/kg cân nặng. Có thể thích hợp để sử dụng liều yêu cầu dưới dạng hai, ba, bốn hoặc nhiều hơn các liều phụ ở các khoảng thời gian thích hợp trong ngày. Các liều phụ nêu trên có thể được bào chế dưới dạng dạng đơn vị liều, ví dụ, chứa từ 1 đến 1000 mg, và cụ thể là từ 5 đến 200 mg hoạt chất trên mỗi dạng liều đơn vị.

Liều lượng chính xác và tần suất sử dụng phụ thuộc vào hợp chất cụ thể có công thức (I) được sử dụng, cụ thể là tình trạng bệnh lý được điều trị, tính nghiêm trọng của tình trạng bệnh lý được điều trị, độ tuổi, trọng lượng, giới tính, mức độ rối loạn và tình trạng bệnh lý chung của từng bệnh nhân cũng như dược phẩm khác, có thể được sử dụng riêng rẽ, như đã biết bởi người có hiểu biết trung bình về lĩnh vực kỹ thuật này. Hơn nữa, hiển nhiên là lượng hữu hiệu hàng ngày nêu trên có thể bị giảm hoặc tăng lên phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào sự đánh giá của bác sỹ kê đơn các hợp chất theo sáng chế. Các khoảng lượng hữu hiệu hàng ngày được đề cập ở trên do đó chỉ là các hướng dẫn sử dụng.

Ngoài ra, hỗn hợp của chất chống virut khác và hợp chất có công thức (I) có thể được sử dụng làm thuốc. Do đó, sáng chế cũng đề cập đến sản phẩm chứa (a) hợp chất có công thức (I), và (b) hợp chất kháng virut khác, dưới dạng chế phẩm kết hợp để sử dụng đồng thời, riêng rẽ hoặc tuần tự trong điều trị kháng virut. Các thuốc khác nhau có thể được kết hợp trong chế phẩm đơn cùng với các chất mang dược dụng. Ví dụ, các hợp chất theo sáng chế có thể được kết hợp với interferon-beta hoặc nhân tố gây hoại tử khối u-alpha để điều trị hoặc ngăn ngừa bệnh lây nhiễm RSV. Các hợp chất kháng virut khác (b) được kết hợp với hợp chất có công thức (I) để sử dụng trong điều trị RSV là các chất ức chế sự dung hợp RSV hoặc các chất ức chế RSV polymeraza. Các hợp chất kháng virut đặc hiệu để kết hợp với hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất có công thức (I) là hữu ích trong điều trị RSV là các hợp chất ức chế RSV được chọn từ nhóm bao gồm ribavirin, 4'-clometyl-2'-deoxy-3',5'-di-O-isobutyryl-2'-floxytidin (ALS-8176), N-(2-((S)-2-(5-((S)-3-aminopyrolidin-1-yl)-6-metylpyrazolo[1,5-a]pyrimidin-2-yl)piperidin-1-cacbonyl)-4-clophenyl)metansulfonamit (GS-5806), MDT-637, BTA-9881, BMS-433771, YM-543403, A-60444, TMC-353121, RFI-641, CL-387626, MBX-300, 3-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-benzimidazol-2-yl}metyl)-1-xyclopropyl-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on, 3-[[7-clo-3-(2-etylsulfonyl-etyl)imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl]metyl]-1-xyclopropyl-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on, và 3-({5-clo-1-[3-(metylsulfonyl)propyl]-1H-indol-2-yl}metyl)-1-(2,2,2-trifloetyl)-1,3-dihydro-2H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-on.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sau đây, sáng chế được minh họa bằng cách tham khảo các ví dụ dưới đây. Tuy nhiên, cần phải hiểu rằng các ví dụ này không làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Phần thử nghiệm

A. Các chữ viết tắt

$(CO_2Me)_2$	dimetyl oxalat
$(M+H)^+$	ion phân tử có thêm một proton
AcCl	axetyl clorua
AcOH	axit axetic

Al_2O_3	nhôm oxit
APTS	monohydrat của axit p-toluensulfonic
aq.	chứa nước
B_2pin_2/bispin	bis(pinacolato)diboron
Boc	tert-butyloxycacbonyl
Boc_2O	di-tert-butyl dicacbonat
BOP	(benzotriazol-1-yloxy)tris(dimetylamino)phosphoni hexaflophosphat - CAS [56602-33-6]
br	phổ rộng
CataCXium PtB®	2-(di-tert-butylphosphino)-1-phenylpyrol, CataCXium Pt® CAS [672937-61-0]
cc	được cô
CDI	cacbonyldiimidazol
CH_3CN	axetonitril
$CHCl_3$	clorofom
CO	cacbon monoxit
CO_2	cacbon dioxit
COMU®	N-[1-(xyano-2-etoxy-2-oxoetylidenaminooxy) dimetylamino(morpholino)uroni hexaflophosphat
CPME	xyclopentyl metyl ete (CPME)
CrO_3	crom(VI) oxit CAS [1333-82-0]
Cs_2CO_3	xesi cacbonat
CuBr	đồng (I) bromua
CuCl	đồng (I) clorua
CuI	đồng (I) iodua
$CuSO_{4,5}H_2O$	đồng (II) sulfat pentahydrat
d	vạch đôi
DABCO	1,4-diazabixyclo[2,2.2]octan CAS [280-57-9]
DAST	Dietylamino lưu huỳnh triflorua
DCM	diclometan

DEAD	axit 1,2-diazendicarboxylic, 1,2-dietyl este CAS [1972-28-7]
DIEA	diisopropyletylamin
DIPE	diisopropyl ete
DMA	dimetylaxetamit
DMAP	4-dimetylaminopyridin
DME	1,2-dimetoxyetan
DMF	dimetylformamit
DMSO	dimetyl sulfoxit
EDC	1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit - CAS [1892-57-5]
eq.	đương lượng
Et_2O	dietyl ete
Et_3N	trietylamin
EtOAc	etyl axetat
EtOH	etanol
Grubbs II	benzyliden(1,3-dimesityl-4-imidazolin-2-yliden) (trixyclohexylphosphin) ruteni diclorua; Chất xúc tác Grubbs thế hệ hai CAS [223415-64-3]
H_2O	nước
H_2SO_4	axit sulfuric
HATU	O-(7-aza-1H-benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni hexaflophosphat - CAS [148893-10-1]
HCl	axit clohydric
HOAt	1-hydroxy-7-azabenzotriazol- CAS [39968-33-7]
HPLC	phương pháp sắc ký lỏng hiệu suất cao
$iPrNH_2$	isopropylamin
IprOH	2-propanol
K_2CO_3	kali cacbonat
K_3PO_4	kali orthophosphat
KCN	kali xyanua
KOAc	kali axetat

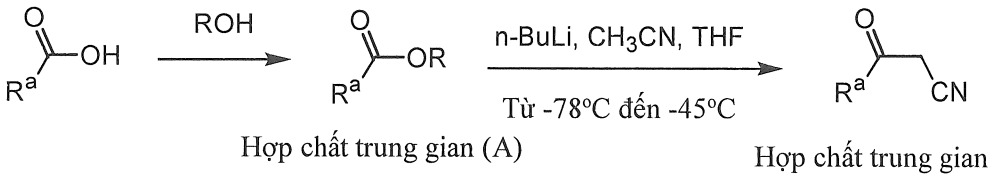
KOH	kali hydroxit
$LiAlH_4$	lithi nhôm hydrua
$LiOH, H_2O$	lithi hydroxit monohydrat
m/z	tỷ số điện tích trên khối lượng
Me	metyl
MeLi	metyllithi
MeOH	methanol
Me-THF	2-metyl tetrahydrofuran
$MgSO_4$	magie sulfat
min	phút
N, N'-DMEDA	rac-trans-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin CAS [61798-24-1]
N_2	nitơ
Na_2CO_3	natri cacbonat
Na_2SO_4	natri sulfat
$NaBH_3CN$ 1M trong THF	dung dịch natri xyanoborohydrua 1M trong THF
$NaBH_4$	natri bo hydrua
$NaHCO_3$	natri bicacbonat
$NaNO_2$	natri nitrit
NaOH	natri hydroxit
n-BuLi	n-butyllithi
NH_4Cl	amoni clorua
NMP	1-metyl-2-pyrolidinon
PCl_5	phospho pentaclorua
$Pd(OAc)_2$	paladi(II) axetat
$Pd(PPh_3)_4$	tetrakis triphenylphosphin paladi(0)
Pd/C	paladi trên cacbon (10%)
$Pd_2(dba)_3$	tris(dibenzylidenaxeton)dipaladi CAS [51364-51-3]
$PdCl_2(dppf)$	diclo [1,1'-bis(diphenylphosphino) feroxen] paladi(II) CAS [72287-26-4]

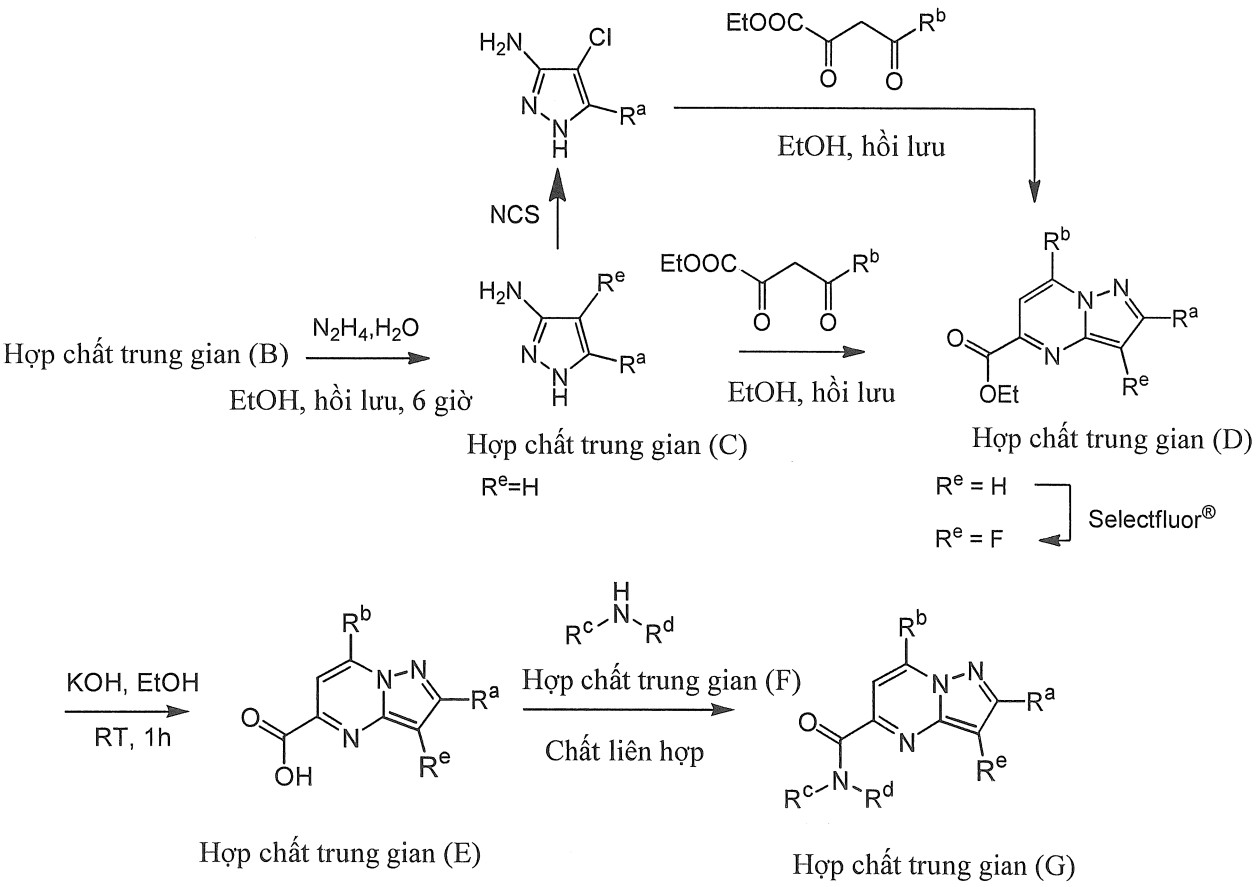
$PdCl_2$(dppf)DCM	sản phẩm cộng diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi(II) diclometan CAS [95464-05-4]
$PdCl_2$(dtbpf)	paladi,[1,1'-bis[bis(1,1-dimetyletyl)phosphino]feroxen-P,P'] diclo CAS [95408-45-0]
$PdCl_2(PPh_3)$	paladi(II)-bis(triphenylphosphin) diclorua CAS [13965-03-2]
$POCl_3$	phosphoryl clorua
PPh_3	triphenylphosphin
PtO_2	platin oxit
q	vạch bốn
Rh/C	Rodi trên cacbon hoạt tính CAS [7440-16-6]
rt or RT	nhiệt độ trong phòng
s	vạch đơn
$SnCl_2{,}2H_2O$	tin(II) clorua dihydrat CAS [10025-69-1]
SO_2	lưu huỳnh dioxit
t	vạch ba
TBAF	tetrabutylamoni florua CAS [429-41-4]
TBTU	O-(benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametyluroni tetrafloborat CAS [125700-67-6]
tBuOH	tert-butanol
TEA	trietylamin CAS [121-44-8]
TES	trietylsilan CAS [617-86-7]
TFA	axit trifloaxetic
THF	tetrahydrofuran
TMSCl	trimetylsilyl clorua
XantPhos	9,9-dimetyl-4,5-bis(diphenylphosphino)xanthen CAS [161265-03-8]
tBuXPhos	bis(1,1-dimetyletyl)[2',4',6'-tris(1-metyletyl)[1,1'-biphenyl]-2-yl]-phosphin CAS [564483-19-8]
XPhos	2,4',6'-diisopropyl-1,1'-biphenyl-2-yldixyclohexylphosphin
ZIRAM®	bis(N,N-dimetylcarbamodithioato-κS,κS')- (T-4)-kẽm CAS [137-30-4]

Cấu hình hóa học lập thể đối với một số hợp chất được ký hiệu là R* hoặc S* (hoặc *R hoặc *S) khi cấu hình hóa học lập thể tuyệt đối không được xác định mặc dù chính hợp chất đó đã được tách ra dưới dạng chất đồng phân lập thể đơn và là tinh khiết đồng phân đối ảnh.

B. Tổng hợp các hợp chất trung gian

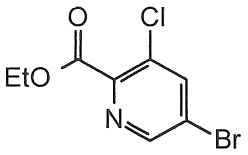
Sơ đồ chung





Hợp chất trung gian (A)

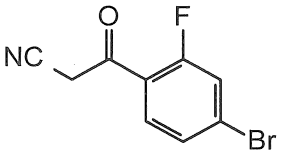
Hợp chất trung gian (A1): CDI (3,77 g, 23 mmol), sau đó là EtOH (2,43 g, 53 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa axit 5-brom-3-clo-2-pyridincarboxylic (5 g, 21 mmol) trong THF (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong thời gian 24 giờ. Dung môi được làm bay hơi và cặn được rửa bằng nước và được chiết bằng $CHCl_3$. Lớp hữu cơ được tách ra, được sấy khô trên natri sulfat, được lọc và được bay hơi. Cặn được tinh chế bằng phương pháp sắc ký cột (silicagel, $CHCl_3$/ete (1/1)). Phần cất tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để tạo ra 5,28 g (100%) hợp chất trung gian (A1).



Hợp chất trung gian (A1)

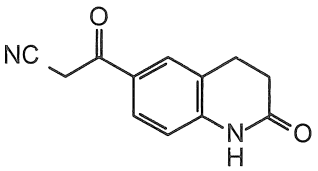
Hợp chất trung gian (B)

Hợp chất trung gian (B1): n-BuLi (1,6M trong hexan) (46,13 mL, 73,81 mmol) được bổ sung vào THF (50 mL) ở nhiệt độ -78°C sau đó là dung dịch chứa CH_3CN (3,86 mL, 73,81 mmol) trong THF (40 mL) được bổ sung từng giọt vào. Huyền phù đặc tạo thành được khuấy trong thời gian 1 giờ ở nhiệt độ -78°C sau đó dung dịch chứa metyl-4-brom-2-flobenzoat (8,6 g, 36,90 mmol) trong THF (20 mL) được bổ sung vào. Hỗn hợp phản ứng được làm ấm đến nhiệt độ -45°C và được để khuấy trong thời gian 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng HCl 1N và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước sau đó bằng nước muối, được làm khô trên magie sulfat và được làm bay hơi cho đến khô để tạo ra 8,69 g (97%) hợp chất trung gian (B1).

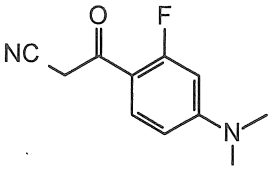


Hợp chất trung gian (B1)

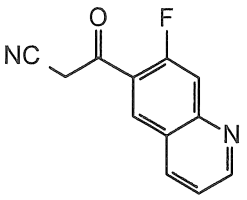
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



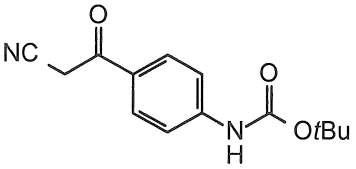
Hợp chất trung gian (B2)



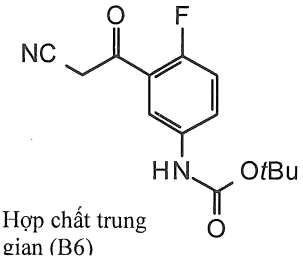
Hợp chất trung gian (B3)



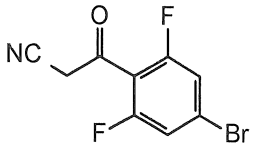
Hợp chất trung gian (B4)



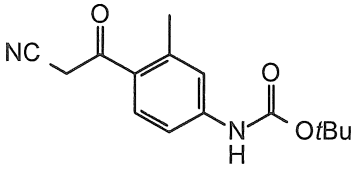
Hợp chất trung gian (B5)



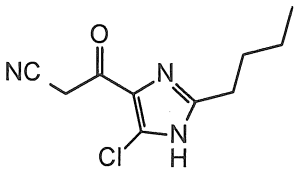
Hợp chất trung gian (B6)



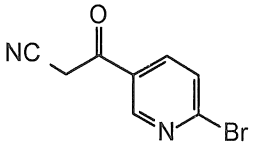
Hợp chất trung gian (B7)



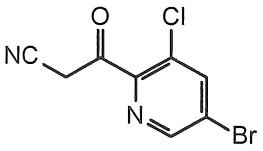
Hợp chất trung gian (B8)



Hợp chất trung gian (B9)

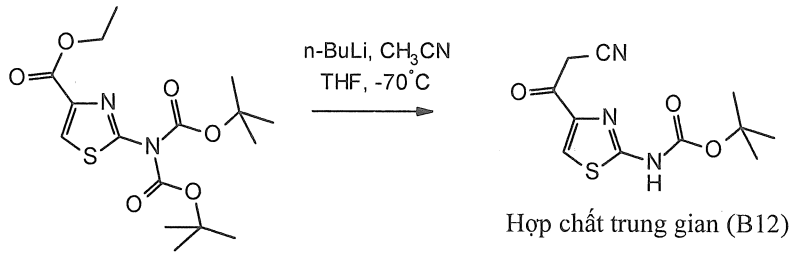


Hợp chất trung gian (B10)



Hợp chất trung gian (B11)

Hợp chất trung gian (B12): Được điều chế theo quy trình nêu trên từ 2-[bis[(1,1-di-metyletoxy)cacbonyl]amino]-4-axit Thiazolcarboxylic etyl este CAS [930303-58-5]. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, $CHCl_3$). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 7,44 g (86%) hợp chất trung gian (B12).

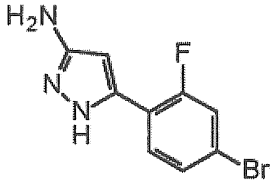


Hợp chất trung gian (B12)

CAS [930303-58-5]

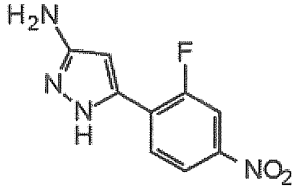
Hợp chất trung gian (C)

Hợp chất trung gian (C1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (B1) và hyđrazin hyđrat (6,10mL, 107,71mmol) trong EtOH (175 mL) được khuấy ở 85°C trong 8 giờ. Hỗn hợp này được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được cho vào DCM và được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Chất rắn được lọc sạch, được rửa bằng DCM và được làm khô (60°C, trong chân không) để thu được 5,61g (61%) hợp chất trung gian (C1).



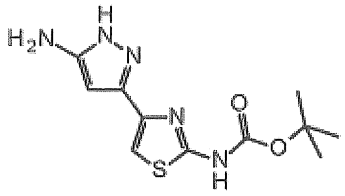
Hợp chất trung gian (C1)

Hợp chất trung gian (C2): Hyđrazin hyđrat (7 mL, 140 mmol) được bổ sung vào dung dịch 2-flo-4-nitro-β-oxo-benzenpropannitril CAS [276880-94-4] (9,5 g, 45,6 mmol) trong EtOH (100 mL) và hỗn hợp thu được được làm nóng đến độ hồi lưu trong 5 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng, dung môi được làm cho bay hơi cho đến khô. Kết tủa được cho vào nước, được lọc sạch, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 7,15 g (71%) hợp chất trung gian (C2).

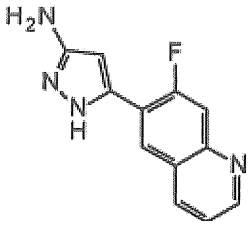


Hợp chất trung gian (C2)

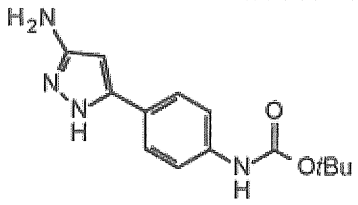
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình trên đây:



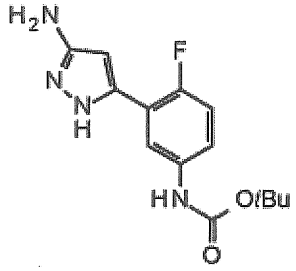
Hợp chất trung gian (C3)



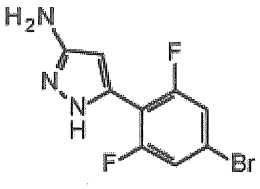
Hợp chất trung gian (C4)



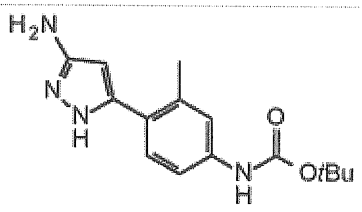
Hợp chất trung gian (C5)



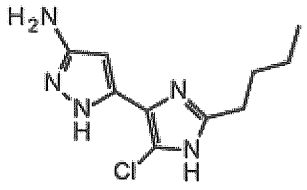
Hợp chất trung gian (C6)



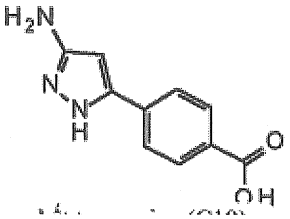
Hợp chất trung gian (C7)



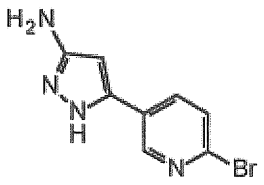
Hợp chất trung gian (C8)



Hợp chất trung gian (C9)

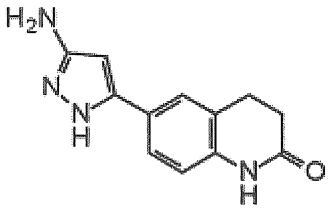


Hợp chất trung gian (C10)



Hợp chất trung gian (C11)

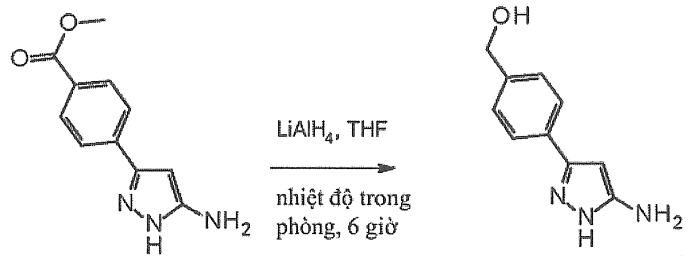
Hợp chất trung gian (C12) : Hỗn hợp của hợp chất trung gian (B2) (1 g, 47 mmol) và hyđrazin hyđrat (1 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong AcOH trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi và phần cặn được cho vào nước. Chất rắn được lọc sạch và được làm khô để thu được 1,1 g (87%) hợp chất trung gian (C12).



Hợp chất trung gian (C12)

Hợp chất trung gian (C13): $LiAlH_4$ (1,0 g, 26,2 mmol) được bổ sung từng phần vào dung dịch metyl-4-(5-amino-1H-pyrazol-3-yl)-benzoate CAS [333337-29-4] (1,9 g, 8,7 mmol) trong THF khan (50 mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội bằng cách bổ sung nhỏ giọt H_2O (2 mL) và

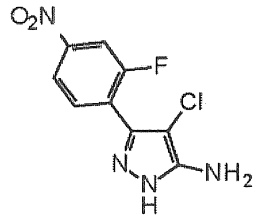
NaOH (20%, 3 g). Huyền phù đặc thu được được lọc, chất rắn được rửa bằng EtOH và phần lọc được cho bay hơi đến khô để thu được 1,4 g (85%) hợp chất trung gian (C13).



CAS [333337-29-4]

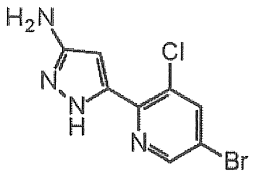
Hợp chất trung gian (C13)

Hợp chất trung gian (C14): N-closuxinamit (300 mg, 2,25 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (C2) (500 mg, 2,25 mmol) trong CH_3CN (5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, được lọc và dung môi được cho bay hơi để thu được 570 mg (100%) hợp chất trung gian (C14).



Hợp chất trung gian (C14)

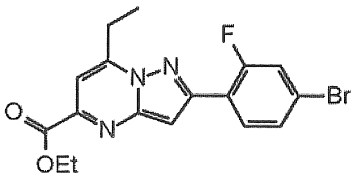
Hợp chất trung gian (C15): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (B11) (5,33 g, 20 mmol) và hyđrazin hydroclorua (1,44 g, 21 mmol) trong EtOH (50 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 12 giờ. Dung môi được cho bay hơi và phần cặn được rửa bằng nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được làm khô bằng natri sulfat và được làm bay hơi để thu được 5,25 g (96%) hợp chất trung gian (C15).



Hợp chất trung gian (C15)

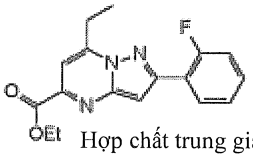
Hợp chất trung gian (D)

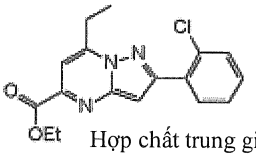
Hợp chất trung gian (D1): Hợp chất trung gian (C1) (1,5 g, 5,86 mmol) và etyl-2,4-dioxohexanoat CAS [13246-52-1] (1,01 g, 5,86 mmol) trong EtOH (15 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu qua đêm. Trong khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, quá trình kết tinh diễn ra. Hỗn hợp được làm lạnh xuống 0°C, chất rắn được lọc sạch, được rửa bằng EtOH lạnh và được làm khô (trong chân không, 60°C) để thu được 1,85 g (81%) hợp chất trung gian (D1).

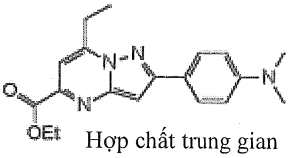


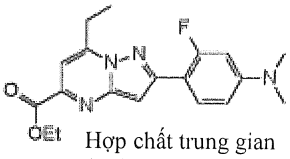
Hợp chất trung gian (D1)

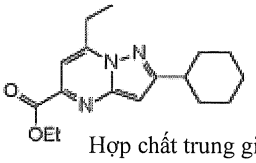
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình trên đây:

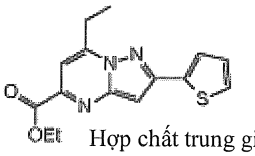

Hợp chất trung gian (D2)

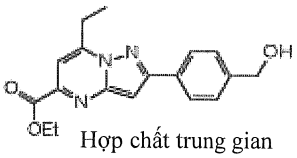

Hợp chất trung gian (D3)

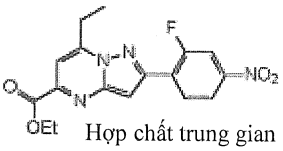

Hợp chất trung gian (D4)

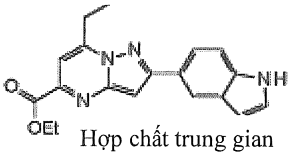

Hợp chất trung gian (D5)

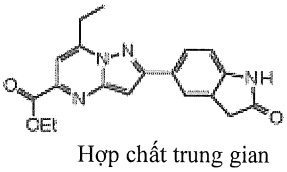

Hợp chất trung gian (D6)

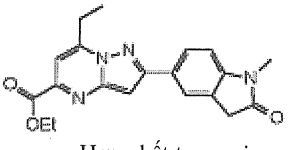

Hợp chất trung gian (D7)

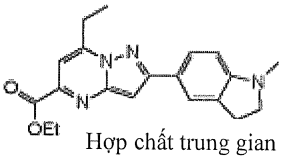

Hợp chất trung gian (D8)

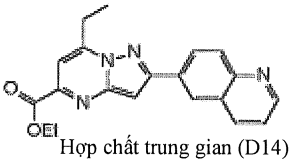

Hợp chất trung gian (D9)

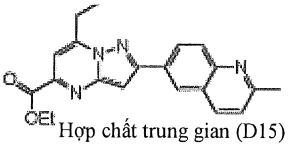

Hợp chất trung gian (D10)

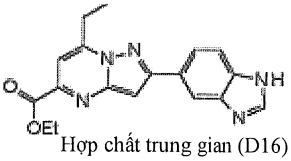

Hợp chất trung gian (D11)

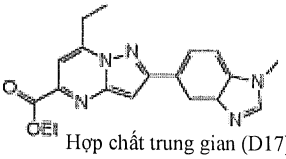

Hợp chất trung gian (D12)

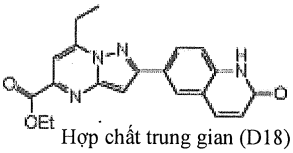

Hợp chất trung gian (D13)

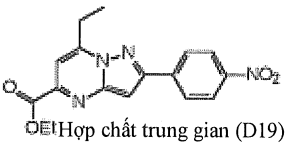

Hợp chất trung gian (D14)

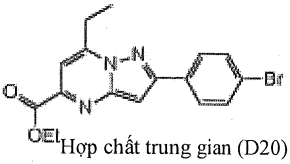

Hợp chất trung gian (D15)

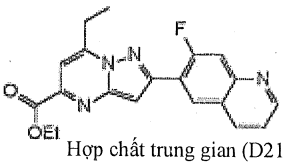

Hợp chất trung gian (D16)

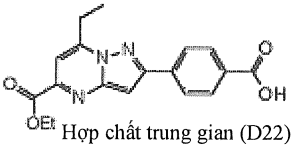

Hợp chất trung gian (D17)

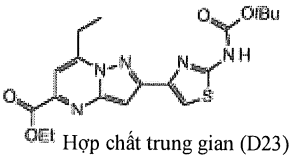

Hợp chất trung gian (D18)

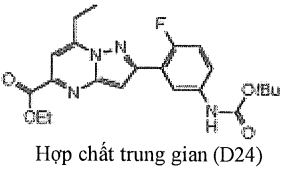

Hợp chất trung gian (D19)

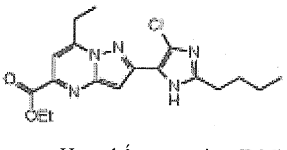

Hợp chất trung gian (D20)

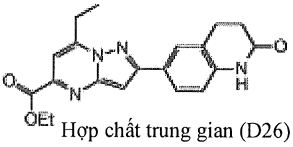

Hợp chất trung gian (D21)

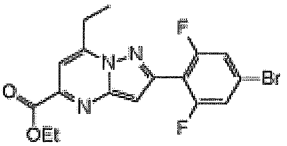

Hợp chất trung gian (D22)

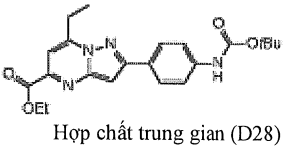

Hợp chất trung gian (D23)

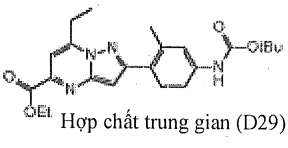

Hợp chất trung gian (D24)

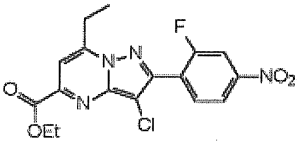

Hợp chất trung gian (D25)

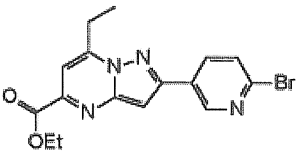

Hợp chất trung gian (D26)

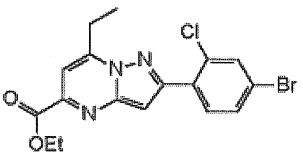

Hợp chất trung gian (D27)


Hợp chất trung gian (D28)

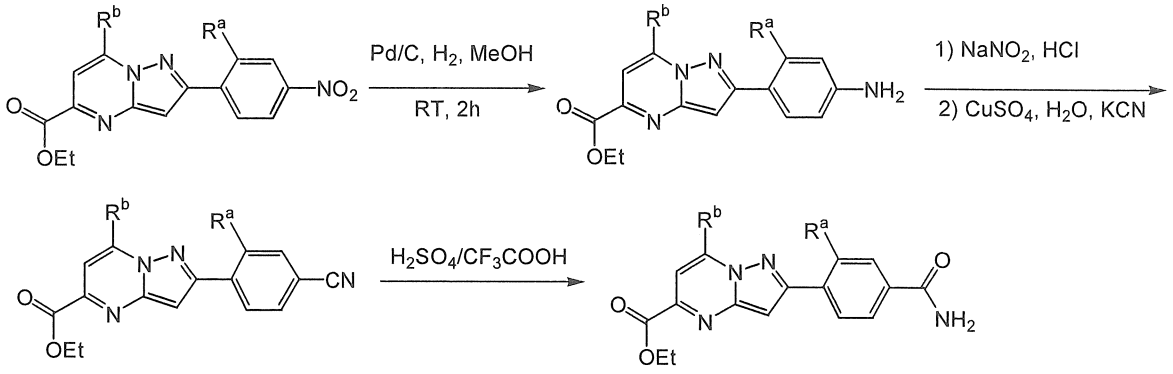

Hợp chất trung gian (D29)


Hợp chất trung gian (D30)

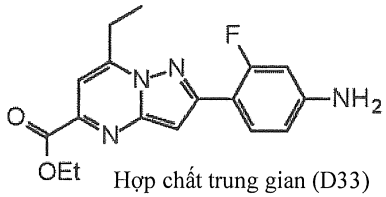

Hợp chất trung gian (D31)


Hợp chất trung gian (D32)

Sơ đồ phản ứng:



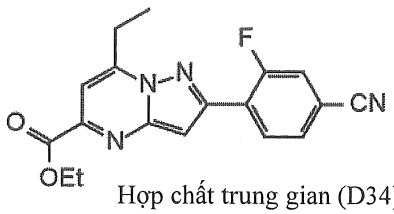
Hợp chất trung gian (D33): Hợp chất trung gian (D9) (22,6 g, 0,06 mol) được hòa tan trong MeOH (250 mL) và Pd/C (2,0 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng dưới hydro (1 bar). Sau đó dung dịch được lọc qua miếng Xelit® để loại bỏ chất xúc tác và phần lọc được cho bay hơi để thu được 17,8 g (86%) hợp chất trung gian (D33).



Hợp chất trung gian (D33)

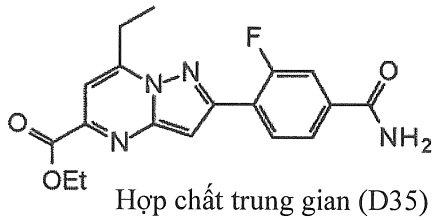
Hợp chất trung gian (D34): Dung dịch natri nitrit (4,1 g, 0,06 mol) trong nước (10 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào thể huyền phù của hợp chất trung gian (D33) (17,8 g, 54 mmol)trong HCl đậm đặc (27 mL) và AcOH (12 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ cho đến khi toàn bộ chất rắn được hòa tan. Sau đó, toluen (100 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 60°C trong 1 giờ. Dung dịch muối diazoni, vẫn ở 0°C, được xử lý cẩn thận với $NaHCO_3$ rắn để đạt được độ pH 6-7. Hỗn hợp phản ứng sau đó được bổ sung nhỏ giọt trong 15 phút vào dung dịch đồng xyanua đã điều chế trước đó (chế phẩm: $CuSO_4,5H_2O$ (17,5 g) trong nước (10 mL) được bổ sung vào dung dịch KCN (17,5 g) trong nước (100 mL) ở 0°C). Hỗn hợp phản ứng được làm ấm lên đến nhiệt độ phòng, được khuấy qua đêm và sau đó được phân tách giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (x3). Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cho bay hơi. Phần cặn được

tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM). Các phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 6,7 g (37%) hợp chất trung gian (D34).



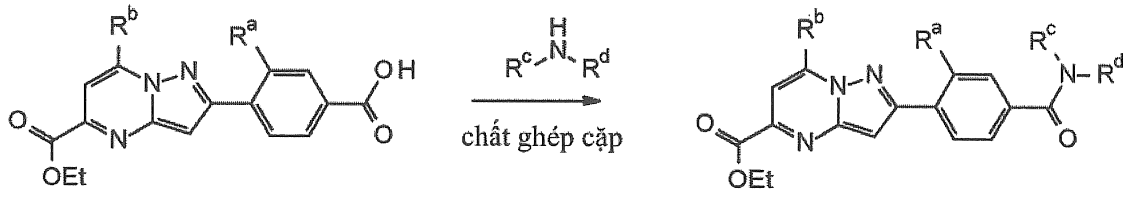
Hợp chất trung gian (D34)

Hợp chất trung gian (D35) : Hỗn hợp của hợp chất trung gian (D34) (6,7 g, 0,02 mol) trong TFA/H_2SO_4 (70 mL, 4/1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và kết tủa được lọc sạch, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 4,2 g (60%) hợp chất trung gian (D35).



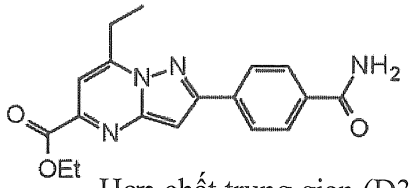
Hợp chất trung gian (D35)

Sơ đồ phản ứng:



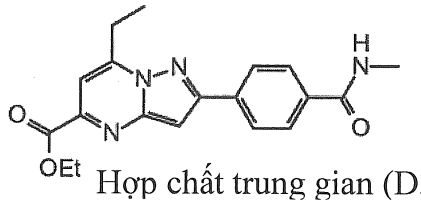
Hợp chất trung gian (D36): TBTU (4,0 g, 12,0 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (D22) (3,5g, 10,3 mmol), NH_4Cl (2,7 g, 50,0 mmol) và DIEA (10 mL, 60,0 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được phân tách giữa DCM và nước. Lớp nước được chiết bằng DCM. Phần chiết hữu cơ kết hợp được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được

cho bay hơi. Phần cặn được cho vào Et_2O và được làm khô để thu được 3,25 g (94%) hợp chất trung gian (D36).



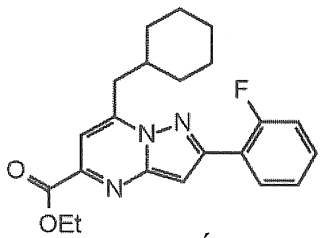
Hợp chất trung gian (D36)

Hợp chất trung gian (D37) : EDC (0,13 g, 0,65 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (D22) (0,2 g, 0,59 mmol), metylamin hydroclorua (0,65 mmol), HOAt (0,08 g, 0,59 mmol) và DIEA (0,15 mL, 0,88 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào trong nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cho bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Các phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 220 mg (định lượng) hợp chất trung gian (D37).



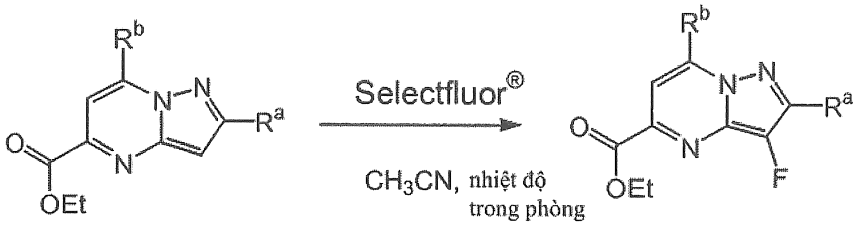
Hợp chất trung gian (D37)

Hợp chất trung gian (D38) : Hỗn hợp của 5-(2-flophenyl)-1H-Pyrazol-3-amin CAS [502132-86-7] (0,50 g, 2,8 mmol) và etyl α,γ-dioxo-xyclohexanpentanoat CAS [1561966-01-5] (0,746 g, 3,1 mmol) trong EtOH khô (50 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 1 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, kết tủa được lọc sạch để thu được 0,82 g (77%) hợp chất trung gian (D38).

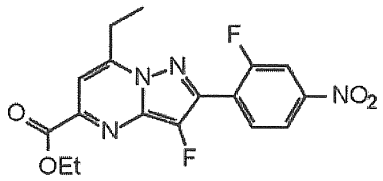


Hợp chất trung gian (D38)

Sơ đồ phản ứng:

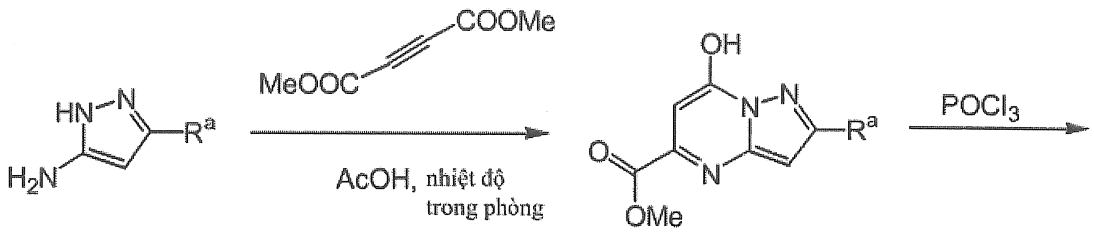


Hợp chất trung gian (D39): Selectfluor® (2,0 g, 5,6 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (D9) (1,0 g, 2,8 mmol) và $NaHCO_3$ (0,24 g, 2,8 mmol) trong CH_3CN (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Et_3N (0,8 mL, 5,6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi, sau đó phần cặn được hòa tan trong DCM và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cho bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Các phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 0,2g (19%) hợp chất trung gian (D39).

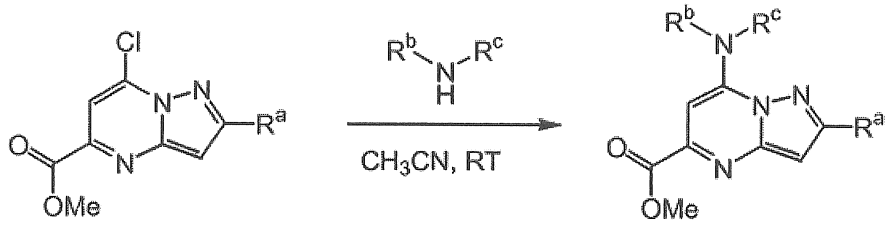


Hợp chất trung gian (D39)

Theo cách khác khi R^b là nhóm amino:

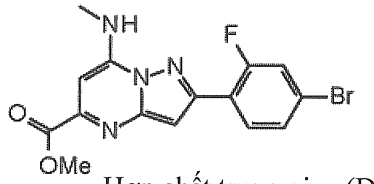


Hợp chất trung gian (C) Hợp chất trung gian (H)



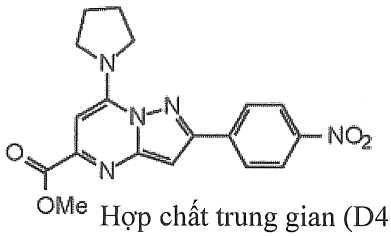
Hợp chất trung gian (I) Hợp chất trung gian (D)

Hợp chất trung gian (D40) : Hỗn hợp của hợp chất trung gian (I1) (1,5 g, 3,9 mmol), metylamin (2M trong THF) (2,93 mL, 5,85 mmol) và Et_3N (1,63 mL, 11,70 mmol) trong CH_3CN (30 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được cho vào EtOH, được khuấy trên bồn nước đá, được lọc và kết tủa được làm khô trong chân không (60°C) để thu được 1,24 g (83%) hợp chất trung gian (D40).



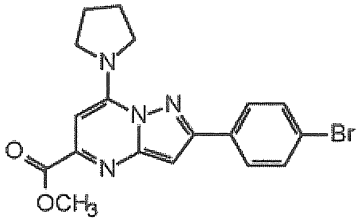
Hợp chất trung gian (D40)

Hợp chất trung gian (D41): Pyrolidin (0,71 g, 10 mmol) được bổ sung vào thể huyền phù của hợp chất trung gian (I3) (1,52 g, 4,5 mmol) trong CH_3CN (100 mL) ở 0°C, sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được cho bay hơi (T<45°C) và nước được bổ sung vào phần cặn. Kết tủa được lọc sạch và được làm khô để thu được 1,67g (định lượng) hợp chất trung gian (D41).

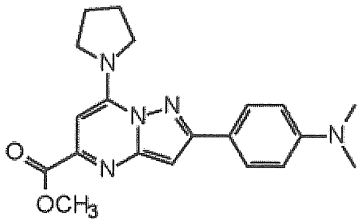


Hợp chất trung gian (D41)

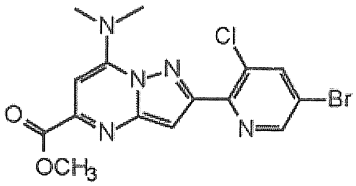
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình trên:



Hợp chất trung gian (D42)



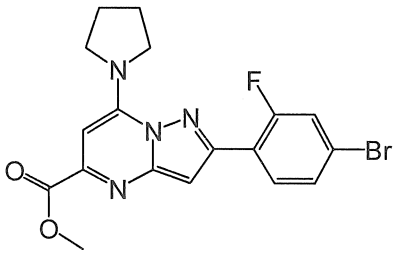
Hợp chất trung gian (D43)



Hợp chất trung gian (D44)

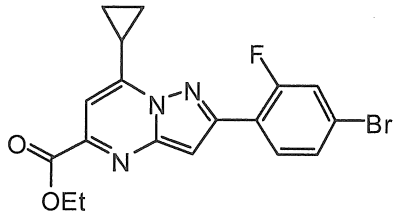
Hợp chất trung gian (D44): Dimetylamin (281 mg, 2,1 mmol) được bổ sung vào thể huyền phù của hợp chất trung gian (I2) (377 mg, 0,94 mmol) trong CH_3CN (50 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Dung môi được cho bay hơi và nước được bổ sung. Kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 290 mg (75%) hợp chất trung gian (D44).

Hợp chất trung gian (D45): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (I1) (5 g, 13 mmol), Pyrolidin (1,6 mL, 19,5 mmol) và Et_3N (5,42 mL, 39 mmol) trong CH_3CN (100 mL) được hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung, hỗn hợp được khuấy 30 phút trên bồn nước đá, kết tủa được lọc sạch và được làm khô trong chân không để thu được 4,1g (75%) hợp chất trung gian (D45).



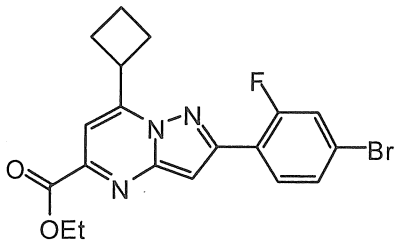
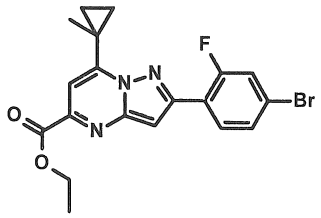
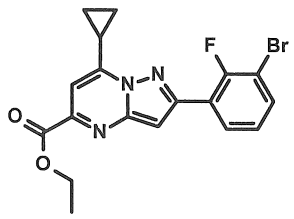
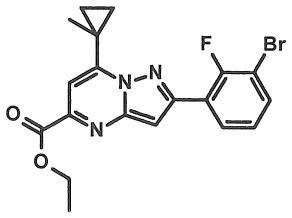
hợp chất trung gian (D45)

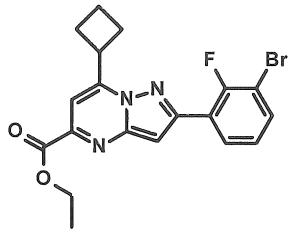
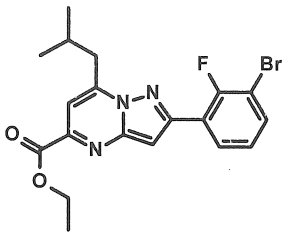
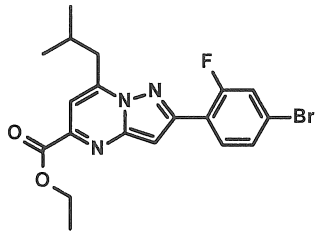
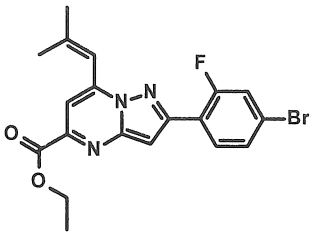
Hợp chất trung gian (D46): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (C1) (2,67 g, 10,4 mmol) và etyl este của axit 4-xyclo-propyl-2-hydroxy-4-oxo 2-butenoic CAS [1021017-81-1] (2,5 g, 13,6 mmol) trong EtOH (20 mL) được hồi lưu trong 2 giờ sau đó làm lạnh xuống 5°C và được khuấy trong 1 giờ. Kết tủa được lọc sạch, được rửa bằng EtOH lạnh và được làm khô (50°C, trong chân không) để thu được 4,8g phần cặn. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, từ Heptan/EtOAc 90/10 đến 80/20). Các phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 3,1g (73%) hợp chất trung gian (D46).



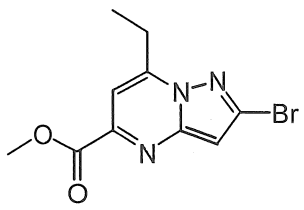
hợp chất trung gian (D46)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên.

	
hợp chất trung gian (D49)	hợp chất trung gian (D50)
	
hợp chất trung gian (D51)	hợp chất trung gian (D52)

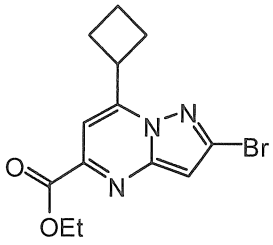
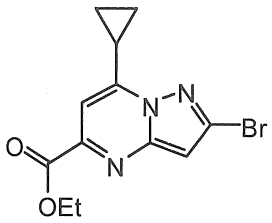
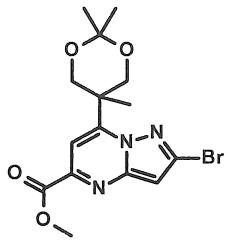
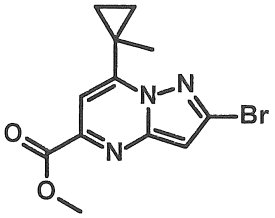
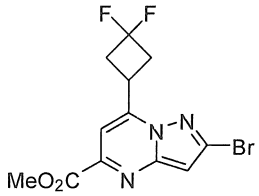
	
hợp chất trung gian (D53)	hợp chất trung gian (D56)
	
hợp chất trung gian (D57)	hợp chất trung gian (D59)

Hợp chất trung gian (D47): Hỗn hợp của metyl este của axit 5-brom-1H-pyrazol-3-amin CAS [950739-21-6)] (65,8 g; 406 mmol) và 2-hydroxy-4-oxo-2-hexenoic CAS [91029-29-7] (74,4g; 339 mmol) trong MeOH (1,2 L) được hồi lưu trong 18 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng và kết tủa được lọc, được rửa bằng MeOH và được làm khô để thu được 80,8g hợp chất trung gian (D47) là tinh thể màu vàng (mẻ đầu tiên).Phần lọc được cho bay hơi và MeOH (200 mL) được bổ sung, chất rắn được lọc và chất rắn được rửa bằng MeOH (40 mL) và được làm khô để thu được 6,1g hợp chất trung gian (D47) là chất rắn màu vàng (mẻ thứ hai). Phần lọc được cho bay hơi và MeOH (100 mL) được bổ sung, chất rắn được lọc, được rửa bằng MeOH (20 mL) và được làm khô để thu được 1,6 g hợp chất trung gian (D47) (mẻ thứ ba). Hiệu suất thu được: 88,5g (92%) hợp chất trung gian (D47).

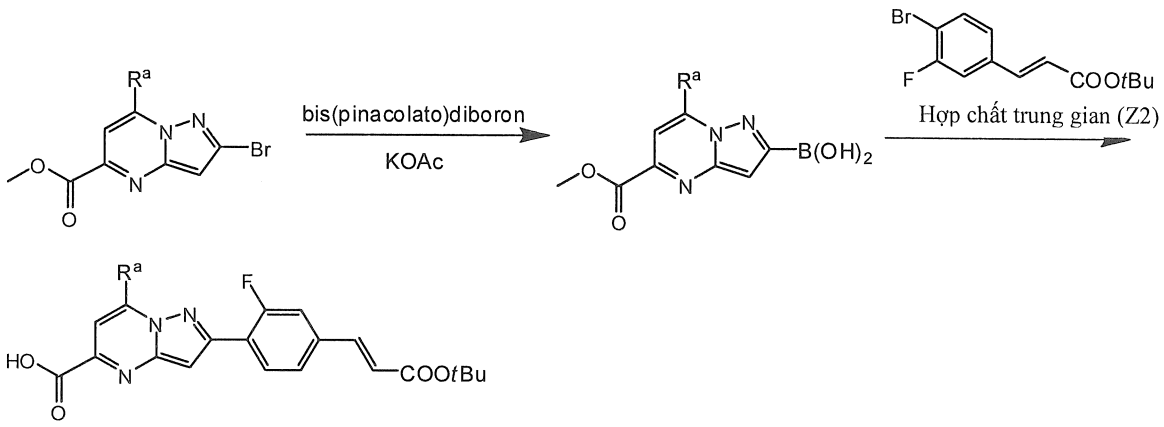


hợp chất trung gian (D47)

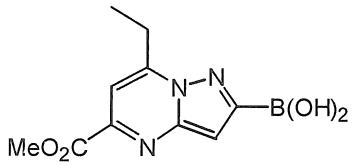
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên.

	
hợp chất trung gian (D54)	hợp chất trung gian (D55)
	
hợp chất trung gian (D60)	hợp chất trung gian (D61)
	
hợp chất trung gian (D62)	

Sơ đồ phản ứng:

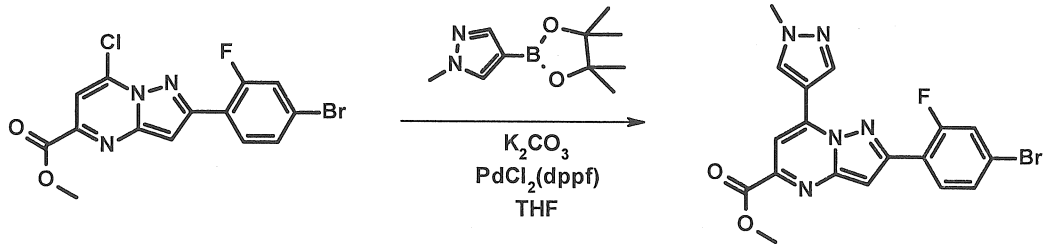


Hợp chất trung gian (D48): Trong điều kiện N_2, trong ống Schlenk, bis(pinacolato)diboron (1,65 g; 6,50 mmol) và KOAc (1,06 g; 10,8 mmol) được thêm vào dung dịch chứa hợp chất trung gian (D47) (1,54 g; 5,41 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Dung dịch được sục nitơ và được nạp $PdCl_2$(dppf) (443 mg; 542 µmol). Dung dịch thu được được sục lại bằng nitơ và được khuấy ở 100°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống RT qua đêm. EtOAc và nước được thêm vào. Hai lớp gom lại được lọc trên thủy tinh. Phần kết tủa được giữ lại (167 mg). Phần lọc được gạn. Sau đó, lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối (hai lần), làm khô bằng $MgSO_4$ và cô đặc để thu được 1,5 g chất rắn màu nâu mà được nghiền trong heptan. Phần kết tủa được lọc để thu được 729 mg (63%) hợp chất trung gian (D48).



hợp chất trung gian (D48)

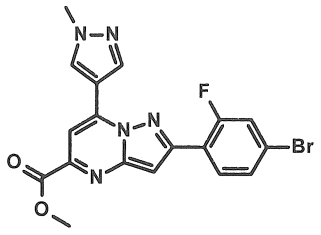
Sơ đồ phản ứng của hợp chất trung gian (D58):



hợp chất trung gian (I1)

hợp chất trung gian (D58)

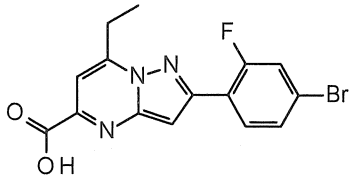
Hợp chất trung gian (D58): Dung dịch chứa hợp chất trung gian (I1) (1 g, 2,6 mmol) và 1-metyl-4-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (541,011 mg, 2,6 mmol) trong K_2CO_3 (3,9 mL, 2M, 7,8 mmol) và THF (10 mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. $PdCl_2$(dppf)DCM (0,213 g, 0,26 mmol) được bổ sung và hỗn hợp thu được được làm nóng ở 100°C sử dụng thiết bị vi sóng kiểu đơn (Biotage® initiator60) có công suất nằm trong khoảng 0 đến 400W trong 20 phút. Hỗn hợp được rót vào nước, phần kết tủa được lọc, làm khô trong chân không để thu được 850 mg hợp chất trung gian (D58) dưới dạng sản phẩm thô được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



hợp chất trung gian (D58)

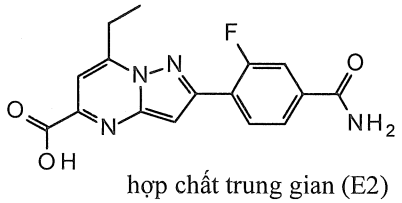
Hợp chất trung gian (E)

Hợp chất trung gian (E1): Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian (D1) (3,7 g, 9,43 mmol) và KOH (2,65 g, 47,17 mmol) trong EtOH (70 mL) được khuấy ở nhiệt độ hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống 0°C và được khuấy trong 15 phút. Phần kết tủa được lọc và được làm khô (chân không, 60°C) để thu được 3,86 g (khối lượng) hợp chất trung gian (E1) dưới dạng muối carboxylat.



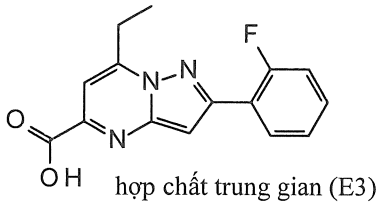
hợp chất trung gian (E1)

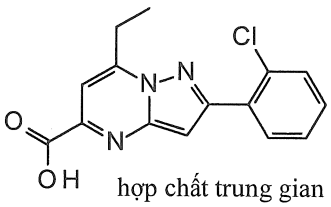
Hợp chất trung gian (E2): KOH (1,3 g, 20 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian (D35) (4,2 g, 10 mmol) trong EtOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được chiết bằng nước và được rửa bằng ete. Lớp hữu cơ được tách và lớp nước được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH 7. Phần kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 3,8 g (99%) hợp chất trung gian (E2).

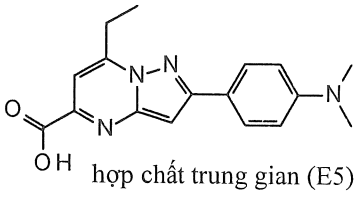


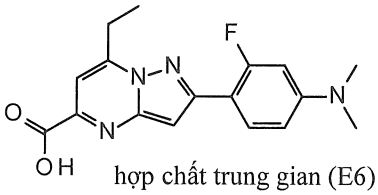
hợp chất trung gian (E2)

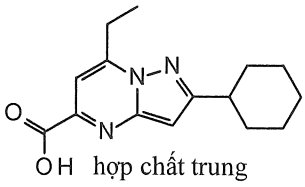
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

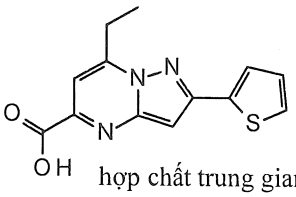

hợp chất trung gian (E3)

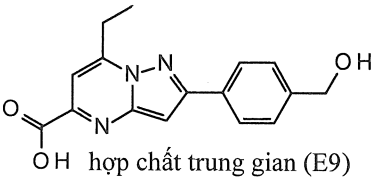

hợp chất trung gian (E4)

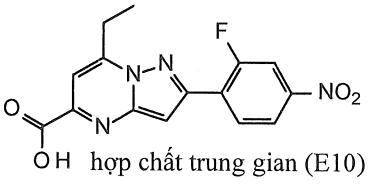

hợp chất trung gian (E5)

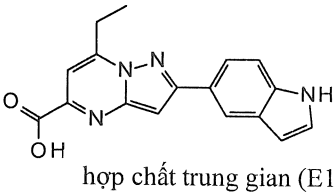

hợp chất trung gian (E6)

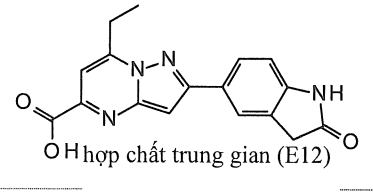

hợp chất trung gian (E7)

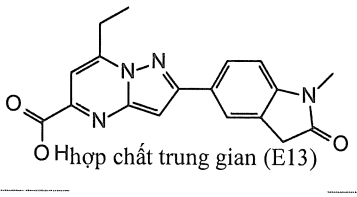

hợp chất trung gian (E8)

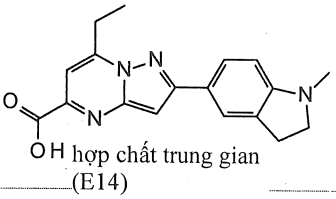

hợp chất trung gian (E9)

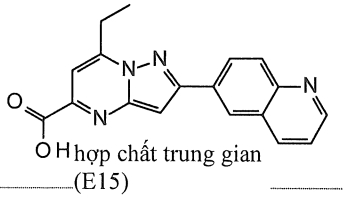

hợp chất trung gian (E10)

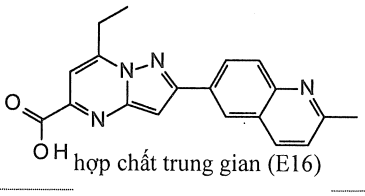

hợp chất trung gian (E11)

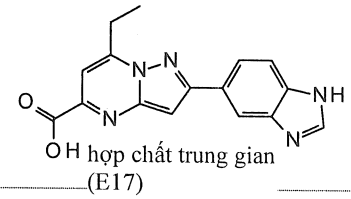

hợp chất trung gian (E12)

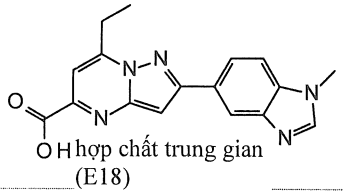

hợp chất trung gian (E13)

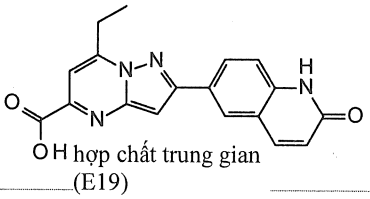

hợp chất trung gian (E14)

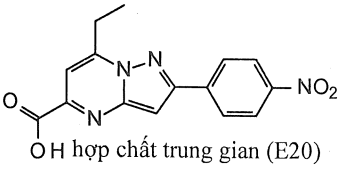

hợp chất trung gian (E15)

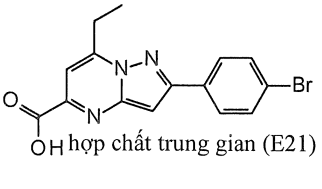

hợp chất trung gian (E16)

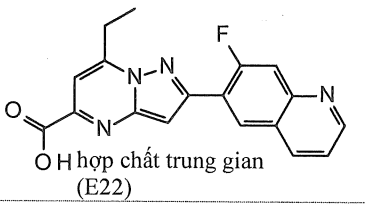

hợp chất trung gian (E17)

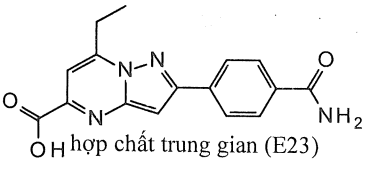

hợp chất trung gian (E18)

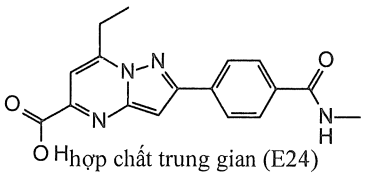

hợp chất trung gian (E19)

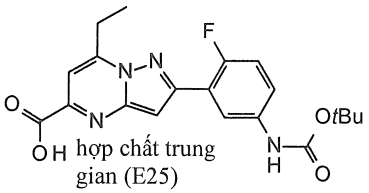

hợp chất trung gian (E20)

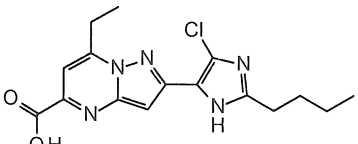

hợp chất trung gian (E21)

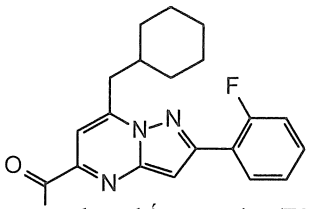

hợp chất trung gian (E22)

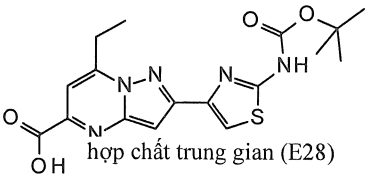

hợp chất trung gian (E23)

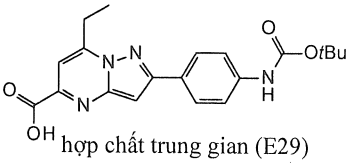

hợp chất trung gian (E24)

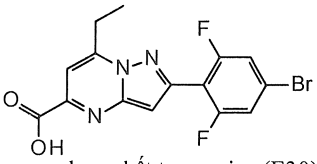

hợp chất trung gian (E25)

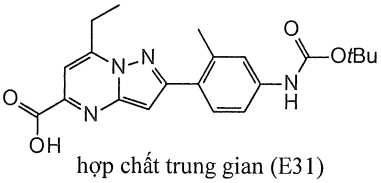

hợp chất trung gian (E26)

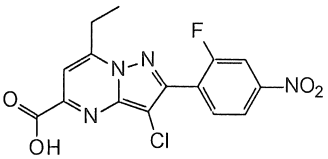

hợp chất trung gian (E27)

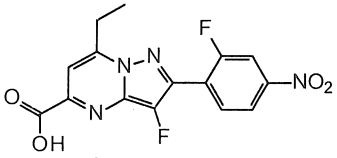

hợp chất trung gian (E28)

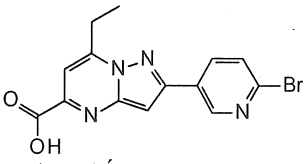

hợp chất trung gian (E29)

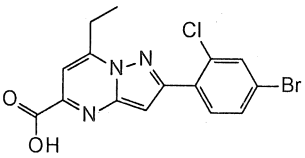

hợp chất trung gian (E30)


hợp chất trung gian (E31)

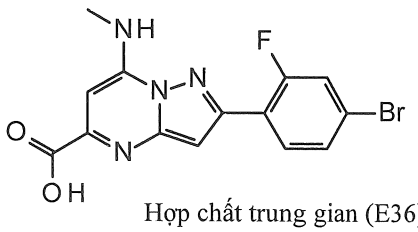

hợp chất trung gian (E32)


hợp chất trung gian (E33)

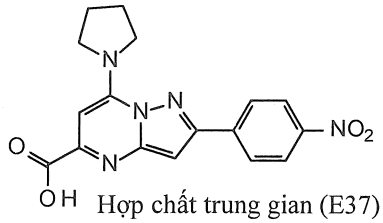

hợp chất trung gian (E34)


hợp chất trung gian (E35)

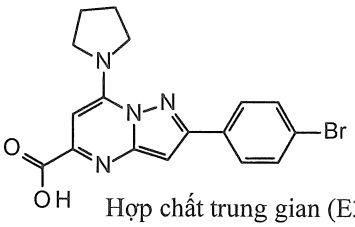
Hợp chất trung gian (E36): KOH (291 mg, 5,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian (D40) (985 mg, 2,6 mmol) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sau đó phần còn lại được hấp thụ nước và được rửa bằng ete. Lớp nước được trung hòa bằng HCl đậm đặc đến độ pH 7 và phần kết tủa được lọc để thu được 0,90 g (95%) hợp chất trung gian (E36).


Hợp chất trung gian (E36)

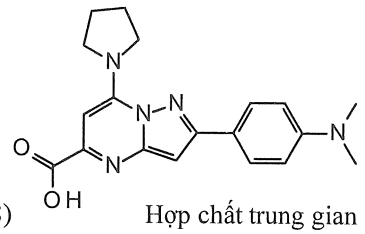
Các hợp chất (E37) đến (E41) được điều chế theo quy trình nêu trên.



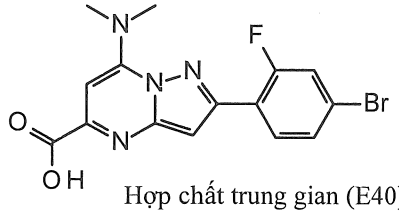
Hợp chất trung gian (E37)



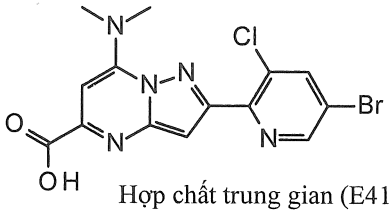
Hợp chất trung gian (E38)



Hợp chất trung gian (E39)

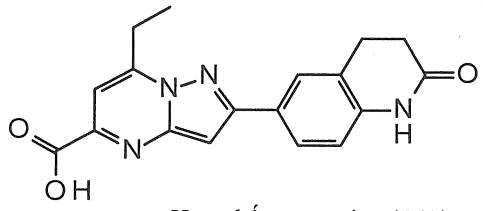


Hợp chất trung gian (E40)



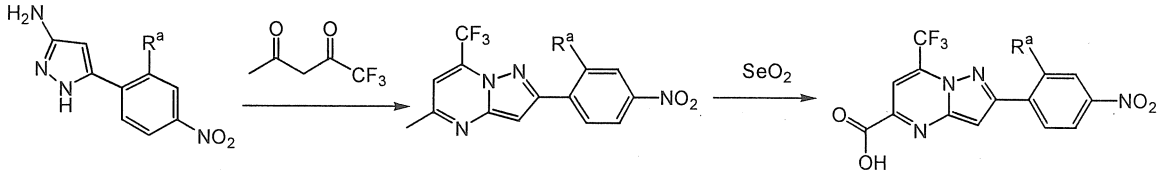
Hợp chất trung gian (E41)

Hợp chất trung gian (E42): Hợp chất trung gian (D26) (0,8 g, 2,21 mmol) được làm nóng ở HCl đậm đặc (5 mL) trong 5 giờ. Sau khi làm nguội xuống RT, hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, sau đó phần kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 0,6 g (81%) hợp chất trung gian (E42).

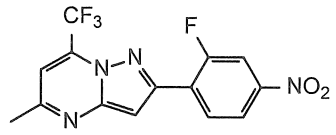


Hợp chất trung gian (E42)

Sơ đồ phản ứng:

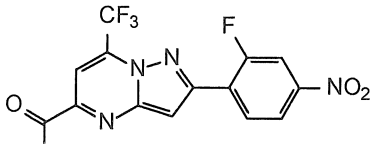


Hợp chất trung gian (E43): Hợp chất trung gian (C2) (0,75 g, 3,37 mmol) và 1,1,1-triflopentan-2,4-dion CAS [367-57-7] (0,57 g, 3,70 mmol) được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong AcOH (20 mL) trong 1 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần còn lại được hấp thụ ete, phần kết tủa thu được được lọc và được làm khô để thu được 0,88 g (70%) hợp chất trung gian (E43).



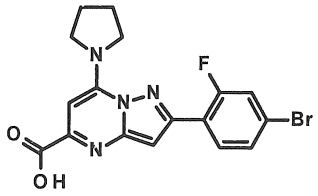
Hợp chất trung gian (E43)

Hợp chất trung gian (E44): Hợp chất trung gian (E43) (0,88 g, 2,58 mmol) và selen dioxit (1,1 g, 10 mmol) được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong pyridin (20 mL) trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng Xelit® ngắn. Phần lọc được làm bay hơi, phần còn lại được hấp thụ trong HCl 1N. Chất rắn được lọc, được rửa bằng HCl 1N, sau đó nước và được làm khô (trong không khí) để thu được 0,95 g (99%) hợp chất trung gian (E44).



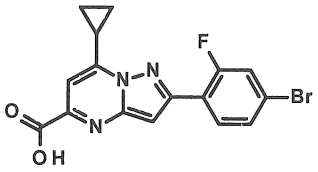
Hợp chất trung gian (E44)

Hợp chất trung gian (E45): Hỗn hợp gồm hợp chất trung gian (D45) (4,1 g, 9,78 mmol) và KOH (2,74 g, 48,9 mmol) trong EtOH (40 mL) được hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp được làm nguội xuống 0°C, được khuấy trong 15 phút, phần kết tủa được lọc và được làm khô (chân không, 60°C) để thu được 4,5 g (100%) hợp chất trung gian (E45).



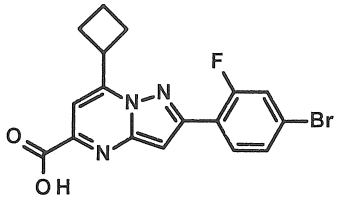
hợp chất trung gian (E45)

Hợp chất trung gian (E46): KOH (0,74 g, 11,1 mmol) được hòa tan trong EtOH (40 mL) sau đó hợp chất trung gian (D46) (1,5 g, 3,71 mmol) được bổ sung từng phần và huyền phù được hồi lưu trong 4 giờ sau đó qua đêm ở RT. Hỗn hợp được làm nguội xuống 0°C, được khuấy trong 15 phút, phần kết tủa được lọc, được rửa hai lần bằng DIPE và được làm khô (chân không, 60°C) để thu được 1,52g (98%) hợp chất trung gian (E46).

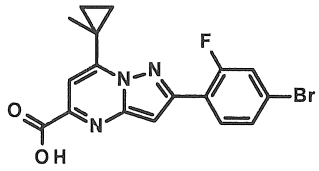
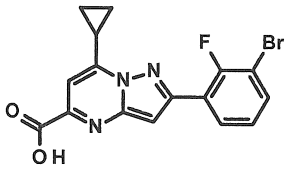
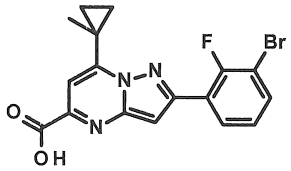
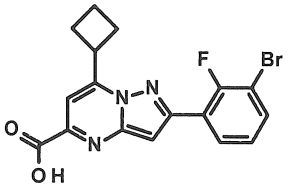
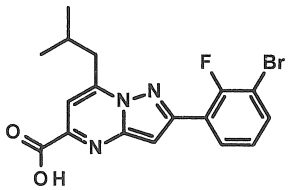
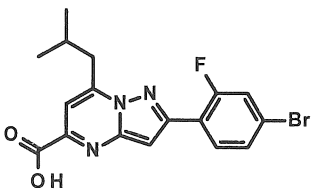


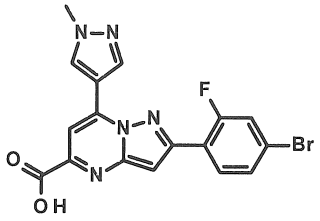
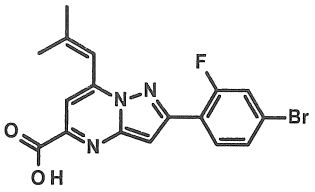
hợp chất trung gian (E46)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình nêu trên.

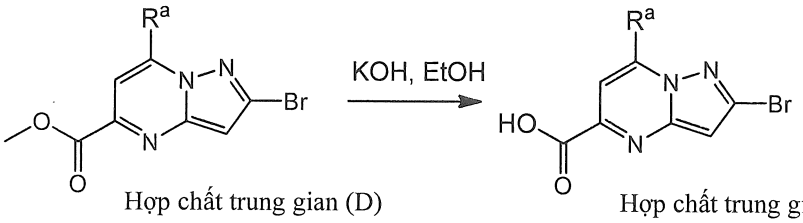


hợp chất trung gian (E48)

	
hợp chất trung gian (E50)	hợp chất trung gian (E51)
	
hợp chất trung gian (E52)	hợp chất trung gian (E53)
	
hợp chất trung gian (E57)	hợp chất trung gian (E58)

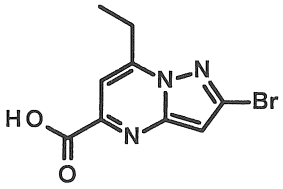
	
hợp chất trung gian (E59)	hợp chất trung gian (E60)

Sơ đồ phản ứng:



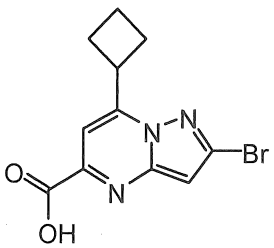
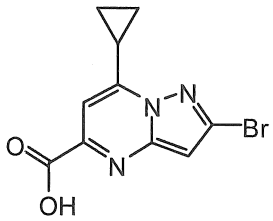
Hợp chất trung gian (D) Hợp chất trung gian (E)

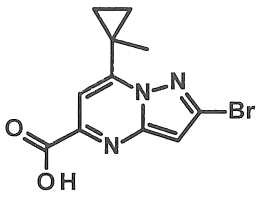
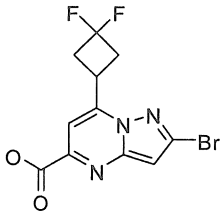
Hợp chất trung gian (E47): Hợp chất trung gian (D47) (8,07 g; 28,4 mmol) được tạo huyền phù trong EtOH (170 mL) sau đó KOH (5,63 g; 85,2 mmol) được bổ sung vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn dính còn lại được rửa bằng Et_2O để thu được 8,25 g (94%) hợp chất trung gian (E47) dưới dạng chất rắn màu trắng.

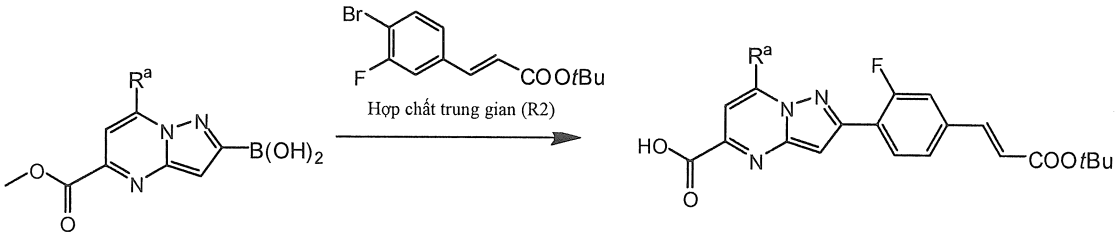


hợp chất trung gian (E47)

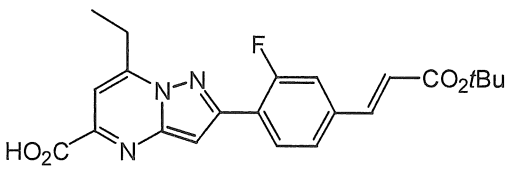
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình nêu trên.

	
hợp chất trung gian (E55)	hợp chất trung gian (E56)

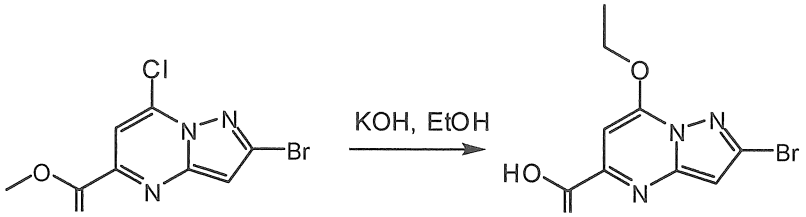
	
hợp chất trung gian (E63)	hợp chất trung gian (E64)



Hợp chất trung gian (E49): Dung dịch chứa hợp chất trung gian (D48) (100 mg; 0,402 mmol), hợp chất trung gian (R2) (121 mg; 0,402 mmol) và K_3PO_4 (256 mg; 1,21 mmol) trong 1,4-dioxan (2,9 mL) và nước (878 µL) được sục N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (28 mg; 43,0 µmol) được bổ sung vào, hỗn hợp được sục lại bằng N_2 và được làm nóng ở 100°C sử dụng một thiết bị vi sóng kiểu đơn (Biotage® Initiator EXP 60) có công suất nằm trong khoảng 0 đến 400W trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc đến khô để thu được 472 mg (100%) hợp chất trung gian (E49) dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.



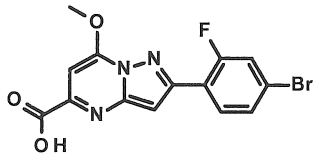
hợp chất trung gian (E49)



Chất trung gian (I1) Chất trung gian (E54)

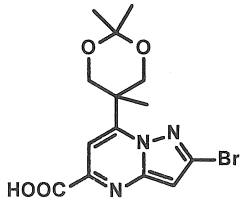
Hợp chất trung gian (E54): Hợp chất trung gian (I1) (0,5 g, 1,3 mmol) được cho vào huyền phù trong EtOH (20 mL), sau đó KOH (0,257 g, 3,9 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và chất rắn dính còn lại được làm khô trong chân không (60°C) để thu được 0,7 g hợp chất trung gian (E54).

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo hợp chất trung gian (E54).



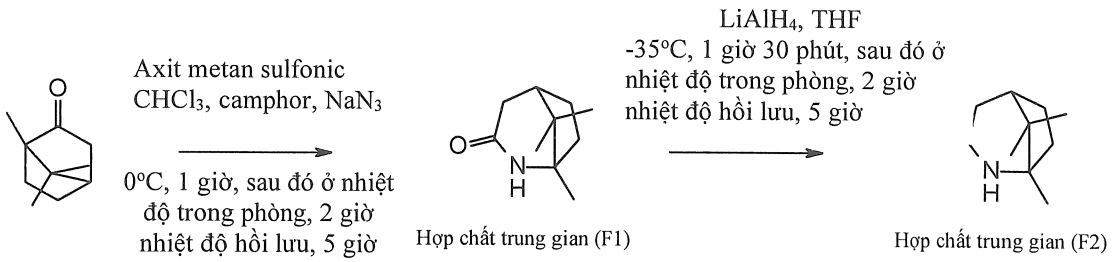
hợp chất trung gian (E61)

Hợp chất trung gian (E62): Dung dịch chứa $LiOH•H_2O$ (0,327 g, 13,7 mmol) trong H_2O (6 ml) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian (D60) (3,50 g, 9,11 mmol) trong THF (60 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc trong áp suất giảm. EtOH được bổ sung và hỗn hợp được cô đặc trong áp suất giảm. EtOH được bổ sung và chất rắn được lọc, được rửa bằng Et_2O và được làm khô để thu được 2,60 g (77%) hợp chất trung gian (E62) dưới dạng muối lithi.

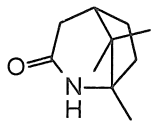


hợp chất trung gian (E62)

Hợp chất trung gian (F)

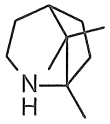


Hợp chất trung gian (F1): Ở nhiệt độ 0°C, camphor (10 g, 66 mmol), sau đó natri azit (8,56 g, 132 mmol) được thêm từng phần nhỏ vào hỗn hợp gồm axit metansulfonic (75 g) trong $CHCl_3$ (200 mL).Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1 giờ. Sau đó, phản ứng được làm ấm đến RT, khuấy trong 2 giờ và được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống RT, dung dịch nước Na_2CO_3 được bổ sung đến độ pH 8. Hỗn hợp được chiết bằng DCM, lớp hữu cơ được làm khô, lọc và làm bay hơi để thu được hợp chất trung gian (F1). Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo mà không cần tinh chế.



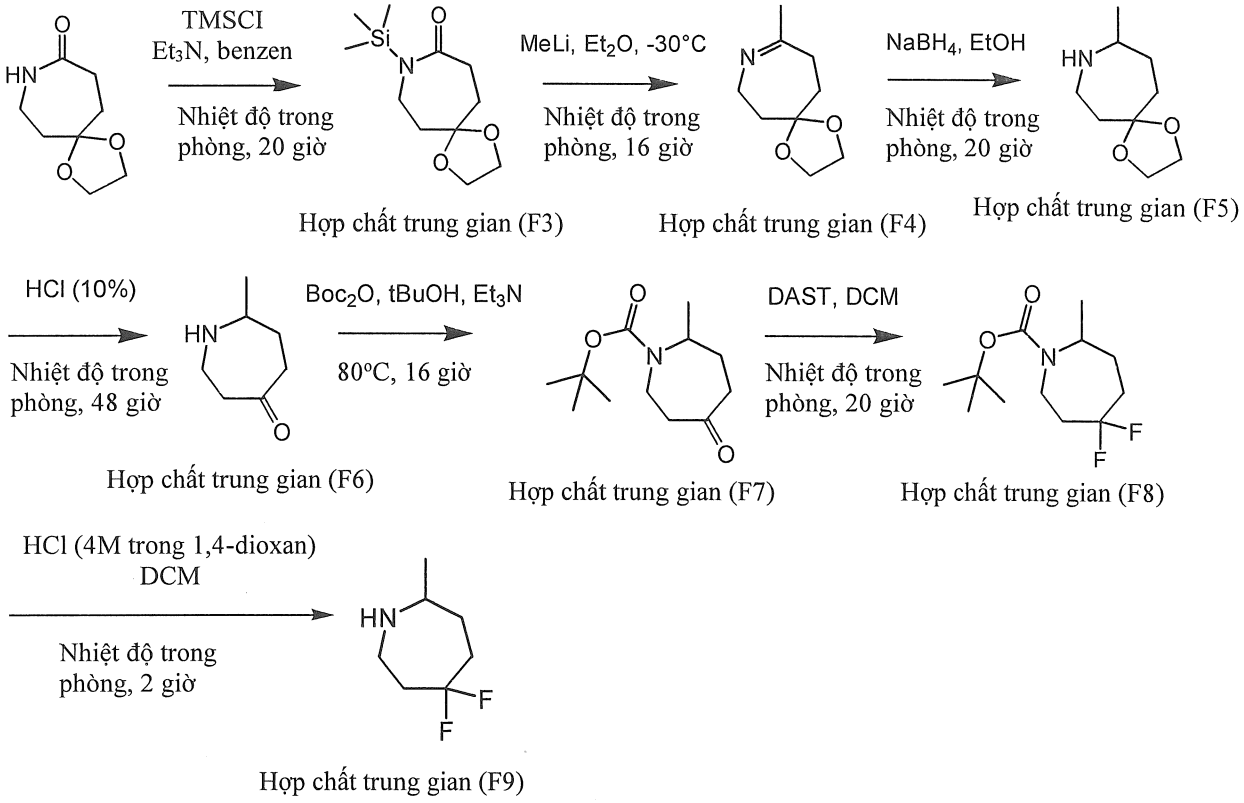
Hợp chất trung gian (F1)

Hợp chất trung gian (F2): Ở nhiệt độ -35°C, $LiAlH_4$ (5 g, 135 mmol) được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất trung gian (F1) trong THF (150 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -35°C trong 1 giờ 30 phút. Sau đó, phản ứng được làm ấm đến RT, khuấy trong 2 giờ và được làm nóng ở nhiệt độ hồi lưu trong 5 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống RT, nước và 20% dung dịch nước NaOH được thêm vào. Hỗn hợp được lọc. HCl đậm đặc (10 mL) được bổ sung vào phần lọc và dung môi được làm bay hơi. Ở nhiệt độ 0°C, 30% dung dịch nước NaOH được bổ sung vào phần cặn. Hỗn hợp được chiết bằng Et_2O, lớp hữu cơ được tách, làm khô, lọc và làm bay hơi. Phần còn lại được tinh chế bằng chưng cất chân không (70°C, 20 torr = 2,66 kPa) để thu được 1,4 g (14%) hợp chất trung gian (F2).



Hợp chất trung gian (F2)

Sơ đồ phản ứng:

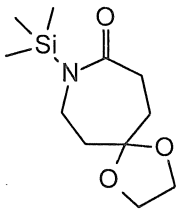


Hợp chất trung gian (F3) Hợp chất trung gian (F4) Hợp chất trung gian (F5)

Hợp chất trung gian (F6) Hợp chất trung gian (F7) Hợp chất trung gian (F8)

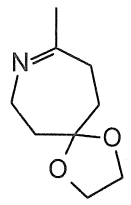
Hợp chất trung gian (F9)

Hợp chất trung gian (F3): Et_3N (12,8 g, 0,13 mol) và TMSCl (12,1 g, 0,11 mol) được thêm vào dung dịch chứa 1,4-dioxa-8-azaspiro[4,6]undecan-9-on CAS [172090-55-0] (17,3 g, 0,10 mol) trong benzen (200 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở RT trong 20 giờ. Hỗn hợp được lọc và phần lọc được làm bay hơi để thu được 23 g (90%) hợp chất trung gian (F3).



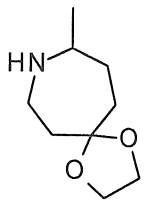
Hợp chất trung gian (F3)

Hợp chất trung gian (F4): Ở -30°C, MeLi (25 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F3) (6,1 g, 25 mmol) trong Et_2O (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó, dung dịch nước NH_4Cl (1 g trong 40 mL nước) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng Et_2O. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi để thu được 4 g (94%) hợp chất trung gian (F4).



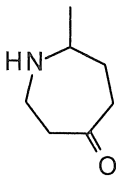
Hợp chất trung gian (F4)

Hợp chất trung gian (F5): $NaBH_4$ (1,2 g) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F4) trong EtOH (30 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. 10% dung dịch nước K_2CO_3 (50 mL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 1,73 g (43%) hợp chất trung gian (F5).



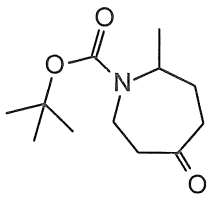
Hợp chất trung gian (F5)

Hợp chất trung gian (F6): Dung dịch của hợp chất trung gian (F5) trong HCl (10%) (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được rửa bằng Et_2O. Phần kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 1,32 g (64%) hợp chất trung gian hydroclorua (F6).



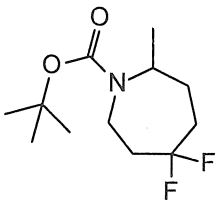
Hợp chất trung gian (F6)

Hợp chất trung gian (F7): Boc_2O (1,95 g, 8,3 mmol) và Et_3N (1,62 g, 16 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian hydroclorua (F6) (1,32 g, 8,1 mmol) trong tBuOH (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được rửa bằng dung dịch nước axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi để thu được 1,4 g (76%) hợp chất trung gian (F7).



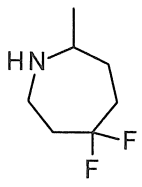
Hợp chất trung gian (F7)

Hợp chất trung gian (F8): DAST (2,4 g, 15 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F7) (1,4 g, 6,14 mmol) trong DCM (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. dung dịch nước K_2CO_3 10% (50 mL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 1,4 g (86%) hợp chất trung gian (F8).



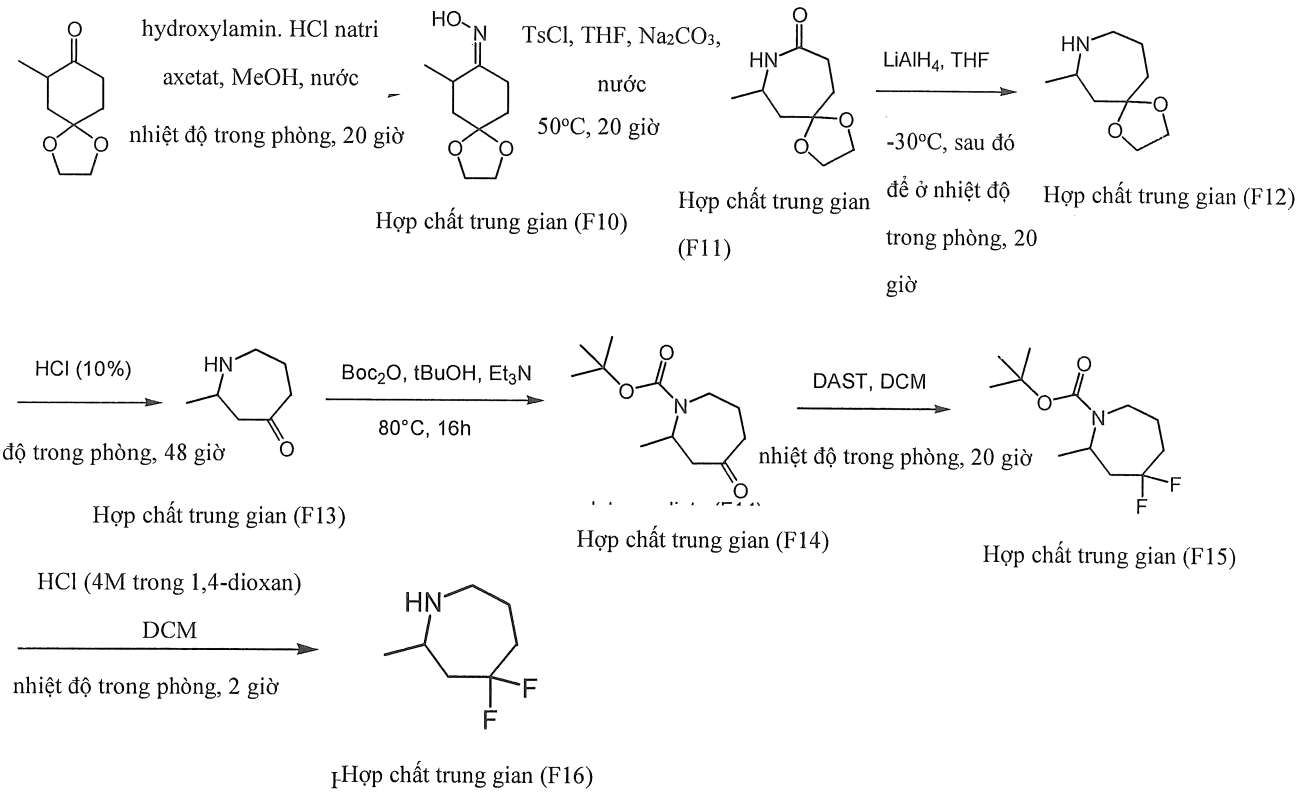
Hợp chất trung gian (F8)

Hợp chất trung gian (F9): HCl (4M trong 1,4-dioxan) (3 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F8) (1,4 g, 5,3 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được rửa bằng ete. Phần kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,6 g hợp chất trung gian hydroclorua (F9).



Hợp chất trung gian (F9)

Sơ đồ phản ứng:



Hợp chất trung gian (F10)

Hợp chất trung gian (F11)

Hợp chất trung gian (F12)

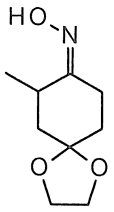
Hợp chất trung gian (F13)

Hợp chất trung gian (F14)

Hợp chất trung gian (F15)

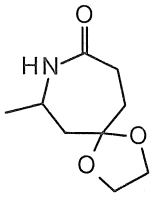
Hợp chất trung gian (F16)

Hợp chất trung gian (F10): Hydroxylamin hydroclorua (6,3 g, 91 mmol) và dung dịch natri axetat (7,5 g, 91 mmol) trong nước (40 mL) được bổ sung vào dung dịch 7-metyl-1,4-dioxaspiro[4,5] decan-8-on CAS [702-69-2] (7,2 g, 42,30 mmol) trong MeOH (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. MeOH được làm bay hơi và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi để thu được 7,3 g hợp chất trung gian (F10).



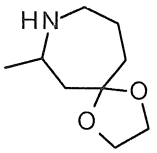
Hợp chất trung gian (F10)

Hợp chất trung gian (F11): Tosylclorua (13 g) và dung dịch Na_2CO_3 (14,5 g) trong nước (140 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F10) (7,3 g) trong THF (150 mL). Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 20 giờ. Dung dịch nước K_2CO_3 10% (50 mL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 1,7 g (22%) hợp chất trung gian (F11).



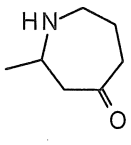
Hợp chất trung gian (F11)

Hợp chất trung gian (F12): Ở nhiệt độ -30°C, $LiAlH_4$ (2 g, 54 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F11) (1,7 g, 8,2 mmol) trong THF (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Sau đó, dung dịch nước NaOH được bổ sung và hỗn hợp được lọc. Bã được rửa bằng THF và phần lọc được làm bay hơi để thu được 1,4 g hợp chất trung gian (F12).



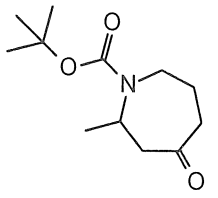
Hợp chất trung gian (F12)

Hợp chất trung gian (F13): Dung dịch của hợp chất trung gian (F12) trong HCl (10%) (30 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được rửa bằng Et_2O. Phần kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 1,32 g (64%) hợp chất trung gian hydroclorua (F13)



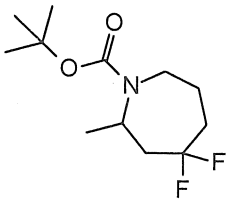
Hợp chất trung gian (F13)

Hợp chất trung gian (F14): Boc_2O (1,95 g, 8,3 mmol) và Et_3N (1,62 g, 16 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian hydroclorua (F13) (1,32 g, 8,1 mmol) trong tBuOH (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 16 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được rửa bằng dung dịch nước axit xitric. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi để thu được 1,4 g (76%) hợp chất trung gian (F14).



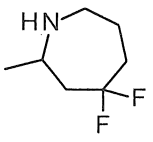
Hợp chất trung gian (F14) [4]

Hợp chất trung gian (F15): DAST (2,4 g, 15 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F14) (1,4 g, 6,14 mmol) trong DCM (4 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Dung dịch nước K_2CO_3 10% (50 mL) được bổ sung, hỗn hợp được khuấy trong 30 phút và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 1,4 g (86%) hợp chất trung gian (F15).

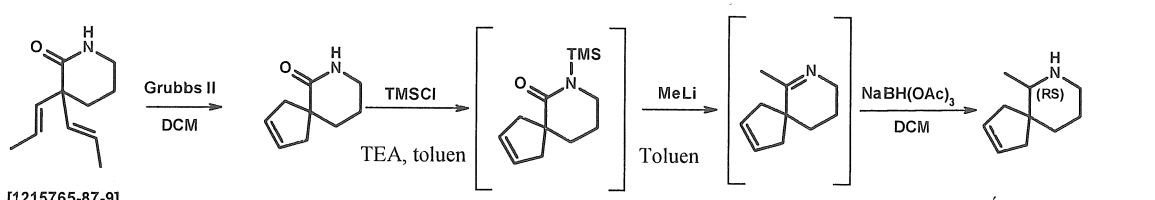


Hợp chất trung gian (F15) [5]

Hợp chất trung gian (F16): HCl (4M trong 1,4-dioxan) (3 mL) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (F15) (1,4 g, 5,3 mmol) trong DCM (3 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được rửa bằng ete. Phần kết tủa được lọc và được làm khô để thu được 0,6 g hợp chất trung gian hydroclorua (F16).



Hợp chất trung gian (F16)

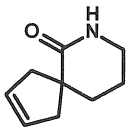


[1215765-87-9]

Hợp chất trung gian (F17)

Hợp chất trung gian (F18)

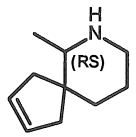
Hợp chất trung gian (F17): Dung dịch 3,3-di-2-propen-1-yl-2-piperidinon (9,0 g, 50,2 mmol) trong DCM (200 ml) được loại khí và Grubbs II (0,013 g, 0,015 mmol) được bổ sung và phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày và ở nhiệt độ 40°C trong 10 giờ. Phản ứng được cô trong điều kiện áp suất giảm. Dầu thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 40-63 µm, Fluka®, gradien pha động: từ pentan/Et_2O 50/50 đến 0/100) để thu được chất rắn bạc. Phần rắn được hòa tan trong 10 mL diclometan và 5 g SilicaMetS DMT (Silicycle®, 40-63 µm, chất chống muội ruteni) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất chống muội được lọc và phần lọc được làm bay hơi để thu được 6,52 g (86%) hợp chất trung gian (F17) dưới dạng chất rắn màu trắng.



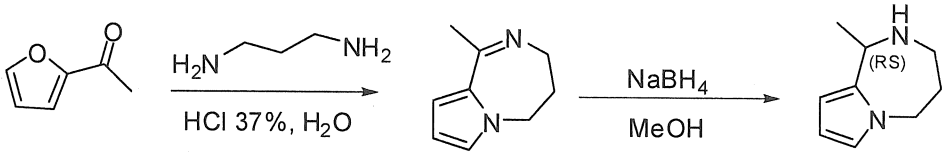
Hợp chất trung gian (F17)

Hợp chất trung gian (F18): TMSCl (1,7 mL, 13,4 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (F17) (2,0 g, 13,2 mmol) và TEA (2,8 mL, 19,8 mmol) trong toluen (25 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 5 giờ. Pentan (20 mL) và dietyl ete (20 mL) khan được bổ sung và phần rắn được lọc trên bộ lọc Millipore. Phần lọc được làm bay hơi một phần (pentan và Et_2O) để thu được 15 ml sản phẩm cộng TMS trong toluen còn lại. Dung dịch này được bổ sung nhỏ giọt vào MeLi 1,6M trong Et_2O (9,6 ml, 14,8 mmol) ở nhiệt độ -30°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -30°C trong 20 phút và được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng trong quá 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng cách bổ sung 20 ml NH_4Cl chứa nước bão hòa và được chiết bằng Et_2O (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm để loại ra dietyl ete và thu được dung dịch imin trong toluen. Dung dịch này được pha loãng bằng DCM (30 mL) sau đó $NaBH(OAc)_3$ (3,50 g, 16,5 mmol) được bổ sung từng phần ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ và được

làm dừng bằng cách bổ sung 20 ml NH_4Cl chứa nước bão hòa và được chiết bằng DCM (2 x 40 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na2SO4, được lọc, được xử lý bằng HCl 4 M trong dioxan (4,6 mL, 18,5 mmol) và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, pha động: DCM/MeOH/$_{aq}NH_3$ 90/10/1) để thu được 1,5 g (60%) hợp chất trung gian (F18) dưới dạng chất rắn màu trắng.

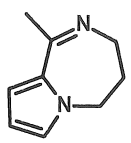


Hợp chất trung gian (F18)



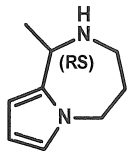
Hợp chất trung gian (F19) Hợp chất trung gian (F20)

Hợp chất trung gian (F19): H_2O (2,00 mL) và sau đó HCl 37% (2,20 mL, 26,8 mmol) được bổ sung nhỏ giọt cẩn thận vào 1,3-diaminopropan (6,17 g, 83,2 mmol) đã được khuấy ở nhiệt độ 0°C (bình đá lạnh) sau đấy bổ sung 2-furyl metyl keton (4,00 g, 36,3 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được trong điều kiện hồi lưu (bể dầu ở nhiệt độ 120°C) trong 15 phút sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 45 phút. K_2CO_3 (4 g) và nước (4 mL) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (3x25 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được rửa bằng aq. K_2CO_3 (10 mL, 30% khối lượng), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm và được tinh chế bằng LC điều chế (nhôm oxit trung hòa (Typ 507C, Brockmann I, ~150 mesh, Sigma-Aldrich® 19,997-4); pha động: DCM/MeOH 100/0 đến 98/2). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 1,70 g hợp chất trung gian (F19) dưới dạng dầu nâu vàng (32%).

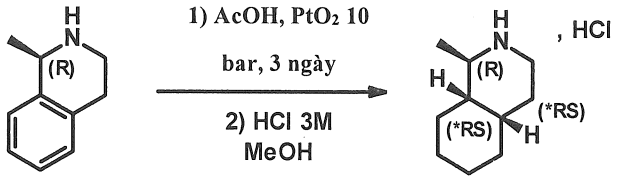


Hợp chất trung gian (F19)

Hợp chất trung gian (F20): $NaBH_4$ (0,564 g, 14,9 mmol) được bổ sung từng phần trong 10 phút vào dung dịch của hợp chất trung gian (F19) (1,70 g, 11,5 mmol) trong MeOH (11,5 mL) ở nhiệt độ 0°C (bình nước đá lạnh). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ và sau đó được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được đưa vào H_2O (20 mL) và được chiết bằng DCM (3x20 mL). Các lớp hữu cơ gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 1,51 g (88%) hợp chất trung gian (F20) dưới dạng dầu.



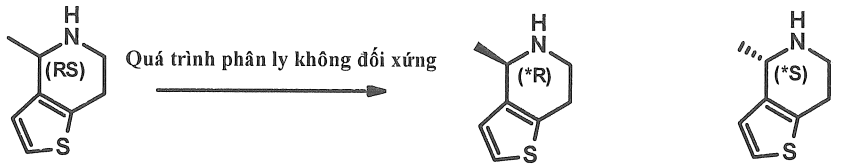
Hợp chất trung gian (F20)



[CAS: 84010-66-2]

Hợp chất trung gian (F21)

Hợp chất trung gian (F21): Trong bình phản ứng Parr®, (1R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyl-isoquinolin (2,00 g, 13,6 mmol) được hòa tan trong AcOH (32 mL). PtO_2 (1,60 g, 7,06 mmol) được bổ sung và phản ứng được thổi 3 lần bằng H_2. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 10 bar trong 3 ngày. Chất xúc tác được lọc, phần cặn được rửa bằng AcOH và EtOAc và làm bay hơi đến khi khô để thu được 4,46 g sản phẩm thô dưới dạng dầu không màu. Dầu này được hòa tan trong toluen và được đồng làm bay hơi 2 lần để thu được 3,12 g hợp chất trung gian mà được hòa tan trong MeOH (154 mL) và HCl 3M trong CPME (34 mL) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi trong chân không để thu được 3,90 g hợp chất trung gian (F21) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt (định lượng).

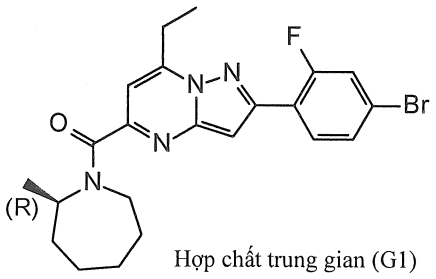


[CAS: 92503-61-2] Hợp chất trung gian (F22) Hợp chất trung gian (F23)

Các hợp chất trung gian (F22) và (F23): 4,5,6,7-tetrahydro-4-metyl-thieno[3,2-c]pyridin được tinh chế bằng SFC không đối xứng (pha tĩnh: Lux xenluloza® 2 5µm 250*21,2mm, pha động: 80% CO_2, 20% iPOH(0,3% iPrNH2)) để thu được 2 phần chiết: 2 g hợp chất trung gian (F22) dưới dạng dầu không màu (*R) và 2,1 g hợp chất trung gian (F23) dưới dạng dầu không màu (*S).

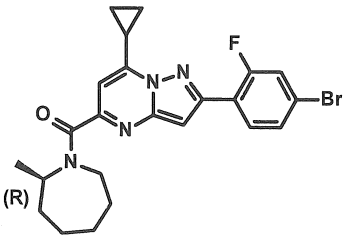
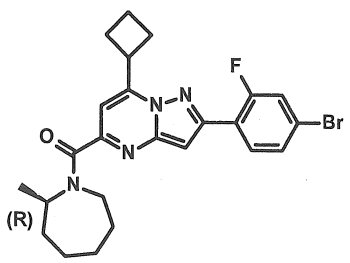
Hợp chất trung gian (G)

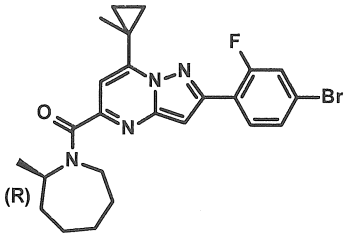
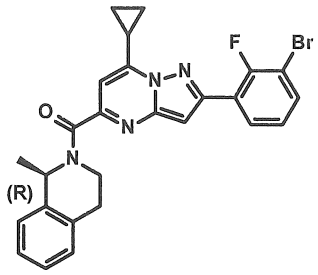
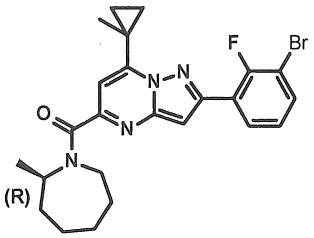
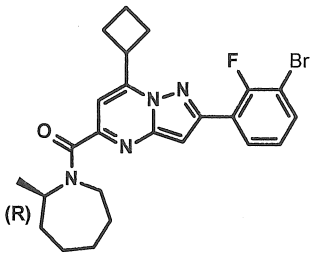
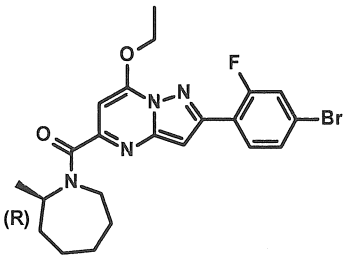
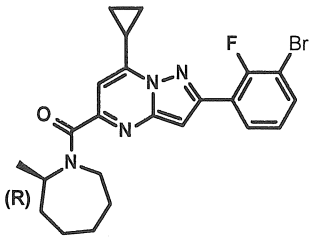
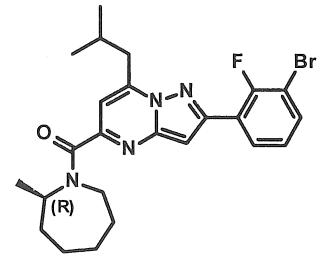
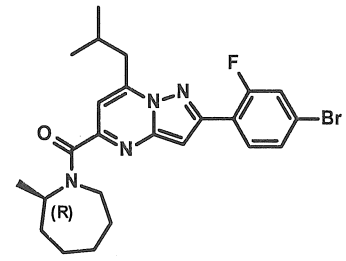
Hợp chất trung gian (G1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E1) (2 g, 4,97 mmol), (R)-2-metyl-azepan hydroclorua (0,893 g, 5,97 mmol), HATU (2,84 g, 7,46 mmol) và DIEA (2,61 mL, 14,92 mmol) trong DMF (20 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước (100 mL), phần kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô (chân không, 60°C). Phần cặn (2,38 g, >100%) được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng silicagel (80g, 15-40µm, dung môi rửa giải: từ 80% heptan, 20% EtOAc đến 70% heptan, 30% EtOAc). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 1,96 g (86%) hợp chất trung gian (G1).

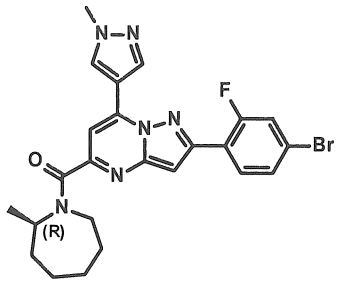
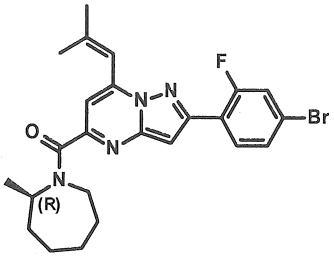
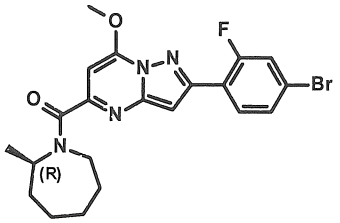
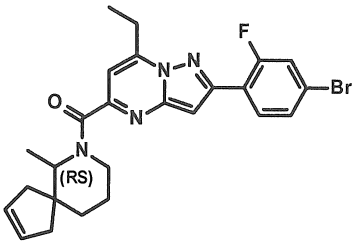
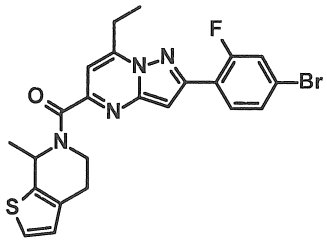
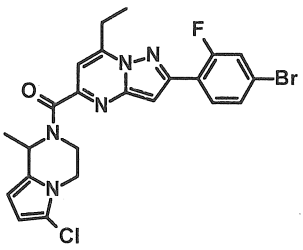
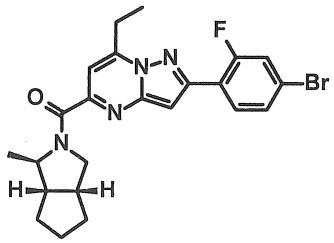
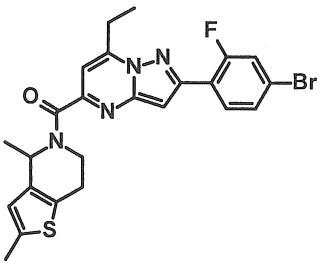
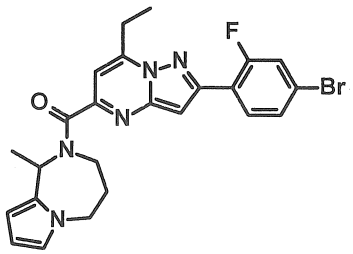
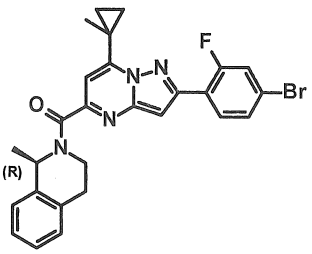


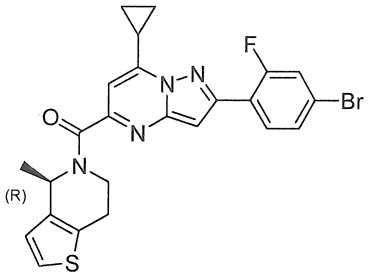
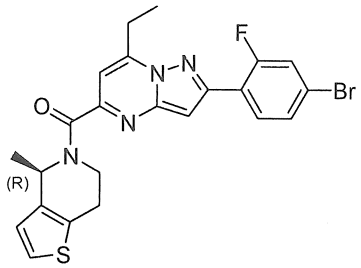
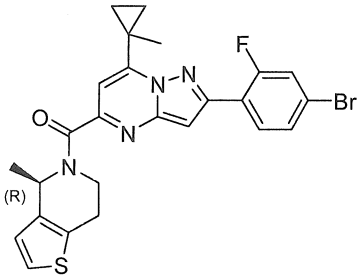
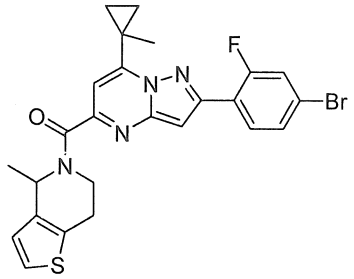
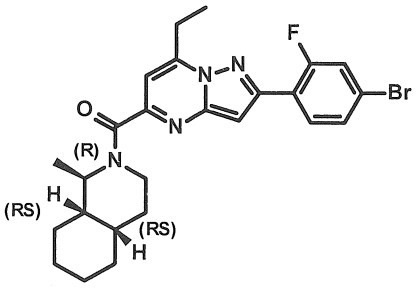
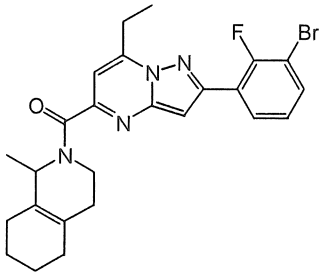
Hợp chất trung gian (G1)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình ở trên:

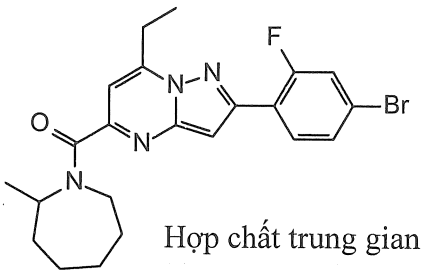
	

Hợp chất trung gian (G66)	Hợp chất trung gian (G88)
	
Hợp chất trung gian (G92)	Hợp chất trung gian (G93)
	
Hợp chất trung gian (G112)	Hợp chất trung gian (G113)
	
Hợp chất trung gian (G115)	Hợp chất trung gian (G116)
	
Hợp chất trung gian (G131)	Hợp chất trung gian (G132)

	
Hợp chất trung gian (G136)	Hợp chất trung gian (G138)
	
Hợp chất trung gian (G147)	Hợp chất trung gian (G169)
	
Hợp chất trung gian (G234)	Hợp chất trung gian (G237)
	
Hợp chất trung gian (G240)	Hợp chất trung gian (G243)
	
Hợp chất trung gian (G246)	Hợp chất trung gian (G262)

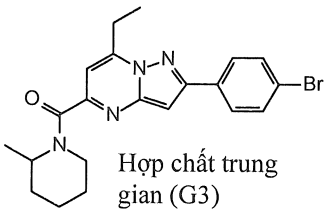
	
Hợp chất trung gian (G263)	Hợp chất trung gian (G264)
	
Hợp chất trung gian (G265)	Hợp chất trung gian (G266)
	
Hợp chất trung gian (G310)	Hợp chất trung gian (G311)

Hợp chất trung gian (G2): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E1) (8,19 g, 22,5 mmol), BOP (10,86 g, 25 mmol), DIEA (7,10 g, 56 mmol) và 2-metylazepan hydroclorua (3,46 g, 23,1 mmol) trong DMF khan (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được cho bay hơi, sau đó phần cặn được cho vào $CHCl_3$ và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách và được làm cho bay hơi cho đến khô. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, $CHCl_3$/EtOAc (14/1)). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi. Phần cặn kết tinh từ hexan/Et_2O (1/1) để thu được 8,62 g (85%) hợp chất trung gian (G2).

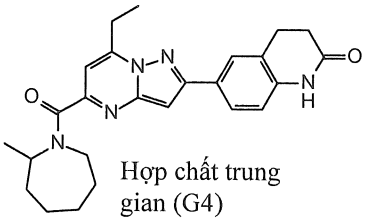


Hợp chất trung gian (G2)

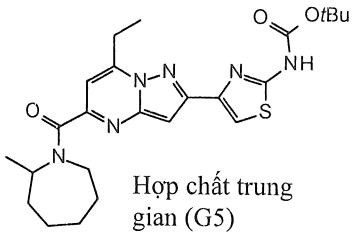
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên:



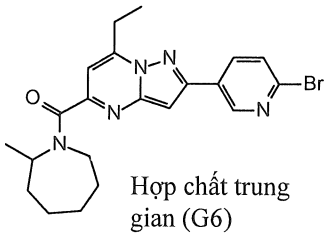
Hợp chất trung gian (G3)



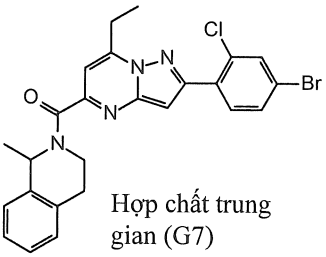
Hợp chất trung gian (G4)



Hợp chất trung gian (G5)

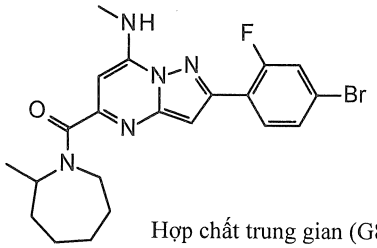


Hợp chất trung gian (G6)



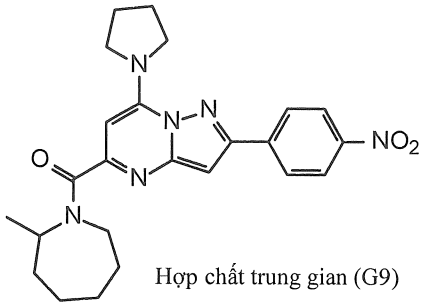
Hợp chất trung gian (G7)

Hợp chất trung gian (G8): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E36) (0,90 g, 2,47 mmol), BOP (1,10 g, 2,7 mmol), DIEA (0,797 g, 6,2 mmol) và 2-metylazepan hydroclorua (0,388 g, 2,5 mmol) trong DMF khan (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi, sau đó phần cặn được chiết bằng $CHCl_3$ và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, $CHCl_3/Et_2O$). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ hexan/Et_2O (1/1) để thu được 0,72 g (64%) hợp chất trung gian (G8).

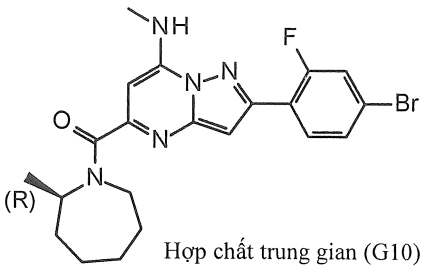


Hợp chất trung gian (G8)

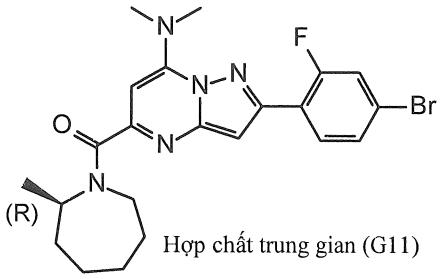
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



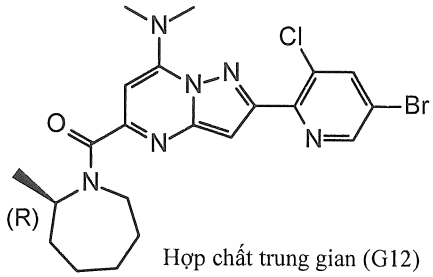
Hợp chất trung gian (G9)



Hợp chất trung gian (G10)

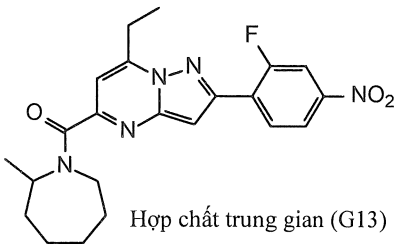


Hợp chất trung gian (G11)



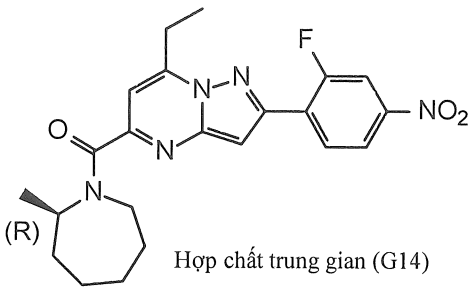
Hợp chất trung gian (G12)

Hợp chất trung gian (G13): TBTU (1,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (E10) (1,3 mmol), 2-metylazepan (1,4 mmol) và DIEA (3,2 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước, sau đó lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natrisulfat, được lọc và phần lọc được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được hợp chất trung gian (G13).

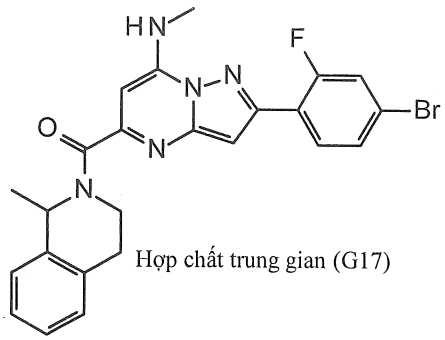


Hợp chất trung gian (G13)

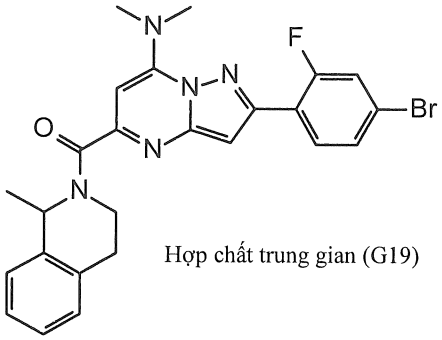
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



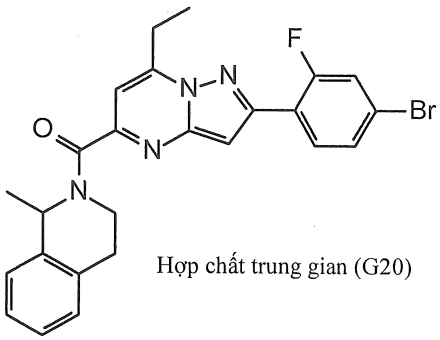
Hợp chất trung gian (G14)



Hợp chất trung gian (G17)

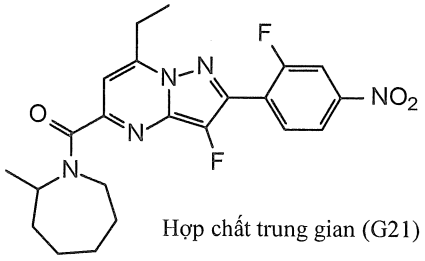


Hợp chất trung gian (G19)



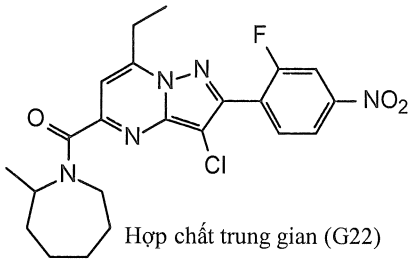
Hợp chất trung gian (G20)

Hợp chất trung gian (G21): TBTU (0,18 g, 0,56 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (E33) (0,18 g, 0,5 mmol), 2-metylazepan hydroclorua (0,08 g, 0,56 mmol) và DIEA (0,25 mL, 1,5 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung, sau đó lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 0,23 g (99%) hợp chất trung gian (G21).



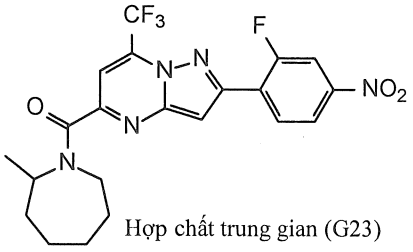
Hợp chất trung gian (G21)

Hợp chất trung gian (G22): TBTU (0,45 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (E32) (0,49 g, 1,3 mmol), 2-metylazepan hydroclorua (0,21 g, 1,4 mmol) và DIEA (0,5 mL, 3,2 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung, sau đó lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 0,54 g (80%) hợp chất trung gian (G22).



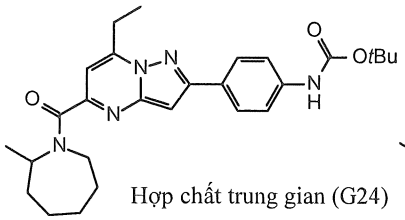
Hợp chất trung gian (G22)

Hợp chất trung gian (G23): DIEA (0,48 g, 3,72 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (E44) (0,46 g, 1,24 mmol), 2-metylazepan hydroclorua (140 mg, 1,24 mmol), HOAt (0,243 g, 1,24 mmol) và EDC (0,356 g, 1,86 mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước, được chiết bằng DCM, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc (1/1)). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 0,4 g (88%) hợp chất trung gian (G23).

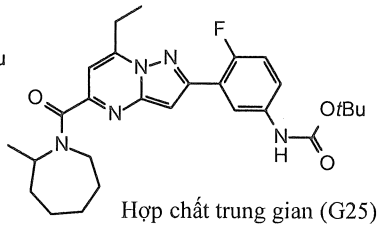


Hợp chất trung gian (G23)

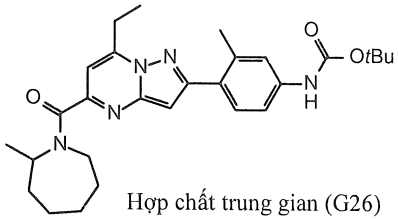
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



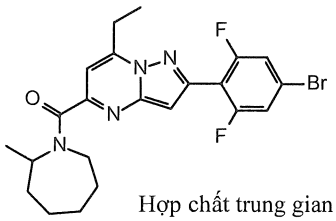
Hợp chất trung gian (G24)



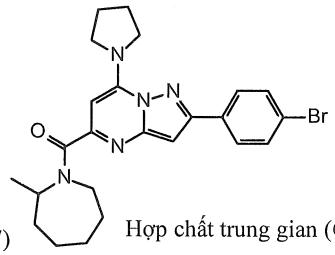
Hợp chất trung gian (G25)



Hợp chất trung gian (G26)

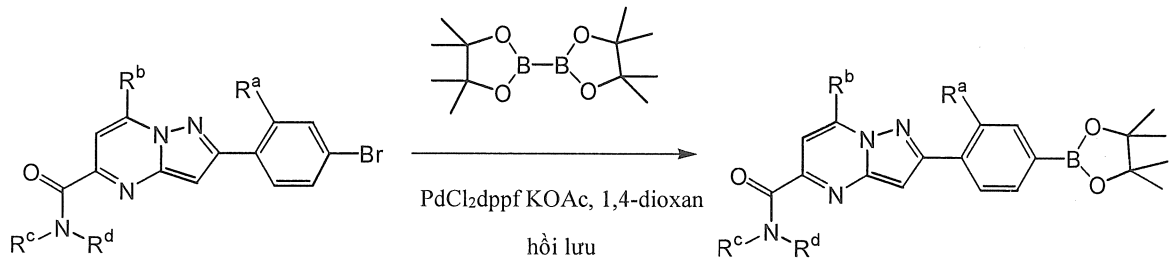


Hợp chất trung gian (G27)

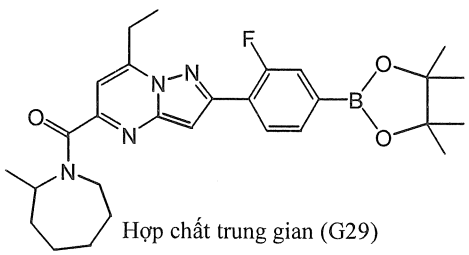


Hợp chất trung gian (G28)

Sơ đồ phản ứng:



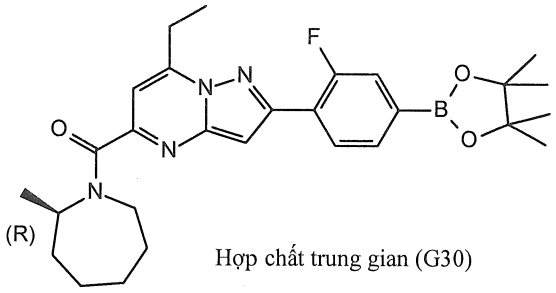
Hợp chất trung gian (G29): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G2) (6,60 g, 14,4 mmol), KOAc (4,23 g, 43,2 mmol), bis(pinacolato)dibo (5,12 g, 20,1 mmol) và $PdCl_2$dppf (0,527 g, 7,2 mmol) trong 1,4-dioxankhan được làm nóngtrong điều kiện hồi lưutrong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọcqua miếng Xelit® và phần lọc được làm bay hơi trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, $CHCl_3$). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi. Phần cặn được kết tinh trong hexan để thu được 5,15 g (71%) hợp chất trung gian (G29).



Hợp chất trung gian (G29)

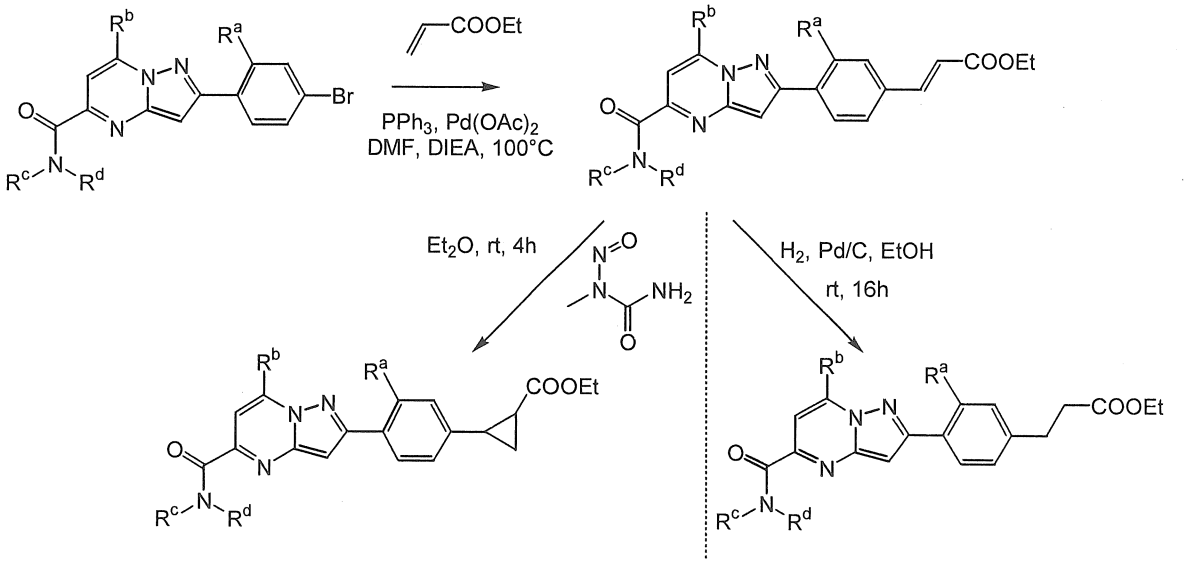
Hợp chất trung gian (G30): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G1) (8 g, 17,41

mmol), bispin (6,63 g, 26,12 mmol) và KOAc(5,13 g, 52,25 mmol) trong Me-THF (60 mL) được thổi bằng dòng N_2 trong 10 phút sau đó $PdCl_2$(dppf)DCM (1,42 g, 1,74 mmol) được bổ sung. Làm nóng hỗn hợp thu đượcở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 40 phút. Hỗn hợp được đổ vào nước và EtOAc, hỗn hợp được lọc qua miếng Xelit® ngắn, lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Quá trình tinh chế của sản phẩm thô được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký nhanh bằng silicagel (ống 120g, 15-40µm, heptan/EtOAc 80/20). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 7,5g (85%) hợp chất trung gian (G30). Sản phẩm được sử dụng cho bước tiếp theo.



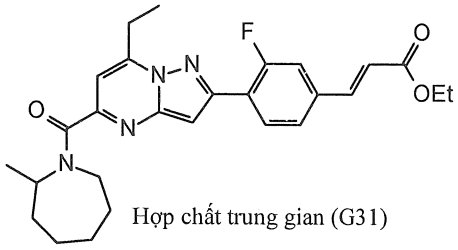
Hợp chất trung gian (G30)

Sơ đồ phản ứng:



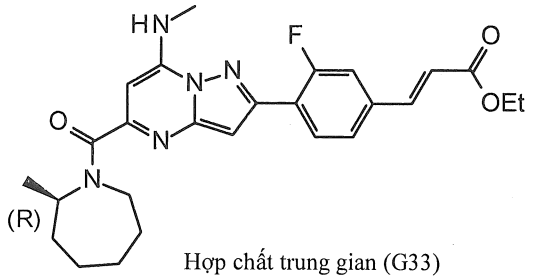
Hợp chất trung gian (G31): Etyl acrylat (330 mg, 3,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (G2) (300 mg, 0,65 mmol), PPh_3 (100 mg, 0,33 mmol), $Pd(OAc)_2$ (10 mg) và DIEA (0,4 mL, 6,5 mmol) trong DMF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 5 giờ. Sau đó, dung dịch được đổ vào nước và EtOAc

được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 170 mg (55%) hợp chất trung gian (G31).

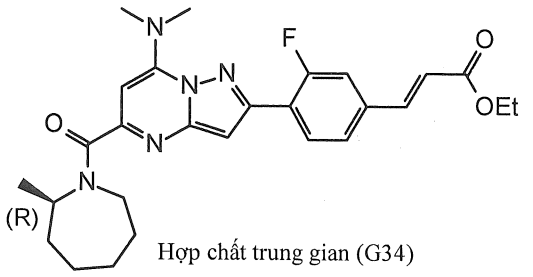


Hợp chất trung gian (G31)

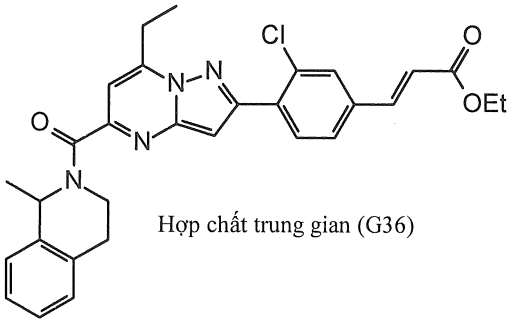
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



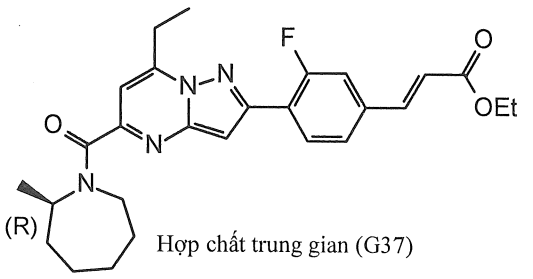
Hợp chất trung gian (G33)



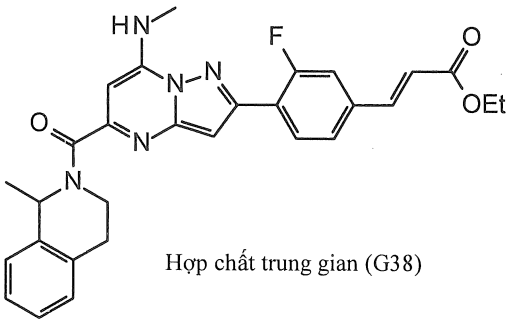
Hợp chất trung gian (G34)



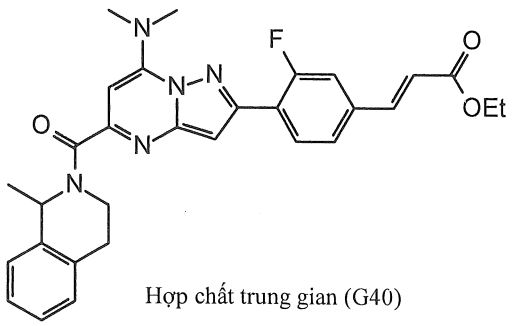
Hợp chất trung gian (G36)



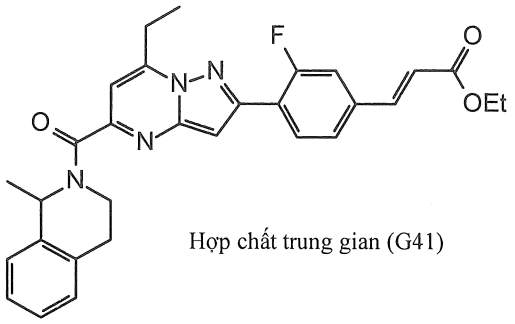
Hợp chất trung gian (G37)



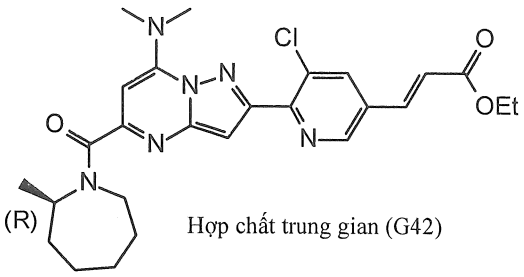
Hợp chất trung gian (G38)



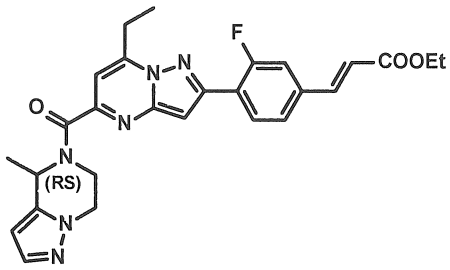
Hợp chất trung gian (G40)



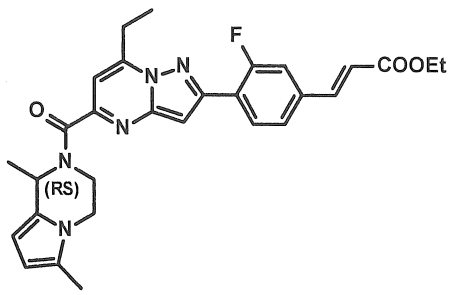
Hợp chất trung gian (G41)



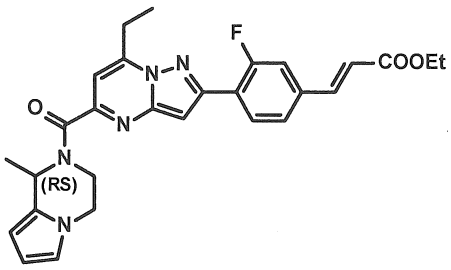
Hợp chất trung gian (G42)



hợp chất trung gian (G231)

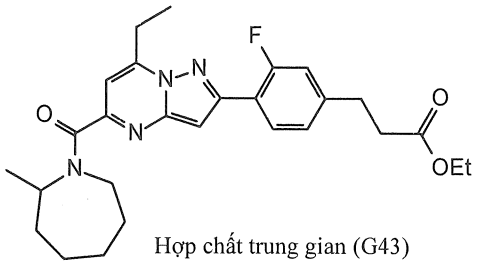


hợp chất trung gian (G232)



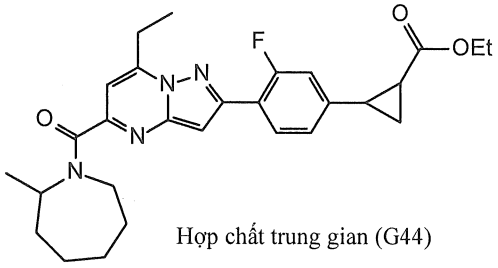
hợp chất trung gian (G233)

Hợp chất trung gian (G43): Hợp chất trung gian (G31) (514 mg, 1,1 mmol) được hòa tantrong EtOH (10 mL) và Pd/C (0,1 g) được bổ sung. Hỗn hợp được lắctrong 16 giờ ở nhiệt độ trong phịng trong môi trường khí hydro (1 bar). Sau đó dung dịch được lọc qua miếng Xelit®để loại bỏ chất xúc tác và phần lọc được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 0,16 g (31%) hợp chất trung gian (G43).



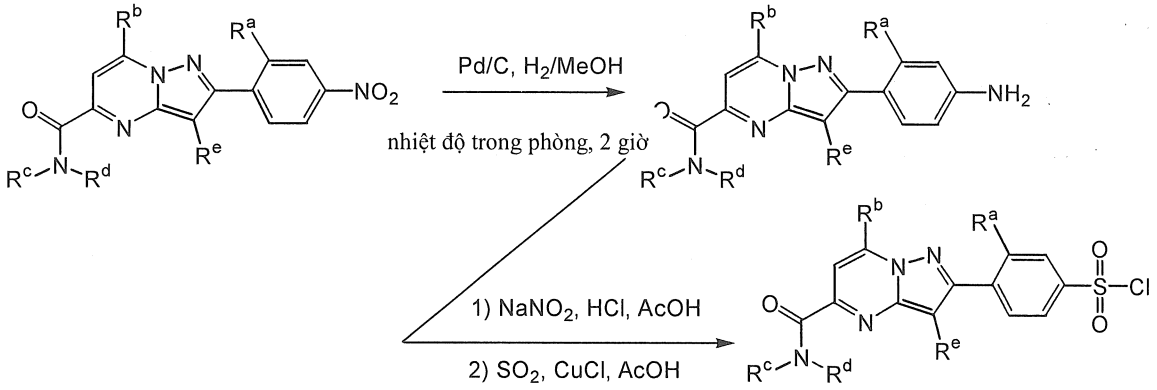
Hợp chất trung gian (G43)

Hợp chất trung gian (G44): Dung dịch diazometan trong Et_2O (được điều chế từ 0,5 g N-nitrosometylurea) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G31) (0,11 g, 0,23 mmol) trong Et_2O (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 80 mg hợp chất trung gian (G44).

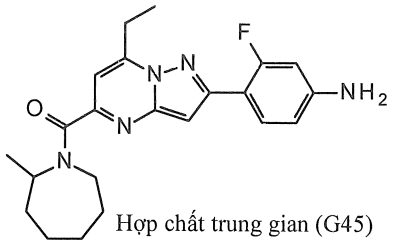


Hợp chất trung gian (G44)

Sơ đồ phản ứng:

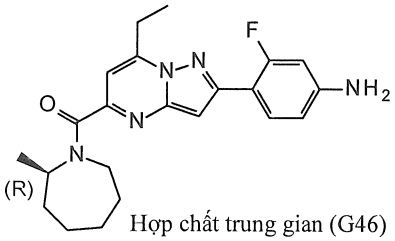


Hợp chất trung gian (G45): Hợp chất trung gian (G13) (0,4 g, 0,9 mmol) được hòa tantrong MeOH (50 mL) và Pd/C (0,1 g) được bổ sung. Hỗn hợp được lắc trong 2 giờ ở nhiệt độ trong phòng trong môi trường khí hydro (1 bar). Sau đó dung dịch được lọc qua miếng Xelit®để loại bỏ chất xúc tác và phần lọc được làm bay hơi để thu được 0,35 g (99%) hợp chất trung gian (G45).

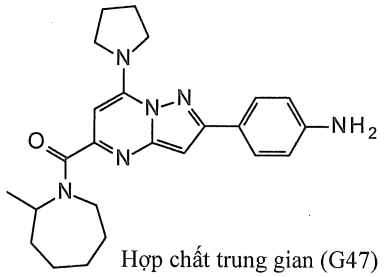


Hợp chất trung gian (G45)

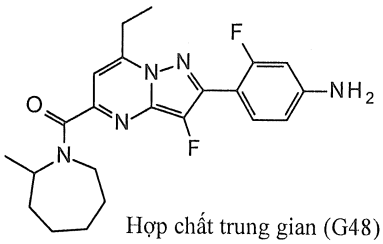
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



Hợp chất trung gian (G46)

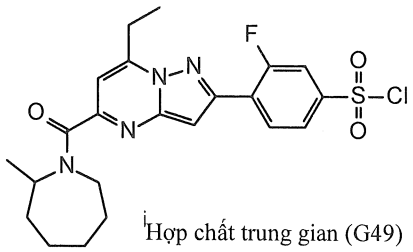


Hợp chất trung gian (G47)



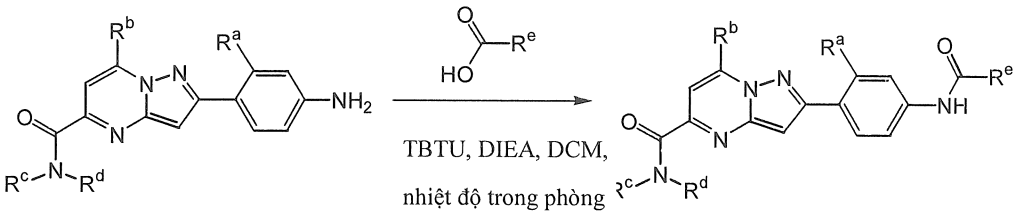
Hợp chất trung gian (G48)

Hợp chất trung gian (G49): Hợp chất trung gian (G45) (0,6 g, 1,52 mmol) được hòa tantrong hỗn hợp của HCl cc (0,77 mL) và AcOH (0,39 mL). Dung dịch được làm lạnh xuống nhiệt độ 0°C và dung dịch natri nitrit (0,13 g, 1,9 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt bằng cách khuấy. Sau 30 phút, hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù CuCl (77 mg, 0,77 mmol) trongdung dịch bão hòa SO_2trong AcOH (0,43 mL) ở nhiệt độ 5°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 10°C sau đó đổ vào nước. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằngdung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi để thu được 0,25 g hợp chất trung gian (G49).

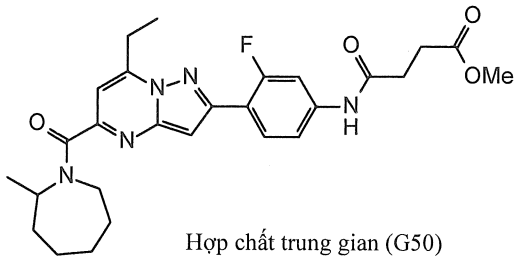


Hợp chất trung gian (G49)

Sơ đồ phản ứng:

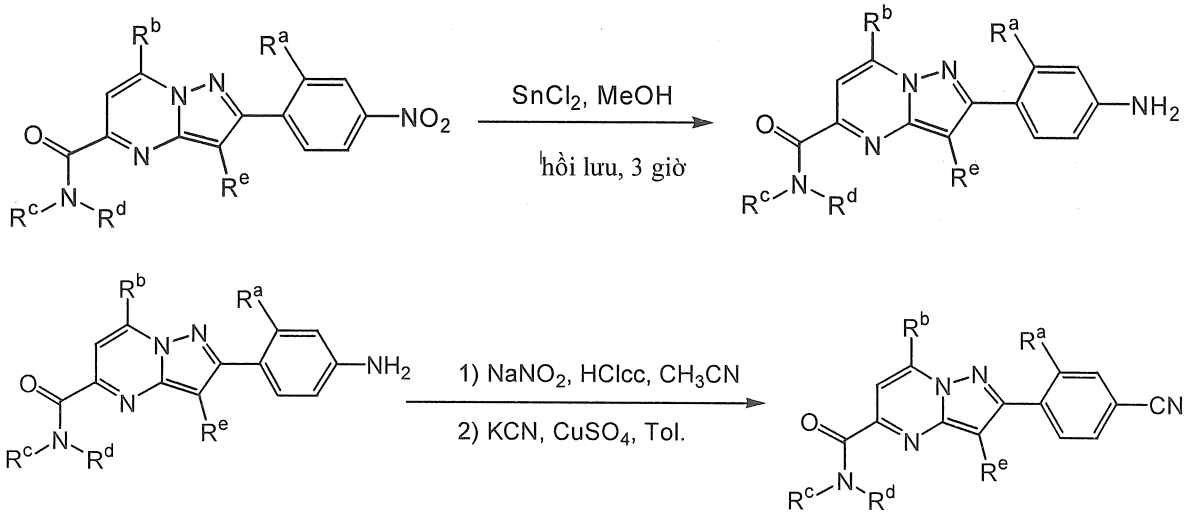


Hợp chất trung gian (G50): TBTU (0,45 g, 1,39 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (G45) (0,5 g, 1,26 mmol), 1-metyl este của axit etan dicarboxylic (0,19 g, 1,39 mmol) và DIEA (0,3 mL, 1,9 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được đổ vào nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 500 mg (78%) hợp chất trung gian (G50).

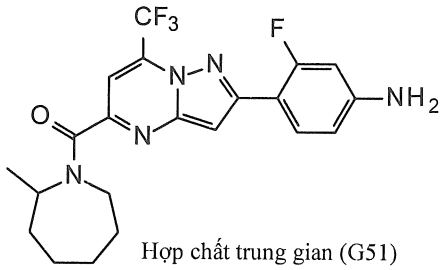


Hợp chất trung gian (G50)

Sơ đồ phản ứng:

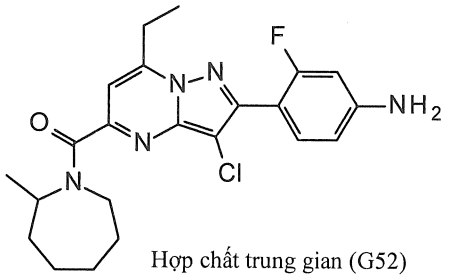


Hợp chất trung gian (G51): Hợp chất trung gian (G23) (0,35 g, 0,75 mmol) và $SnCl_2,2H_2O$ (3eq.) trong MeOH với sự có mặt của 1 giọt HCl cc được làm nóngtrong điều kiện hồi lưutrong 3 giờ. Dung môi được làm cho bay hơi, nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,3 g hợp chất trung gian (G51).



Hợp chất trung gian (G51)

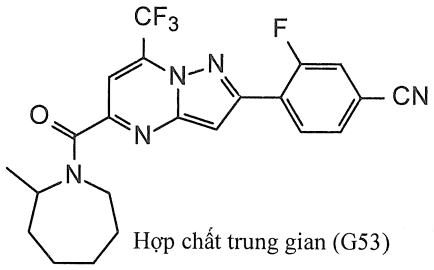
Hợp chất trung gian (G52): $SnCl_2,2H_2O$ (710 mg, 3,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G22) (0,47 g, 1,0 mmol) trong MeOH (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng trong điều kiện hồi lưu trong 2 giờ, sau đó được làm lạnh và được làm bay hơi. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung vào phần cặn và hỗn hợp được chiết. Lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi để thu được 0,5 g (99%) hợp chất trung gian (G52).



Hợp chất trung gian (G52)

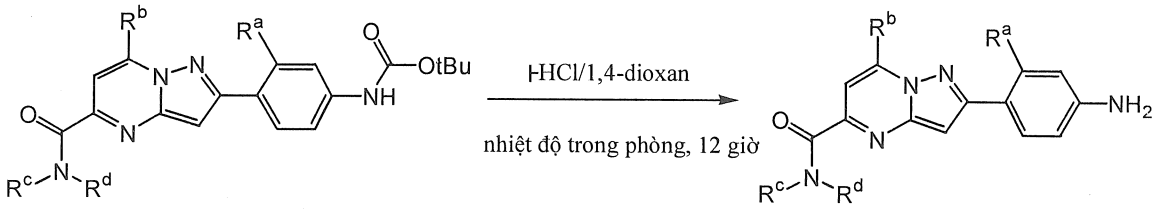
Hợp chất trung gian (G53): Natrinitrit (55 mg, 0,80 mol) trong nước (3,5 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào huyền phù của hợp chất trung gian (G51) (0,3 g, 0,80 mol) và HCl cc (1 mL) trong nước (1 mL) và CH_3CN (17 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ cho tới khi phần rắn được hòa tan. Sau đó, dung dịch nước Na_2CO_3 được bổ sung cho tới khi pH 6-7. Đồng thời, dung dịch $CuSO_4,5H_2O$ (0,3 g, 1,2 mol) trong nước (3 mL) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch KCN (0,3 g, 4,6 mol) trong nước (3 mL) ở nhiệt độ 0°C. Toluen (12 mL) sau đó được

bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 60°C trong 1 giờ. Dung dịch muối diazoni được bổ sung nhỏ giọt trong 15 phút vào hỗn hợp đồng xyanua này ở nhiệt độ 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 70°C trong 1,5 giờ, được làm lạnh xuống nhiệt độ trong phòng, được phân chia giữa EtOAc và nước. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (x3). Các phần chiết hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Tinh chế phần rắn thu được bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc (5/1)). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 0,05 g (14%) hợp chất trung gian (G53).

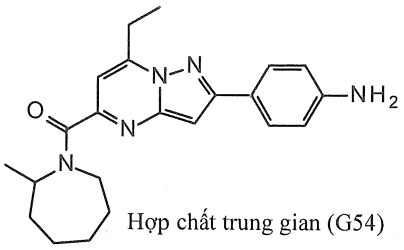


Hợp chất trung gian (G53)

Sơ đồ phản ứng:

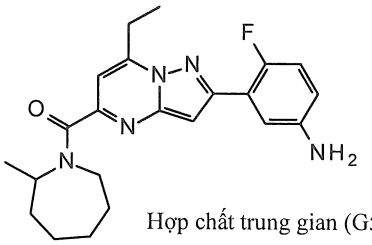


Hợp chất trung gian (G54): HCl (3N trong 1,4-dioxan) (1,0 mL, 3,0 mol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G24) (1,0 g, 2,0 mol) đã được khuấy trong 1,4-dioxan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Dung môi được làm cho bay hơivà phần cặn được cho vào DCM và dung dịch nước bão hòa Na_2CO_3 (pH 7). Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 0,8 g hợp chất trung gian (G54).

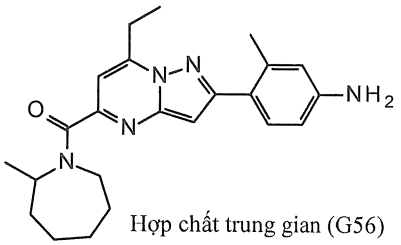


Hợp chất trung gian (G54)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:

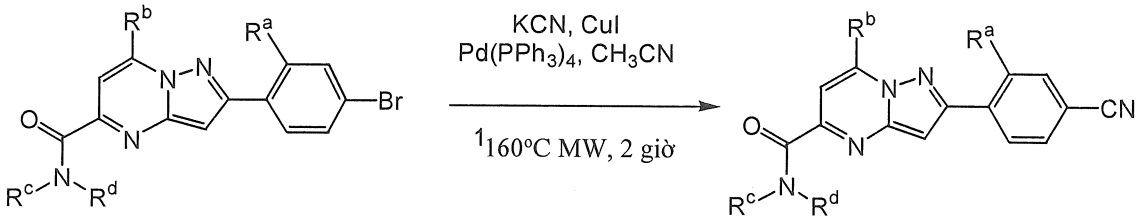


Hợp chất trung gian (G55)

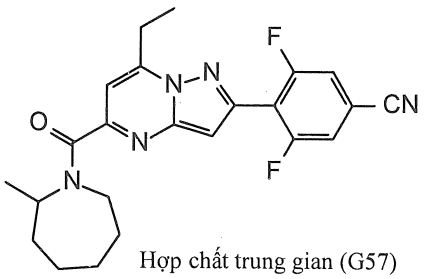


Hợp chất trung gian (G56)

Sơ đồ phản ứng:

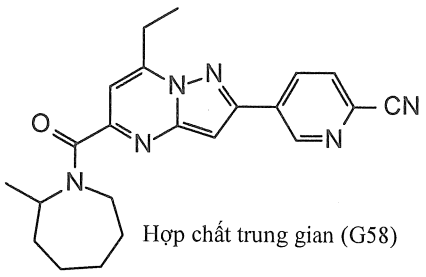


Hợp chất trung gian (G57): $Pd(PPh_3)_4$ (77 mg, 0,07 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G27) (160 mg, 0,33 mmol), KCN (87 mg, 1,34 mmol) và CuI (5 mg) đã được khuấy trong CH_3CN khan(5 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 160°C trong 2 giờ bằng cách sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W. Dung môi được làm cho bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 120 mg (86%) hợp chất trung gian (G57).



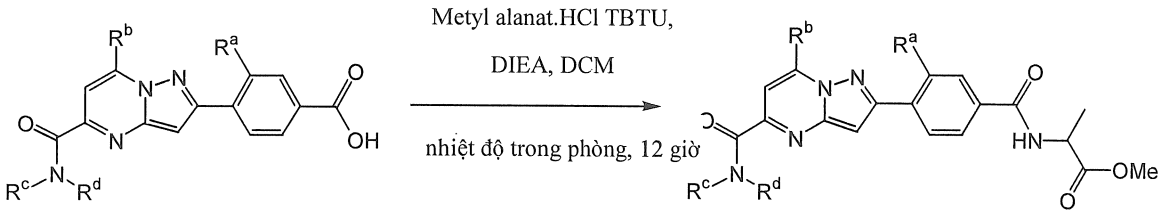
Hợp chất trung gian (G57)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên

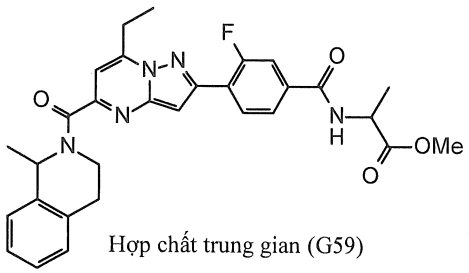


Hợp chất trung gian (G58)

Sơ đồ phản ứng:



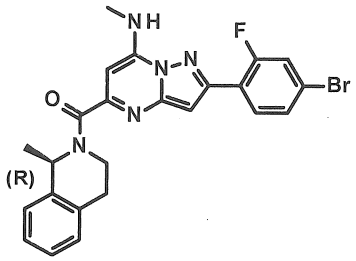
Hợp chất trung gian (G59): TBTU (110 mg, 0,36 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (K1) (0,15 g, 0,33 mmol), metyl alanat hydroclorua (55 mg, 0,39 mmol) và DIEA (0,13 g, 0,1 mmol) trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp đổ vào nước và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc (10/1)). Phần chiết tinh khiết được thu gom và dung môi được làm cho bay hơi để thu được 100 mg (32%) hợp chất trung gian (G59).



Hợp chất trung gian (G59)

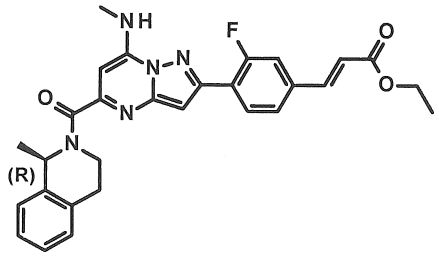
Hợp chất trung gian (G60): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E36) (0,75 g, 1,86 mmol), (R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metylisoquinolin (0,33 g, 2,23 mmol), HATU (1,06 g, 2,79 mmol) và DIEA (0,9 mL, 5,58 mmol) trong DMF (10 mL) được khuấy qua đêm ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được đổ vào nước, được chiết 2 lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đónước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, Heptan /AcOEt 70/30). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay

hơi đến khi khô để thu được 455 mg (49%) hợp chất trung gian (G60).



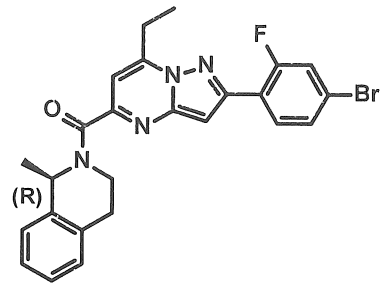
hợp chất trung gian (G60)

Hợp chất trung gian (G61): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G60) (0,45 g, 0,91 mmol), etyl acrylat (0,6 mL, 0,59 mmol), $Pd(OAc)_2$ (20 mg, 0,091 mmol) và tri-o-tolylphosphin (55 mg, 0,18 mmol) trong Et_3N (0,77 mL, 5,46 mmol) và CH_3CN (11 mL) được làm nóng ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụnglò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 25 phút. Nước và DCM được bổ sung và sản phẩm được tách ra trên hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước, dung môi được làm cho bay hoiđến khi khô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/MeOH: 99/1). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô. Hợp chất thô được kết tinh từ Et_2O, được lọc và được làm khô trong môi trường chân không để thu được 350 mg (75%) hợp chất trung gian (G61)



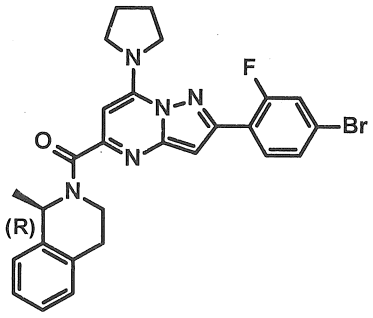
hợp chất trung gian(G61)

Hợp chất trung gian (G62): HATU (2,66 g, 7,01 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (E1) (1,88 g, 4,67 mmol), (R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metylisoquinolin (0,82 g, 5,6 mmol) và DIEA (2,45 mL,14 mmol) trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được đổ vào nước, phần kết tủa được lọc, được rửa bằng nước và được làm khô (trong môi trường chân không, 50°C) để thu được 2,15 g (93 %) hợp chất trung gian (G62).



hợp chất trung gian (G62)

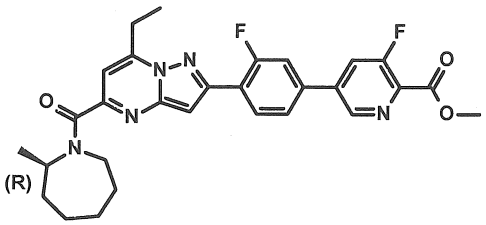
Hợp chất trung gian (G63): HATU (2,32 g, 6,09 mmol) được bổ sung từng phầnvàohỗn hợp (đặc) của hợp chất trung gian (E45) (1,8 g, 4,06 mmol), (R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyl-isoquinolin (0,72 g, 4,87 mmol) và DIEA (2,12 mL, 0,74 g/mL, 12,18 mmol) trong DMF (20 mL) ở nhiệt độ trong phòng sau đó hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp được đổ chậm vào nước nhỏ giọt bằng cách khuấy (20 phút), phần kết tủa được lọcvà được rửa bằng nước. Phần rắn được hòa tantrong DCM, được rửa bằng HCl 1N và nước, được làm khô (MgSO4) và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Quá trình tinh chế của phần cặn được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký nhanh bằng silicagel (Grace Resolve® 40 g, 15-40µm, DCM/MeOH 97/3). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được1,37 g hợp chất trung gian (G63).



hợp chất trung gian (G63)

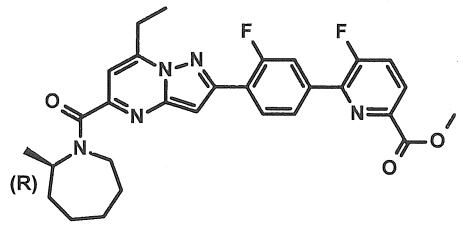
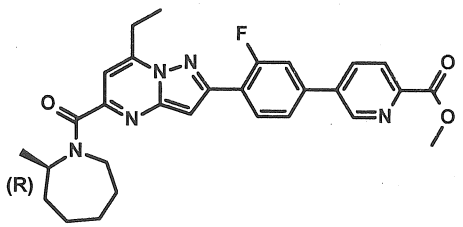
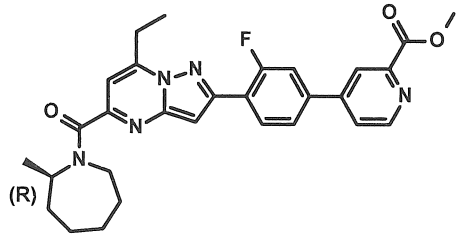
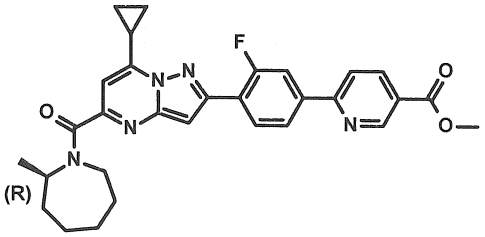
Hợp chất trung gian (G64): Dung dịch của hợp chất trung gian (G30) (0,32 g, 0,63 mmol) và metyl 5-brom-3-flopicolinat CAS[1211538-72-5] (222 mg, 0,9 mmol) trong dung dịch K_2CO_3 2M (0,63 mL, 1,264 mmol) và Me-THF (4 mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. $PdCl_2$(dppf) DCM (52 mg, 0,06 mmol) được bổ sung và làm nóng hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 20

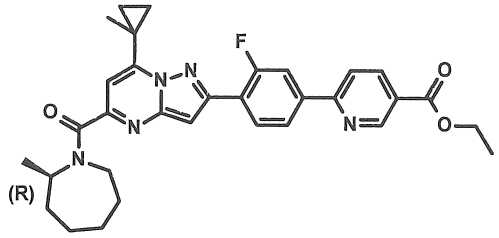
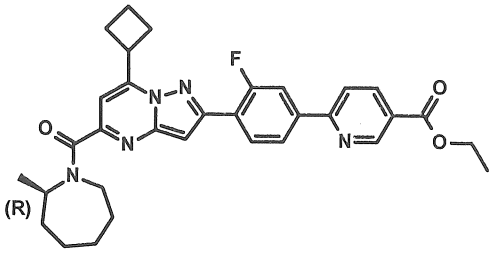
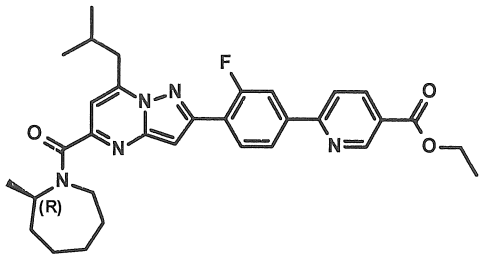
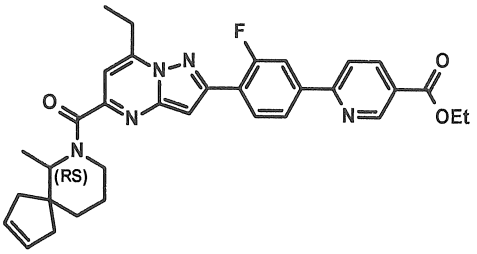
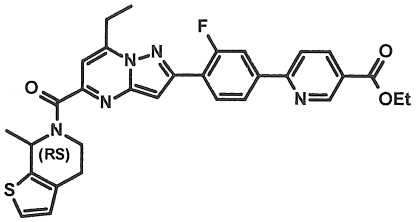
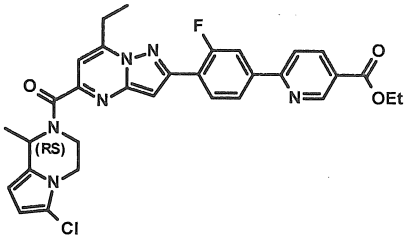
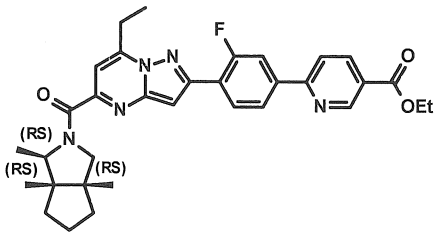
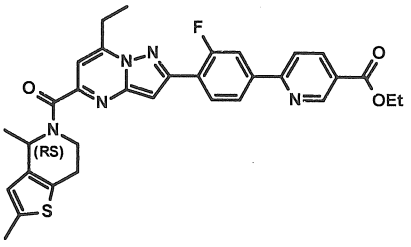
phút. Hỗn hợp được đổ vào nước và EtOAc, hỗn hợp được lọc qua miếng Xelit® ngắn, lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc 60/40). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được180 mg (53%) hợp chất trung gian (G64).

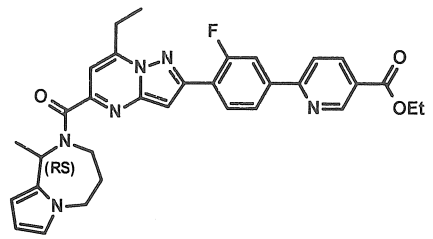
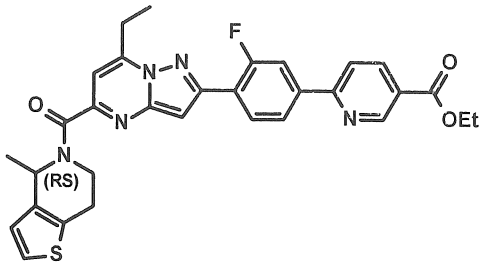


hợp chất trung gian (G64)

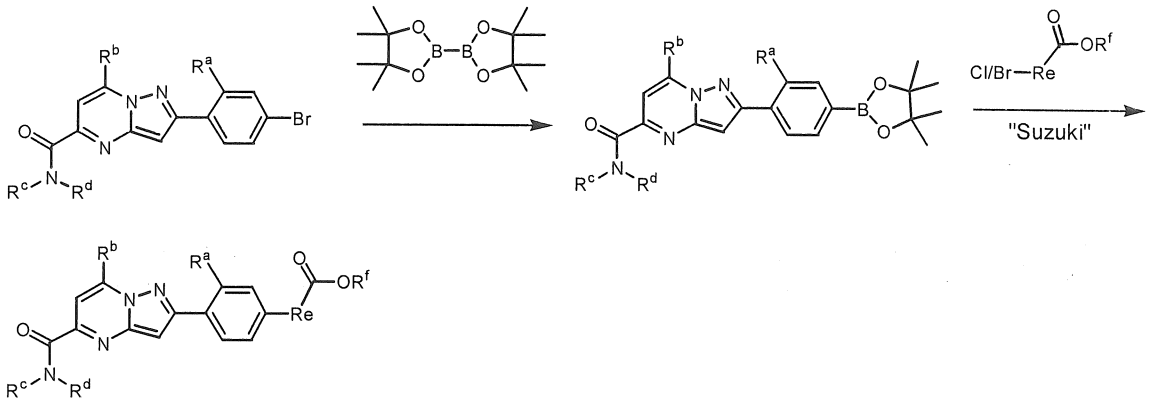
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên

	
hợp chất trung gian (G65)	hợp chất trung gian (G74)
	
hợp chất trung gian (G75)	hợp chất trung gian (G68)

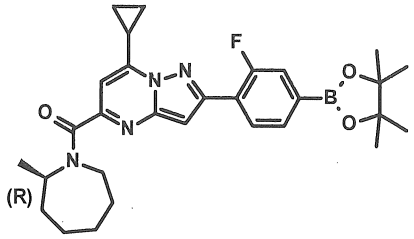
	
hợp chất trung gian (G96)	hợp chất trung gian (G97)
	
hợp chất trung gian (G135)	hợp chất trung gian (G172)
	
hợp chất trung gian (G236)	hợp chất trung gian (G239)
	
hợp chất trung gian (G242)	hợp chất trung gian (G245)

	
hợp chất trung gian (G248)	hợp chất trung gian (G249)

Sơ đồ phản ứng:

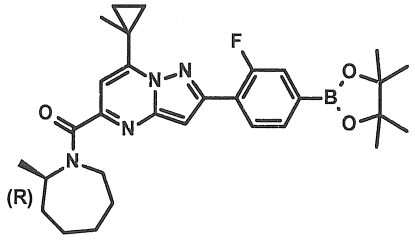
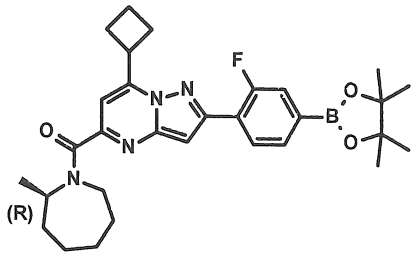
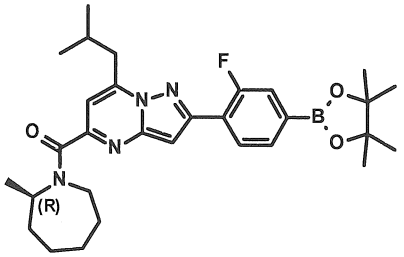
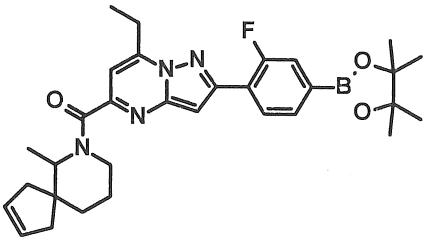
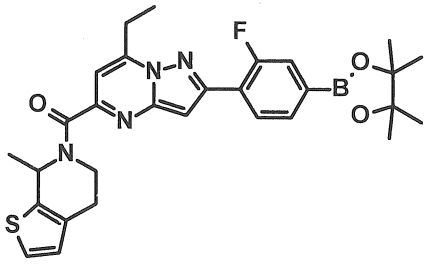
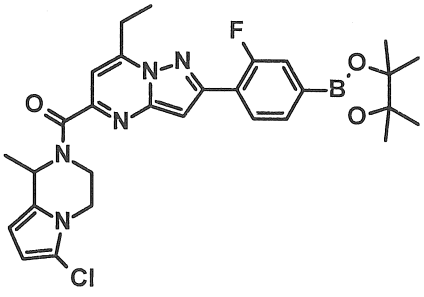


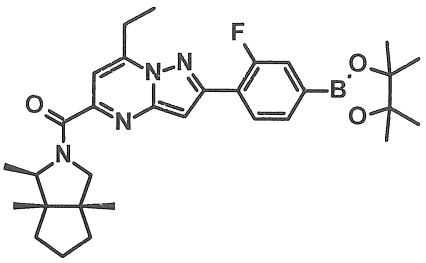
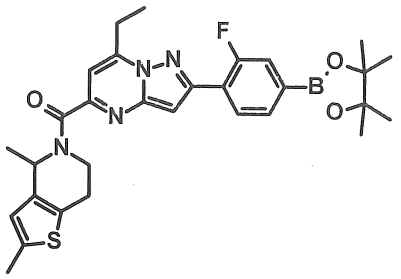
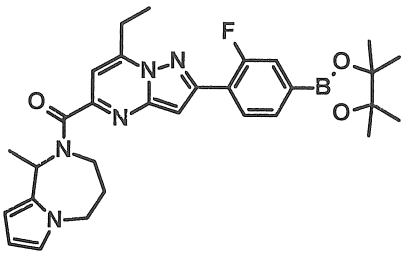
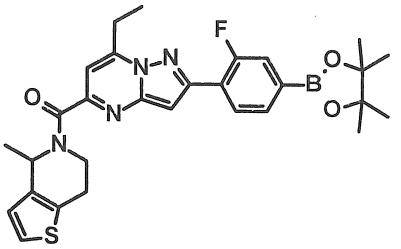
Hợp chất trung gian (G67): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G66) (0,73 g, 1,55 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,59 g, 2,32 mmol) và KOAc (0,45 g, 4,6 mmol) trong Me-THF (10 mL) được thổi bằng dòng N_2 trong 10 phút sau đó $PdCl_2$(dppf)DCM (0,13 g, 0,16 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp thu được làm nóng ở nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 20 phút. Hỗn hợp được đổ vào nước và DCM, lớp hữu cơ được tách (hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước) và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, heptan/EtOAc 60/40). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được620 mg (77%) hợp chất trung gian (G67).



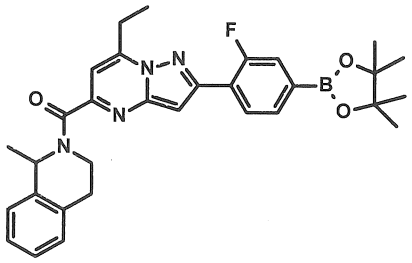
hợp chất trung gian (G67)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình mô tả hợp chất trung gian (G67).

	
hợp chất trung gian (G94)	hợp chất trung gian (G95)
	
hợp chất trung gian (G134)	hợp chất trung gian (G174)
	
hợp chất trung gian (G235)	hợp chất trung gian (G238)

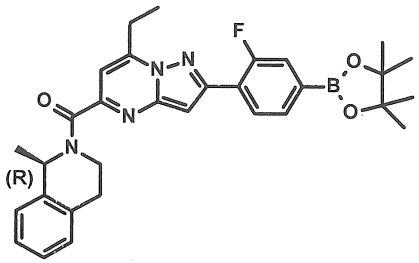
	
hợp chất trung gian (G241)	hợp chất trung gian (G244)
	
hợp chất trung gian (G247)	hợp chất trung gian (G250)

Hợp chất trung gian (G69): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G20) (1 g, 2 mmol), bis(pinacolato)dibo (0,77 g, 3,04 mmol) và KOAc(0,60 g, 6,08 mmol) trong DME (10mL) được thổi bằng dòng N_2 trong 10 phút sau đó $PdCl_2$(dppf)DCM(0,166 g, 0,2 mmol) được bổ sung. Làm nóng hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 100°C bằng cách sử dụnglò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 20 phút. Hỗn hợp được đổ vào nước và DCM, lớp hữu cơ được tách (hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước) và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Phần cặn được kết tinh từ EtOH, được lọc, được rửa bằng EtOH và được làm khô (trong môi trường chân không, 60°C) để thu được 1,08g (99%) hợp chất trung gian (G69).



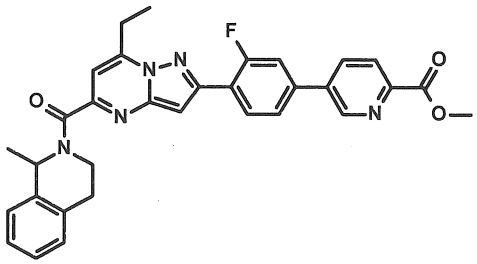
hợp chất trung gian (G69)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên.



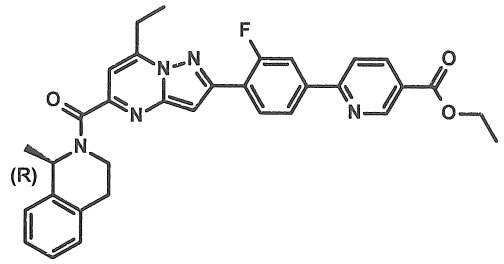
hợp chất trung gian (G70)

Hợp chất trung gian (G71): Dung dịch của hợp chất trung gian (G69) (0,2 g, 0,37 mmol) và axit2-pyridincarboxylic,5-brom-,metyl este CAS [29682-15-3] (0,12 g, 0,55 mmol) trong K_2CO_3 aq. (0,56 mL, 2 M, 1,11 mmol) và DME (2 mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 phút. $PdCl_2$(dppf)DCM (0,030 g, 0,037 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 20 phút. Hỗn hợp được đổ vào nước và DCM/MeOH (9/1), lớp hữu cơ được tách (hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước) và được làm cho bay hơi cho đến khi khô. Quá trình tinh chế của phần cặn được thực hiện bằngkỹ thuật sắc ký nhanh (silicagel, từ heptan/EtOAc 80/20 đếnHeptan/EtOAc 60/40). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 0,085g (42%) hợp chất trung gian (G71)



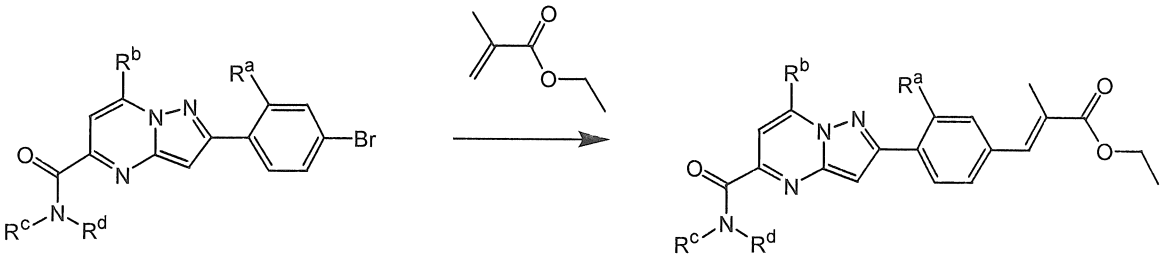
hợp chất trung gian (G71)

Hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên.

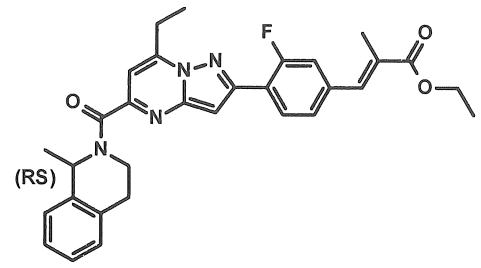


hợp chất trung gian (G72)

Sơ đồ phản ứng:

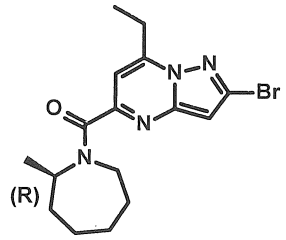


Hợp chất trung gian (G73): Dung dịch của hợp chất trung gian (G20) (0,35 g, 0,71 mmol) và tetrabutylamonibromua (0,023 g, 0,071 mmol) trong DMA (3,5 mL) được thổi bằng N_2 trong 10 phút, sau đó N-cyclohexyl-N-metyl-cyclohexanamin (0,226 mL, 1,06 mmol), metyl este của axit2-metyl-2-propenoic (0,429 mL, 3,55 mmol) và dichlorobis[tris(o-tolyl)phosphin]-paladi CAS [40691-33-6] (0,028 g, 0,036 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm nóng ở nhiệt độ 120°C bằng cách sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage®Initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 20 phút. Hỗn hợp được đổ vào nước, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được tách ra, được rửa bằng nước sau đó nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm cho bay hơi cho đến khi khô (0,74 g). Quá trình tinh chế của phần cặn được thực hiện bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, từ heptan/EtOAc 80/20 đến Heptan/EtOAc 70/30). Phần chiết tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được hỗn hợp của 2 chất đồng phân. Quá trình tinh chế củacủa phần cặn này được thực hiện thông qua SFC achiral (pha tĩnh: Lux cellulose® 4 5µm 250*21,2mm, pha động: 60% CO2, 40% EtOH) để thu được 0,19g (51%) hợp chất trung gian (G73).



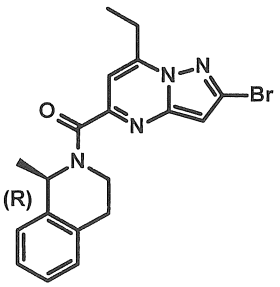
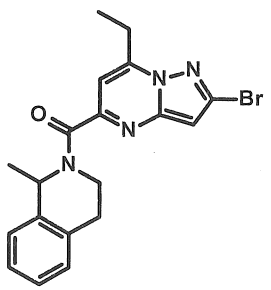
hợp chất trung gian (G73)

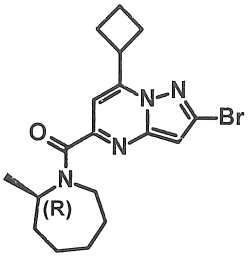
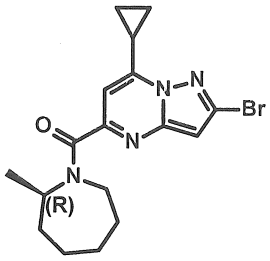
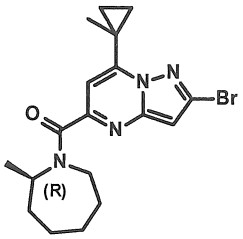
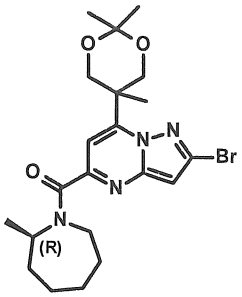
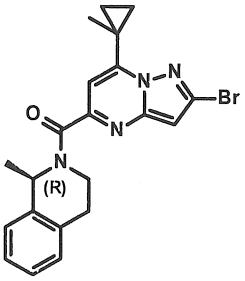
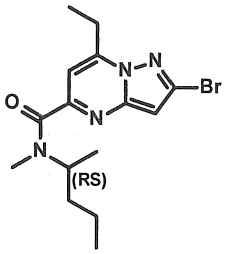
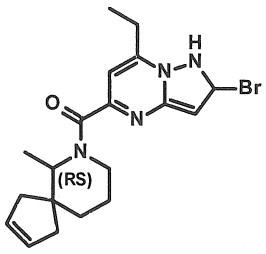
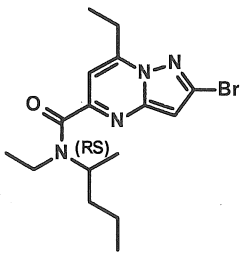
Hợp chất trung gian (G76): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E47) (18,7 g, 60,7 mmol), 1H-Azepin, hexahydro-2-metyl-, hydroclorua, (2R) CAS [331994-00-4] (10,0 g; 66,8 mmol), HATU (30,0 g; 78,9 mmol) và DIEA (32 mL; 186 mmol) trong DMF (350 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong AcOEt, được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ bão hòa (hai lần), nước muối (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu nâu. Dầu màu nâu được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel từ heptan/EtOAc 90/10 đến 50/50). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 21,9 g (99%) hợp chất trung gian (G76) dưới dạng gôm vàng.

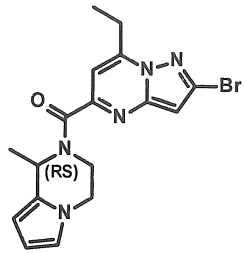
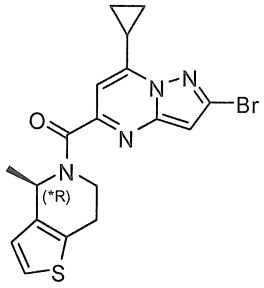
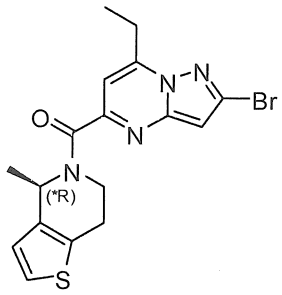
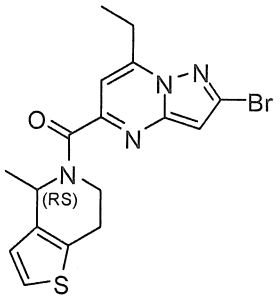
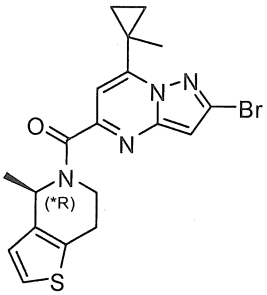
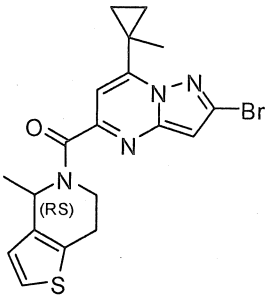
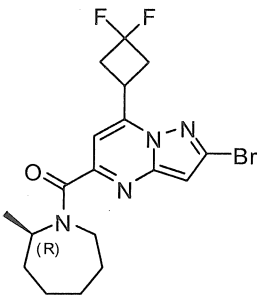


hợp chất trung gian (G76)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên.

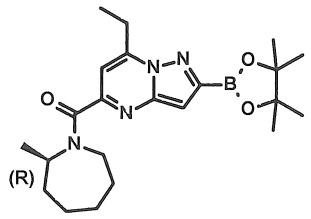
	
hợp chất trung gian (G83)	hợp chất trung gian (G86)

	
hợp chất trung gian (G120)	hợp chất trung gian (G121)
	
hợp chất trung gian (G158)	hợp chất trung gian (G161)
	
hợp chất trung gian (G176)	hợp chất trung gian (G198)
	
hợp chất trung gian (G203)	hợp chất trung gian (G215)

	
hợp chất trung gian (G252)	hợp chất trung gian (G257)
	
hợp chất trung gian (G258)	hợp chất trung gian (G259)
	
hợp chất trung gian (G260)	hợp chất trung gian (G261)
	
hợp chất trung gian (G301)	

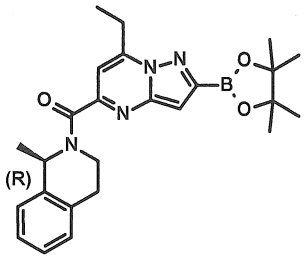
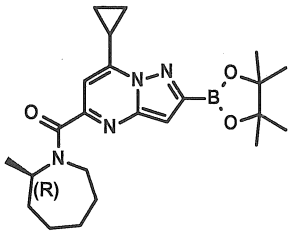
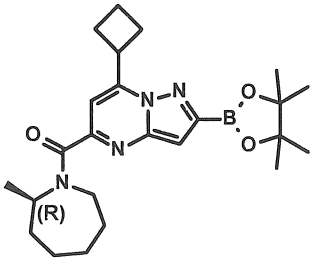
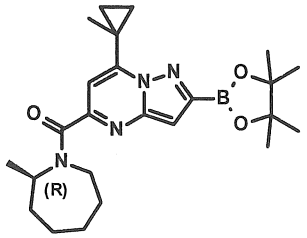
Hợp chất trung gian (G77): Dưới N_2, trong ống Schlenk, bis(pinacolato)diboron (4,12 g, 16,2 mmol) và KOAc (2,66 g, 27,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp

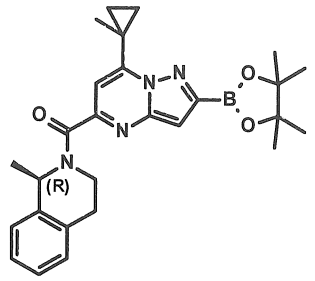
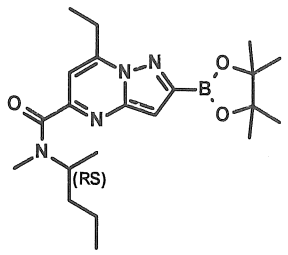
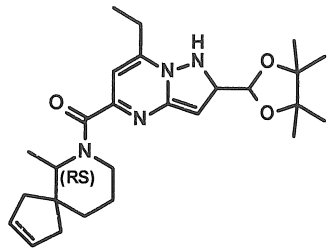
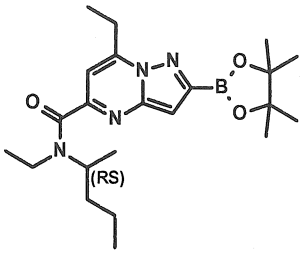
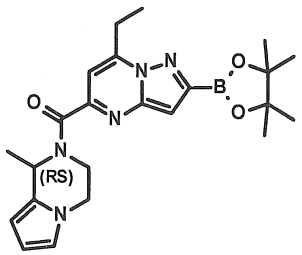
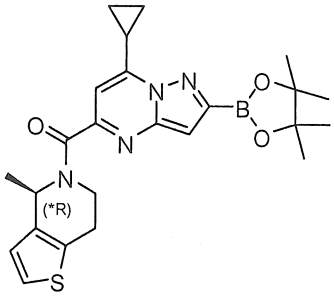
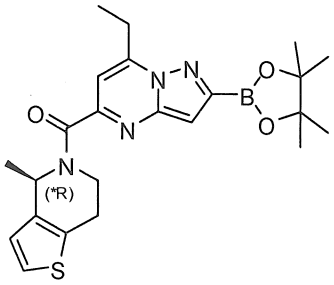
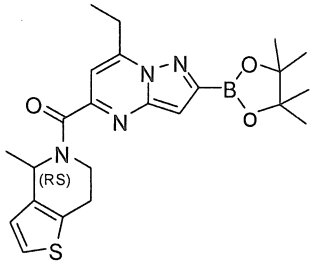
chất trung gian (G76) (4,94 g, 13,5 mmol) trong 1,4-dioxan (56 mL). Dung dịch được thổi bằng nitơ và được nạp bằng $PdCl_2$(dppf) (1,11 g, 1,35 mmol). Dung dịch thu được lại được thổi bằng N_2 và được khuấy ở 100°C trong 4 giờ sau đó được làm nguội xuống. EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối (hai lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô để thu được 8,14 g (định lượng) hợp chất trung gian (G77) dưới dạng dầu màu nâu. Sản phẩm được sử dụng ở bước tiếp theo mà không cần tinh chế nữa.

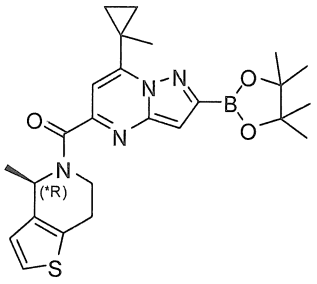
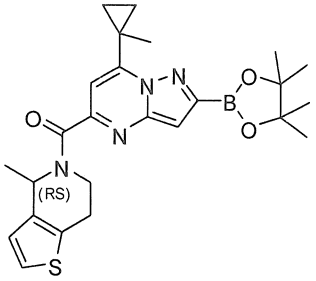
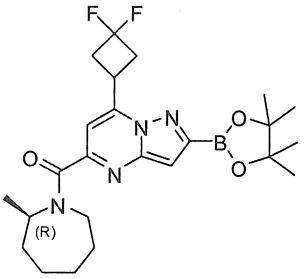


hợp chất trung gian (G77)

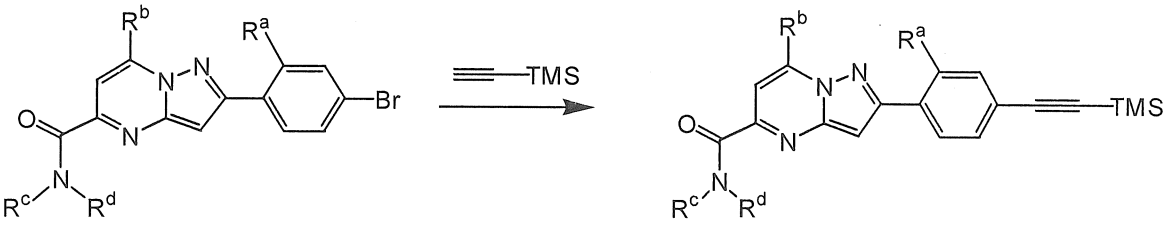
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên.

	
hợp chất trung gian (G84)	hợp chất trung gian (G122)
	
hợp chất trung gian (G123)	hợp chất trung gian (G159)

	
hợp chất trung gian (G175)	hợp chất trung gian (199)
	
hợp chất trung gian (G202)	hợp chất trung gian (G216)
	
hợp chất trung gian (G253)	hợp chất trung gian (G267)
	
hợp chất trung gian (G268)	hợp chất trung gian (G269)

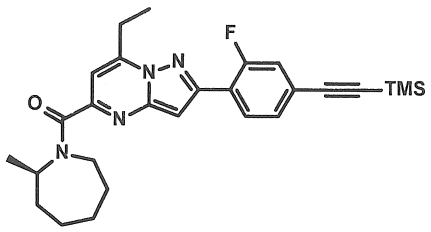
	
hợp chất trung gian (G270)	hợp chất trung gian (G271)
	
hợp chất trung gian (G302)	

Sơ đồ phản ứng:



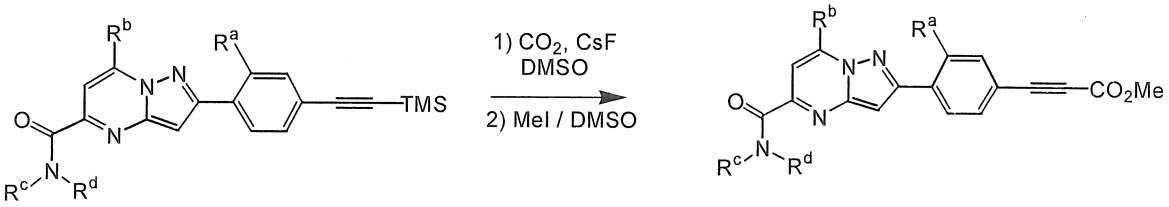
Hợp chất trung gian (G78) : Trong ống Schlenk, hỗn hợp được loại khí của hợp chất trung gian (G1) (1,0 g; 2,2 mmol), CuI (41 mg; 0,22 mmol) và Et_3N (1,2 mL; 8,8 mmol) trong Me-THF (20 mL) được bổ sung trimetylsilylaxetylen CAS [1066-54-2](1,2 mL; 8,7 mmol) sau đó $PdCl_2(PPh_3)_2$ (76 mg; 0,11 mmol) ở RT. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 16 giờ sau đó được làm nguội xuống. Hỗn hợp được lọc bằng Xelit®. Nước và EtOAc được bổ sung vào phần lọc. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel từ heptan/EtOAc 100/0 đến 40/60). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 791 mg (76%) hợp chất

trung gian (G78).

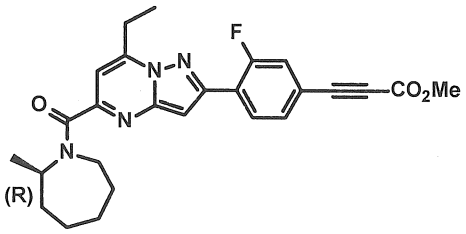


hợp chất trung gian (G78)

Sơ đồ phản ứng :

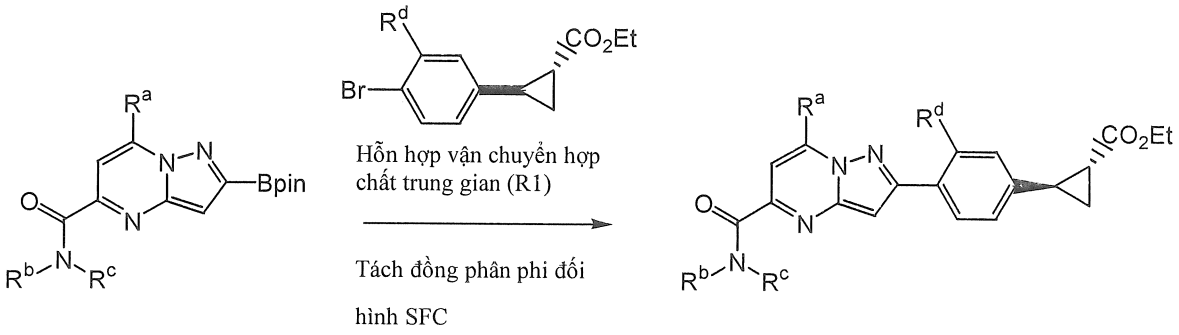


Hợp chất trung gian (G79): CO_2 được thổi vào hỗn hợp của xesi florua (472 mg; 3,11 mmol) trong DMSO (20 mL) trong 5 phút sau đó hợp chất trung gian (G78) (741 mg; 1,55 mmol) trong DMSO (20 mL) được bổ sung. Quá trình thổi CO_2 liên tục trong 2 giờ. Quá trình thổi CO_2 được dừng lại sau đó metyl iodua (145 µL; 2,33 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ heptan/EtOAc 100/0 đến 60/40). Các phần tốt được thu gom và được làm bay hơi để thu được 449 mg (62%) hợp chất trung gian (G79).



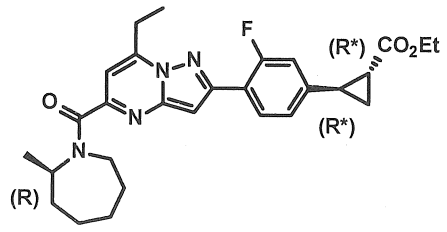
hợp chất trung gian (G79)

Sơ đồ phản ứng :



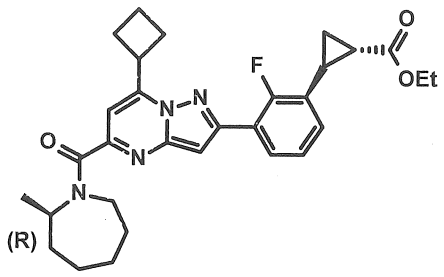
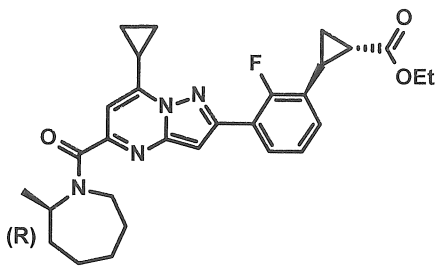
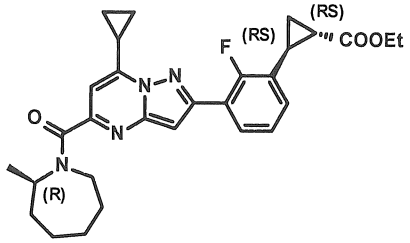
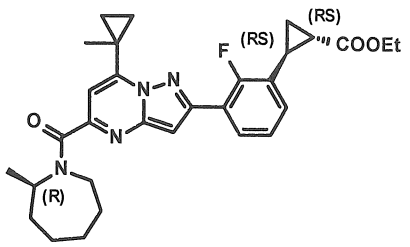
Hợp chất trung gian (G80): Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian (G77) (490 mg; 0,81 mmol; 68%), hợp chất trung gian (R1) (232 mg; 0,808 mmol) và K_3PO_4 (515 mg; 2,42 mmol) trong dioxan (9,1 mL) và H_2O (1,4 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (53 mg; 81 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào DCM, được rửa bằng nước (hai lần), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ heptan/EtOAc 100/0 đến 60/40). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,21 g hỗn hợp của 2 đồng phân không đối quang.

Hỗn hợp của 2 đồng phân không đối quang được tinh chế bằng SFC không đối xứng (Pha tĩnh: CHIRALCEL® OJ-H 5µm 250x20mm, Pha động: 90% CO_2, 10% MeOH). Phần tinh khiết được thu gom để thu được 79 mg hợp chất trung gian (G80) (R*, R*) (đồng phân không đối quang thứ nhất) và 87 mg hợp chất trung gian (G80') (S*, S*) (đồng phân không đối quang thứ hai).

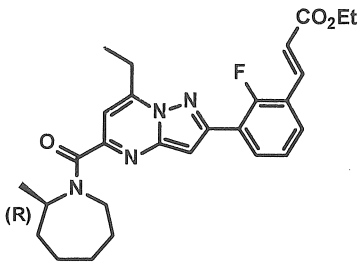


hợp chất trung gian (G80)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên :

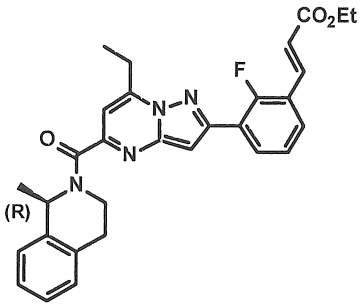
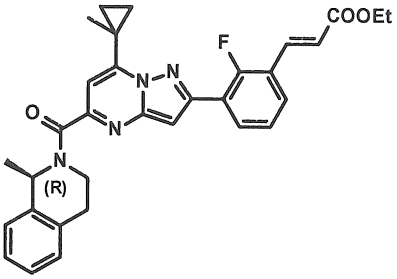
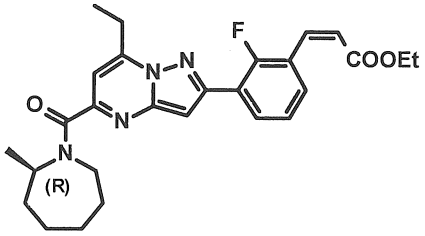
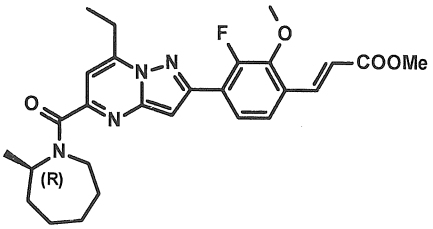
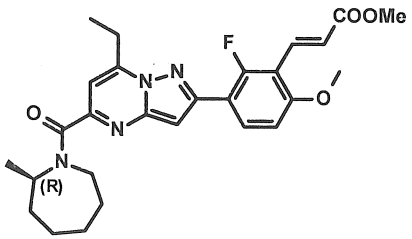
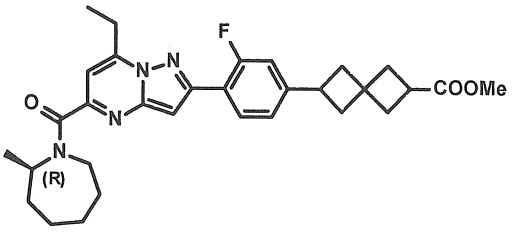
	
hợp chất trung gian (G128)	hợp chất trung gian (G130)
	
hợp chất trung gian (G171)	hợp chất trung gian (G194)

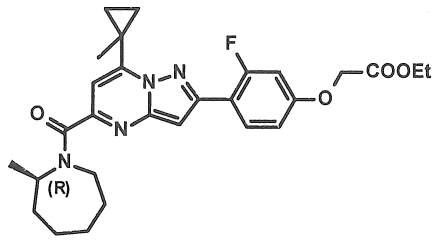
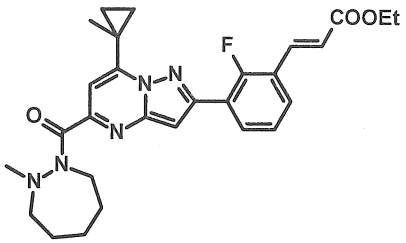
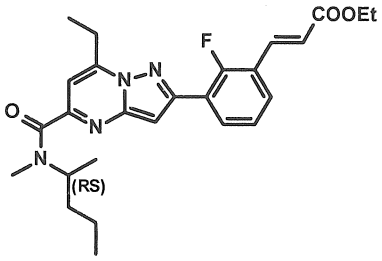
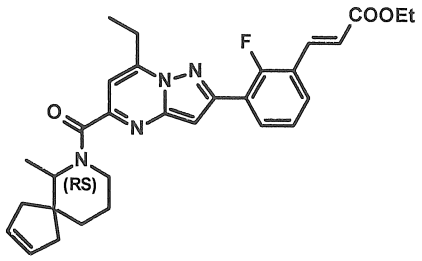
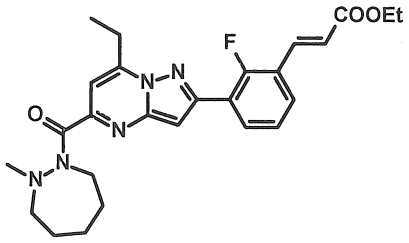
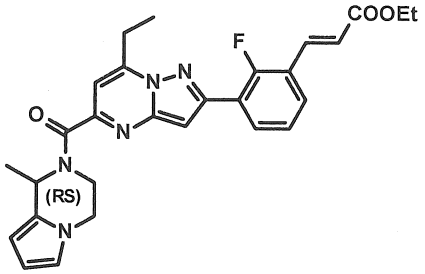
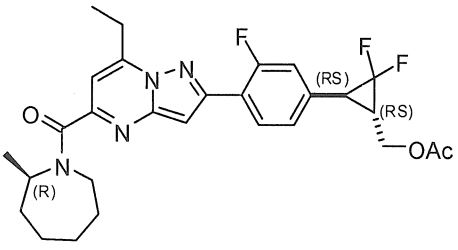
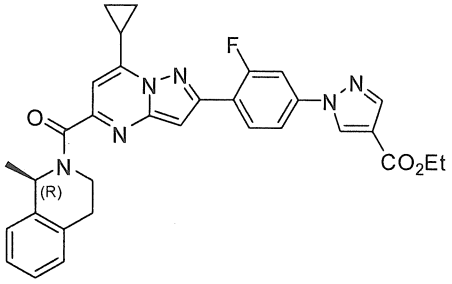
Hợp chất trung gian (G81): Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian (G77) (444 mg; 1,08 mmol), etyl(E)-3-(3-brom-2-flo-phenyl)prop-2-enoat (245 mg; 0,897 mmol) và K_3PO_4 (571 mg; 2,69 mmol) trong 1,4-dioxan (8,9 mL) và H_2O (1,3 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (58 mg; 90 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào DCM, được rửa bằng nước (hai lần), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu nâu mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/EtOAc 100/0 đến 95/5). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 223 mg (52%) hợp chất trung gian (G81).

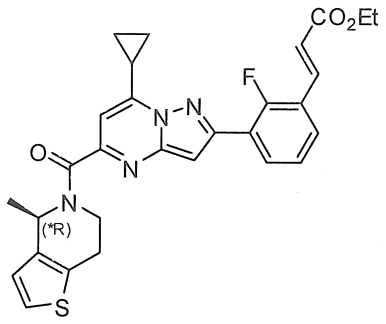
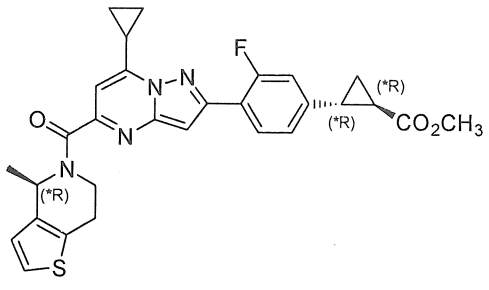
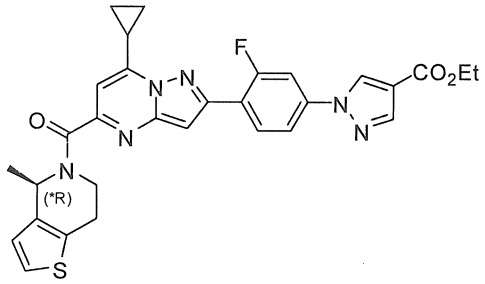
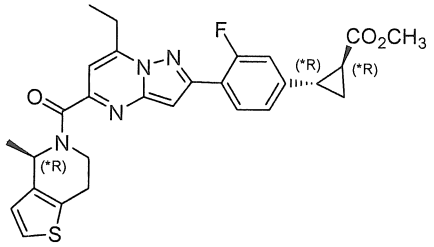
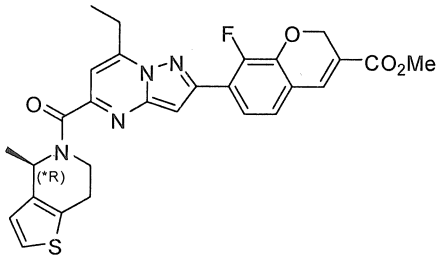
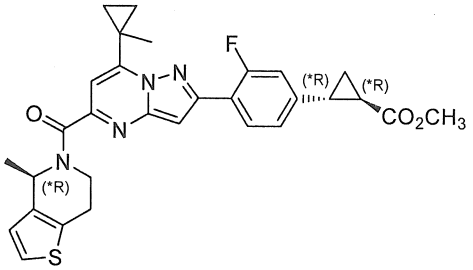
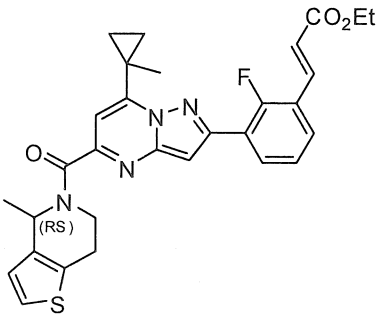
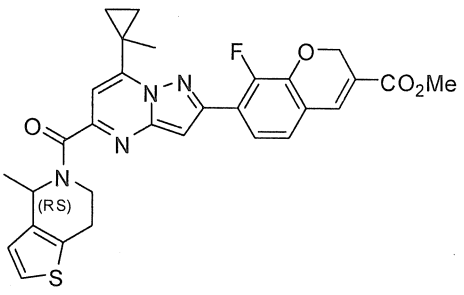


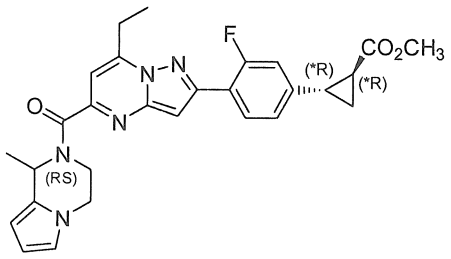
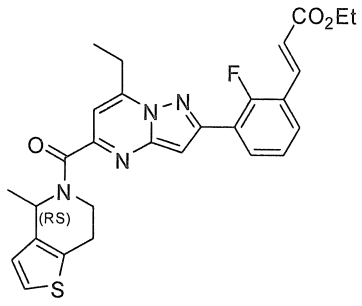
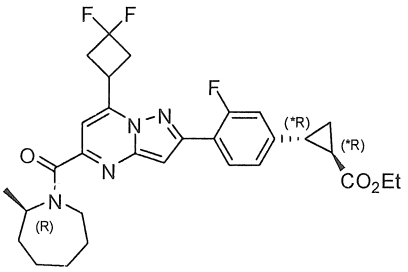
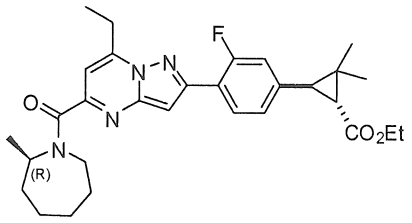
hợp chất trung gian (G81)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên:

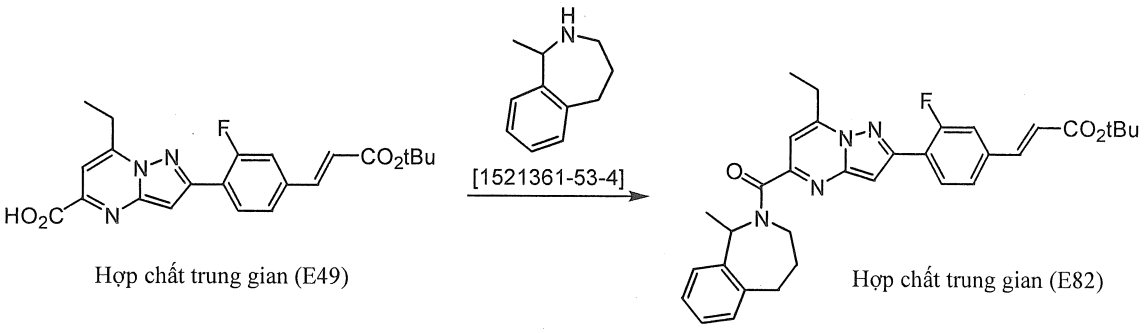
	
hợp chất trung gian (G85)	hợp chất trung gian (G151)
	
hợp chất trung gian (G154)	hợp chất trung gian (G157)
	
hợp chất trung gian (G165)	hợp chất trung gian (G166)

	
hợp chất trung gian (G167)	hợp chất trung gian (G188)
	
hợp chất trung gian (G200)	hợp chất trung gian (G201)
	
hợp chất trung gian (G210)	hợp chất trung gian (G255)
	
hợp chất trung gian (G274)	hợp chất trung gian (G275)

	
hợp chất trung gian (G276)	hợp chất trung gian (G277)
	
hợp chất trung gian (G278)	hợp chất trung gian (G279)
	
hợp chất trung gian (G280)	hợp chất trung gian (G281)
	
hợp chất trung gian (G282)	hợp chất trung gian (G283)

	
hợp chất trung gian (G284)	hợp chất trung gian (G285)
	
hợp chất trung gian (G304)	hợp chất trung gian (G305)

Sơ đồ phản ứng :

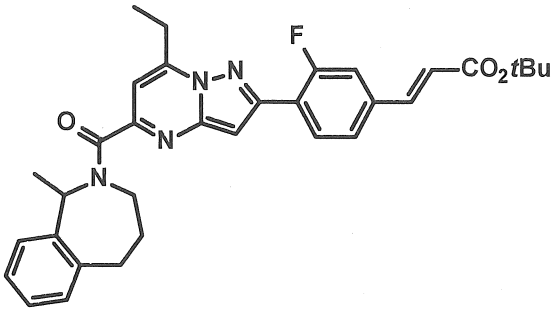


Hợp chất trung gian (E49)

Hợp chất trung gian (E82)

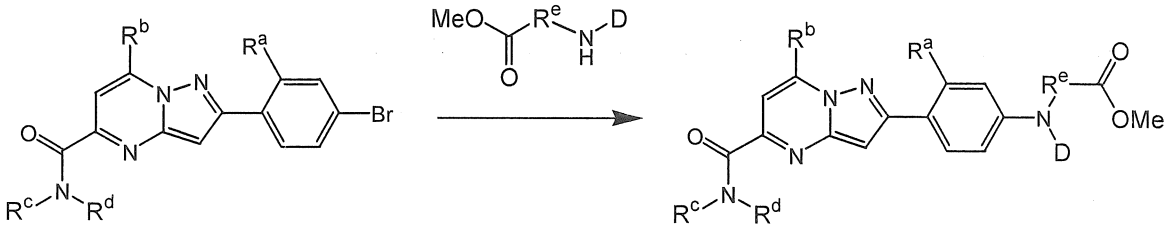
Hợp chất trung gian (G82): DIEA (0,250 mL; 1,44 mmol) sau đó HATU (0,328 g; 0,863 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian E49 (0,300 g; 0,719 mmol) và, 2,3,4,5-tetrahydro-1-metyl-1H-2-benzazepin CAS [1521361-53-4] (0,139 g, 0,863 mmol) trong DMF (3 mL) và thu được hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ, sau đó được bổ sung từng giọt vào nước đã khuấy (20 mL). Chất kết tủa thu được được thu gom bằng cách lọc trên hỗn hợp nấu thủy tinh, sau đó được đưa vào DCM (50 mL), được rửa bằng HCl 1M (2 x 10 mL) và nước muối (10 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất đã giảm. Chất rắn màu

nâu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel: từ DCM/EtOAc 100/0 đến 99/1 đến 98/2). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 250 mg (63%) hợp chất trung gian (G82) dưới dạng chất rắn màu vàng.

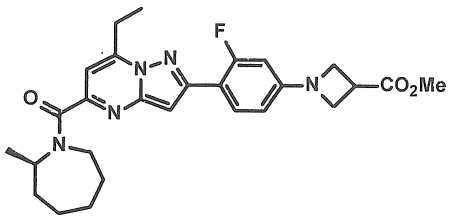


hợp chất trung gian (G82)

Sơ đồ phản ứng :

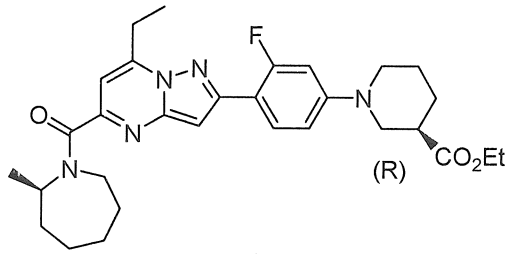
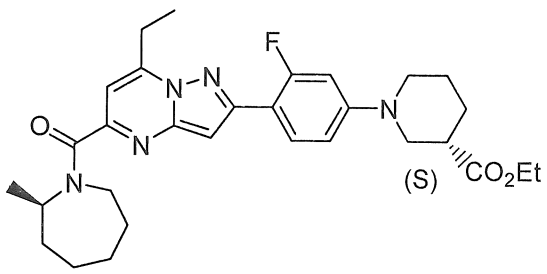
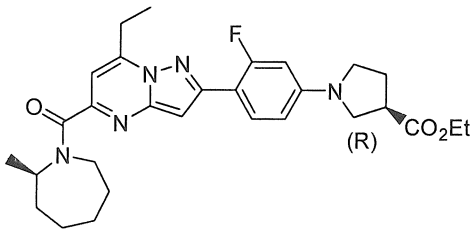
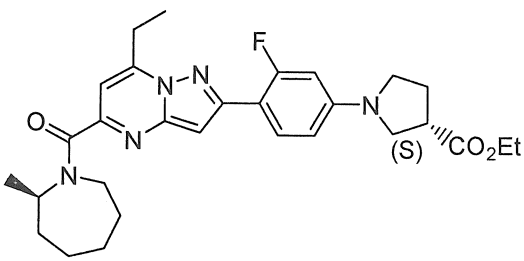
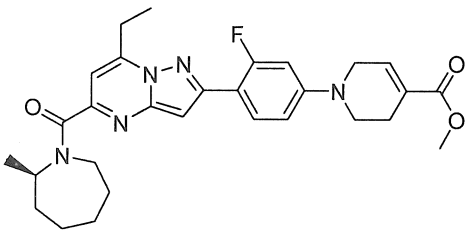
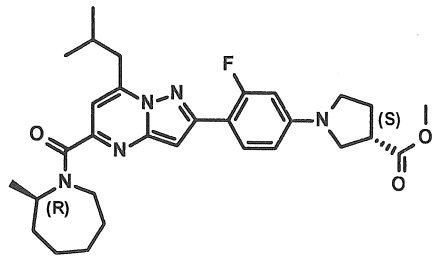


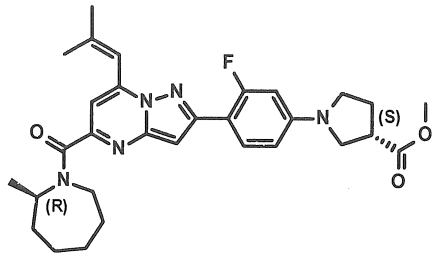
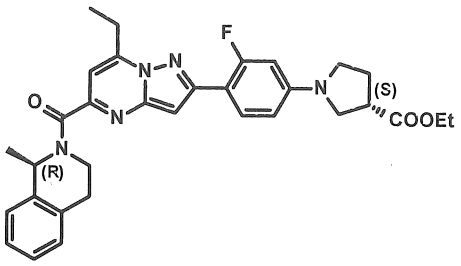
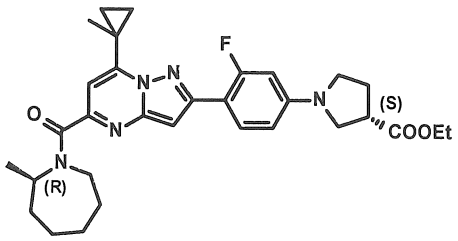
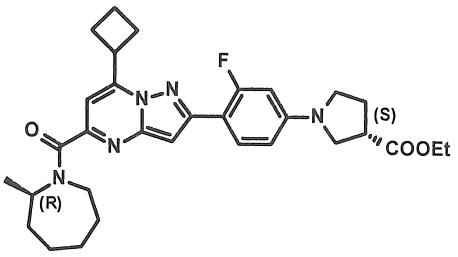
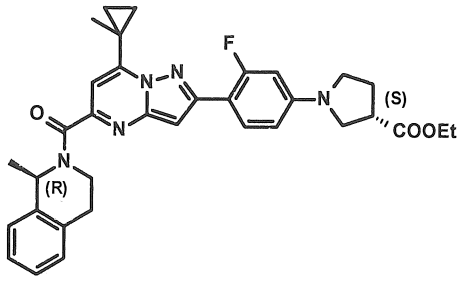
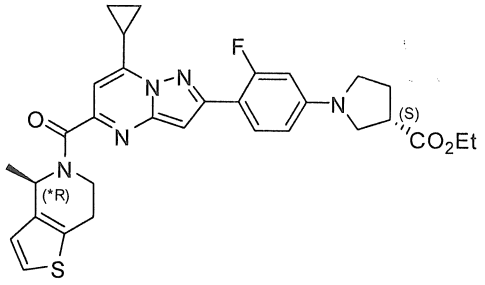
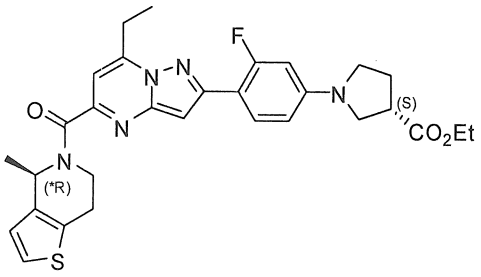
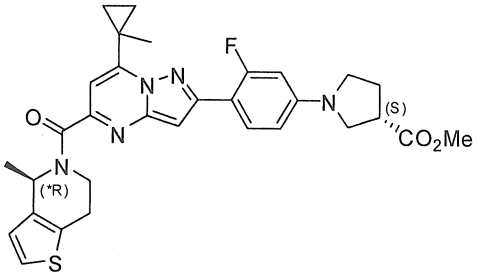
Hợp chất trung gian (G89): Hỗn hợp đã loại khí của hợp chất trung gian (G1) (473 mg, 1,03 mmol), metyl azetidin-3-carboxylat, hydroclorua (188 mg, 1,24 mmol) và Cs_2CO_3 (1,0 g, 3,1 mmol) trong 1,4-dioxan (19 mL) được bổ sung lần lượt X-Phos (44 mg; 93 µmol) sau đó $Pd_2(dba)_3$ (38 mg; 41 µmol) ở RT. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 4 giờ sau đó được làm nguội xuống. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 0,51 g sản phẩm thô mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ heptan/EtOAc 80/20 đến 40/60). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,407g (80%) hợp chất trung gian (Q1).

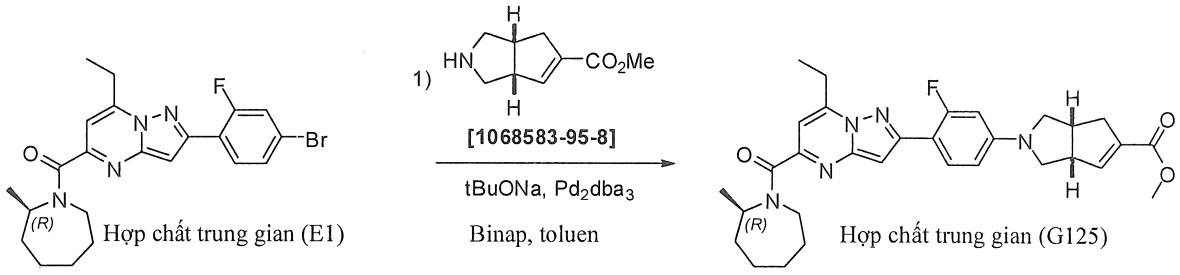


hợp chất trung gian G89

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên.

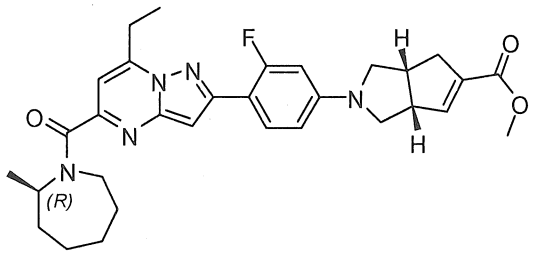
	
hợp chất trung gian (G108)	hợp chất trung gian (G109)
	
hợp chất trung gian (G110)	hợp chất trung gian (G111)
	
hợp chất trung gian (G124)	hợp chất trung gian (G137)

	
hợp chất trung gian (G139)	hợp chất trung gian (G190)
	
hợp chất trung gian (G197)	hợp chất trung gian (G214)
	
hợp chất trung gian (G226)	hợp chất trung gian (G289)
	
hợp chất trung gian (G290)	hợp chất trung gian (G291)



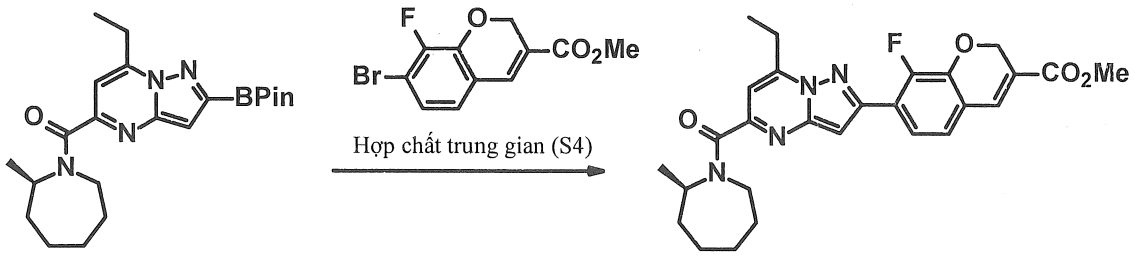
Hợp chất trung gian (E1) Hợp chất trung gian (G125)

Hỗn hợp của hợp chất trung gian E1 (0,500 g, 1,09 mmol), [1068583-95-8] (0,266 g, 1,31 mmol), ^{t}BuONa (0,314 g, 3,27 mmol), Pd_2dba_3 (0,0498 g, 0,0544 mmol) và Binap (0,0678 g, 0,109 mmol) trong toluen (10 mL) được khuấy dưới bức xạ μW (Biotage®) ở 90°C trong 0,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng EtOAc (100 mL), được rửa bằng nước (100 mL) và nước muối (100 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất đã giảm. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế bằng silica gel (SiOH bất quy tắc, 40-63 μm, Fluka®, gradien pha động: từ DCM/EtOAc 100/0 đến 95/5). Các phần sản phẩm được thu gom và dung môi được cho bay hơi. Chất rắn lại được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 40-63 μm, Fluka®, gradien pha động: từ cyclohexan/EtOAc 80/20 đến 70/30). Các phần sản phẩm được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 0,245 g (21%) hợp chất trung gian este dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất trung gian (G125)

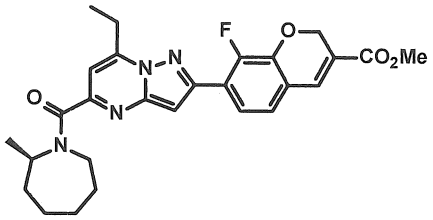
Sơ đồ phản ứng :



Hợp chất trung gian (G77) Hợp chất trung gian (G90)

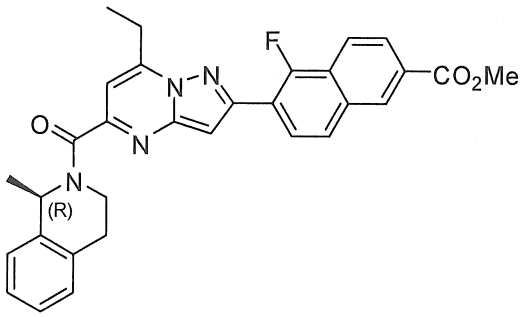
Hợp chất trung gian (G90): Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian

(G77) (738 mg; 1,09 mmol), hợp chất trung gian (S4) (388 mg; 1,22 mmol) và K_3PO_4 (775 mg; 3,65 mmol) trong 1,4-dioxan (13 mL) và nước (2 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (80 mg; 123 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 phút. EtOAc và nước được bổ sung. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ heptan/EtOAc 80/20 đến 40/60). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 412 mg (74%) hợp chất trung gian (G90) dưới dạng chất rắn màu be.

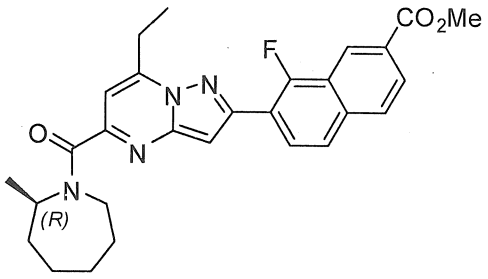


hợp chất trung gian-(G90)

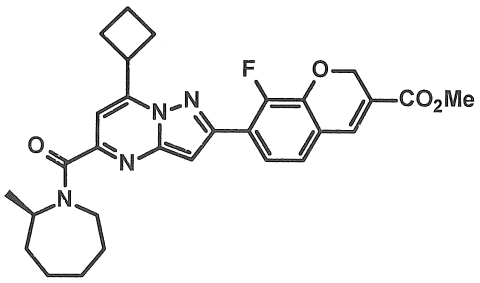
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên :



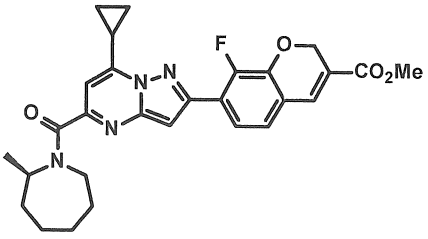
hợp chất trung gian (G98)

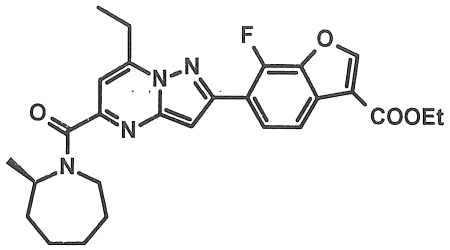
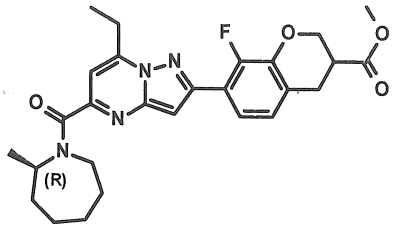
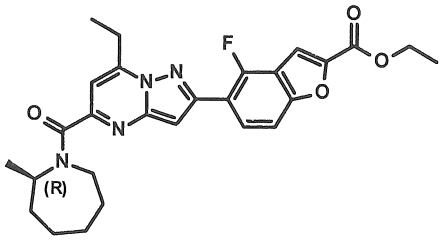
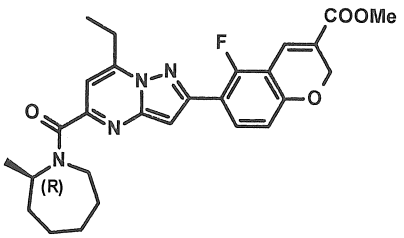
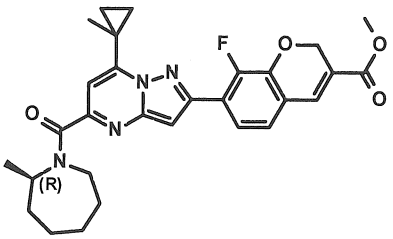
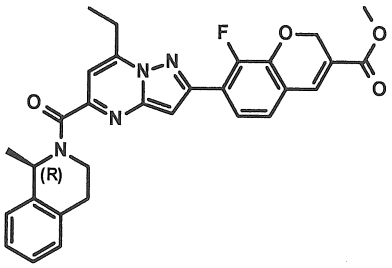
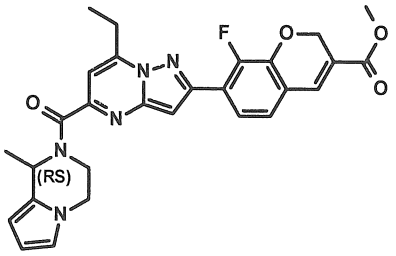


hợp chất trung gian (G105)

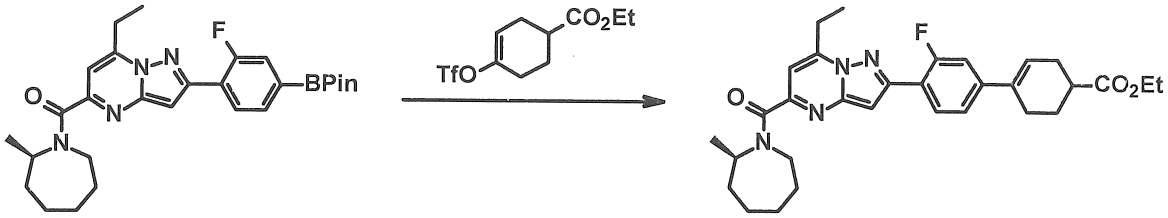


hợp chất trung gian (G126)



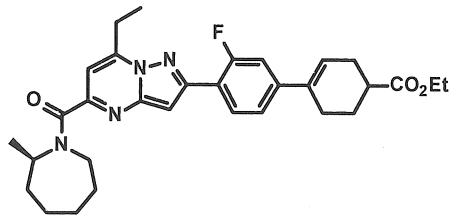
	hợp chất trung gian (G127)
 hợp chất trung gian (G129)	 hợp chất trung gian (G143)
 hợp chất trung gian (G150)	 hợp chất trung gian (G158)
 hợp chất trung gian (G193)	 hợp chất trung gian (G225)
 hợp chất trung gian (G254)	

Sơ đồ phản ứng :



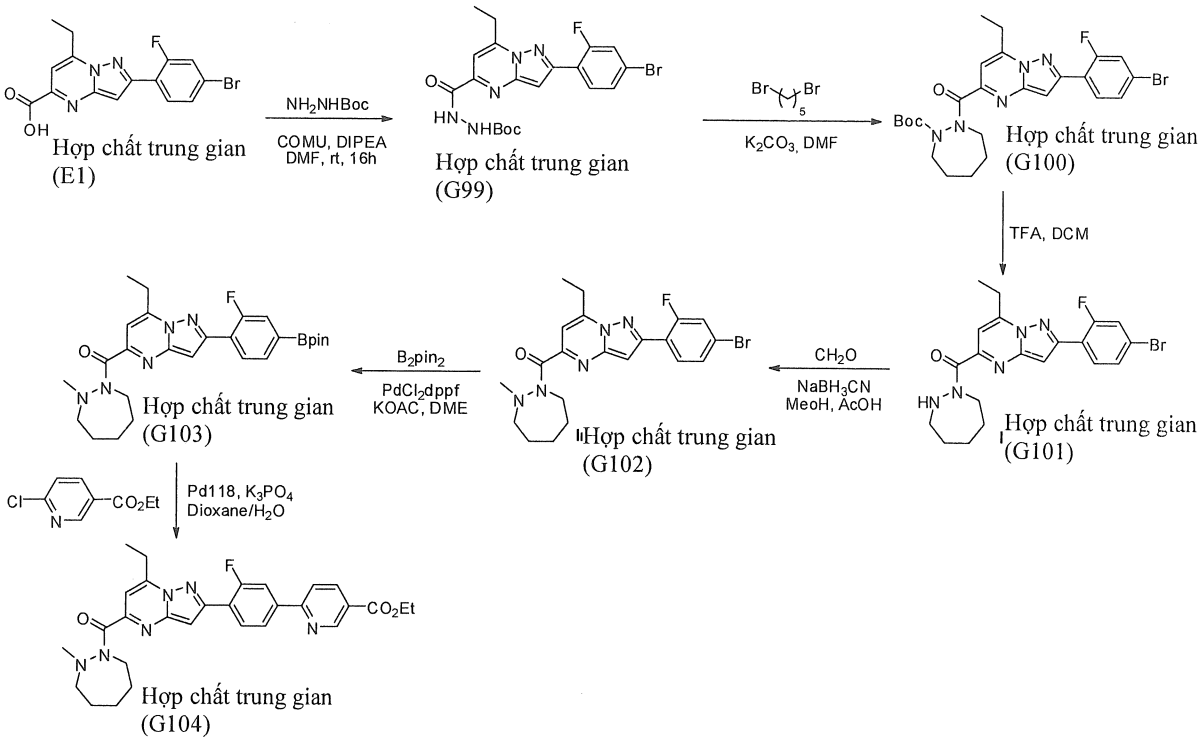
Hợp chất trung gian (G30) Hợp chất trung gian (G91)

Hợp chất trung gian (G91): Dung dịch hợp chất trung gian (G30) (400 mg; 0,79 mmol), 4-((triflo-metansulfonyl)oxy)-3-xyclohexen-1-axit carboxylic etyl este (239 mg; 0,79 mmol) và K_3PO_4 (503 mg; 2,37 mmol) trong 1,4-dioxan (11 mL) và H_2O (3,3 mL) được thổi bằng quá trình thổi N_2 trong 10 phút trước khi bổ sung $PdCl_2$(dtbpf) (51 mg; 78,9 µmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng quá trình thổi N_2, sau đó được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 phút. Phần thô được rót vào DCM, được rửa bằng nước (hai lần), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/EtOAc 100:0 đến 90:10). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ để thu được 252 mg (60%) hợp chất trung gian (G91) dưới dạng dầu màu nâu và dưới dạng hỗn hợp của 2 đồng phân không đối quang.

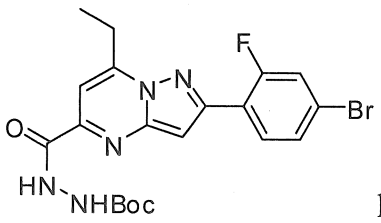


hợp chất trung gian (G91)

Sơ đồ phản ứng :

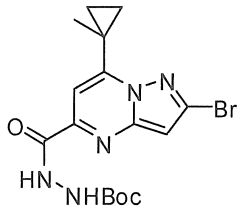
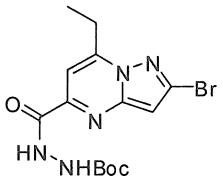


Hợp chất trung gian (G99): Hỗn hợp của hợp chất trung gian E1 (500 mg; 1,24 mmol), t-butyl carbazate (328 mg; 2,49 mmol) và DIEA (0,64 mL; 3,7 mmol) trong DMF (20 mL) được bổ sung COMU (798 mg; 1,86 mmol) và thu được hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng bằng cách khuấy cơ học trong 16 giờ. Nước được bổ sung và sản phẩm được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 40 g interchim®, tải lỏng (DCM/heptan), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 100/0 đến 40/60) để thu được 339 mg (57%) hợp chất trung gian (G99).

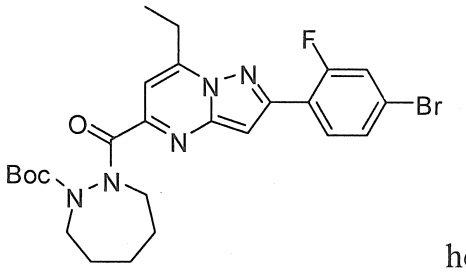


hợp chất trung gian (G99)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

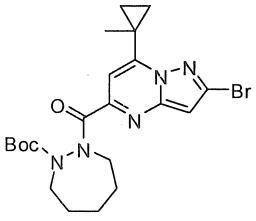
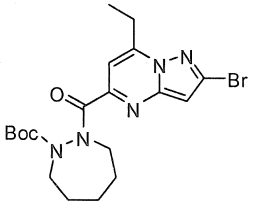
	
hợp chất trung gian (G183)	hợp chất trung gian (G205)

Hợp chất trung gian (G100): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G99) (0,72 g; 1,51 mmol), 1,5-dibrompentan (0,22 mL; 1,58 mmol) và Cs_2CO_3 (490 mg; 1,51 mmol) trong MeCN (36 mL) được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Lượng thêm của Cs_2CO_3 (200 mg; 0,614 mmol) và 1,5-dibrompentan (50 µL; 0,37 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 120g interchim®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 100/0 đến 40/60) để thu được 0,44 g (53%) hợp chất trung gian (G100).

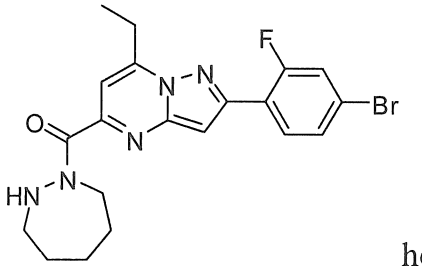


hợp chất trung gian (G100)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

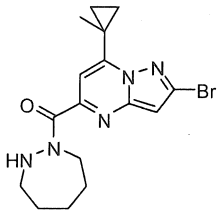
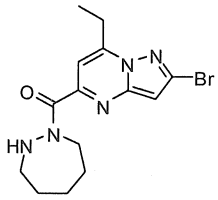
	
hợp chất trung gian (G184)	hợp chất trung gian (G206)

Hợp chất trung gian (G101): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G100) (0,71 g; 1,3 mmol) và TFA (3,0 mL; 39 mmol) trong DCM (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch nước $NaHCO_3$ (sat) và DCM được bổ sung từ từ và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 0,52 g (90%) hợp chất trung gian (G101).



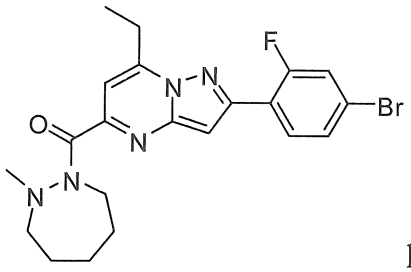
hợp chất trung gian (G101)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

	
hợp chất trung gian (G185)	hợp chất trung gian (G207)

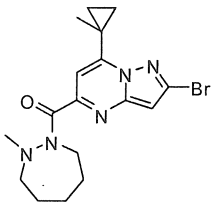
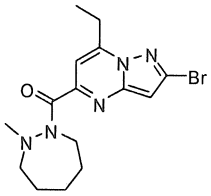
Hợp chất trung gian (G102): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G101) (638 mg; 1,43 mmol) và formaldehyt 37% trong nước (0,215 mL; 2,86 mmol) trong MeOH (14 mL) và AcOH (1,4 mL) được bổ sung $NaBH_3CN$ 1M trong THF (1,7 mL; 1,7 mmol) ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 40°C trong 2 h. DCM và nước được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng DCM (một lần). Các lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước HCl (1N), sau đó nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được hấp thụ bằng MeCN, chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô bằng hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 280 mg hợp chất trung gian (G102). Phần lọc được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 25 g intechim®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ

heptan/EtOAc 100/0 đến 40/60) để thu được 99 mg (57%) hợp chất trung gian (G102).

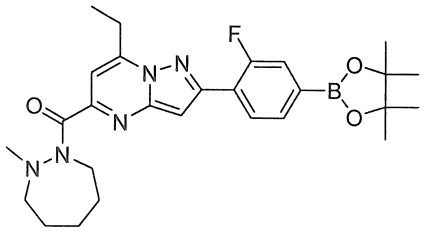


hợp chất trung gian (G102)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

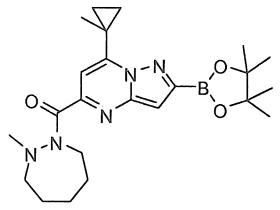
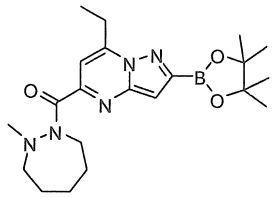
	
hợp chất trung gian (G186)	hợp chất trung gian (G208)

Hợp chất trung gian (G103): Trong Schlenk, hỗn hợp của hợp chất trung gian (G102) (0,380 g; 0,825 mmol), B_2pin_2 (0,314 g; 1,24 mmol) và KOAc (243 mg; 2,48 mmol) trong dioxan (10 mL) được thổi bằng quá trình thổi N_2 trong 10 min trước khi bổ sung $PdCl_2dppf$ (68 mg; 83 µmol). Hỗn hợp thu được được làm nóng ở 100°C trong 2 h sau đó ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit, xelit được rửa bằng EtOAc. Nước được bổ sung vào phần lọc, lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không để thu được 610 mg (quant, độ tinh khiết 69%) hợp chất trung gian (G103).



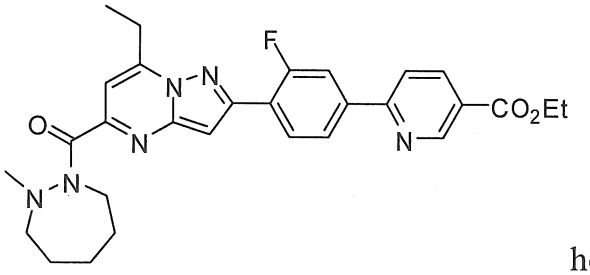
hợp chất trung gian (G103)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

	
hợp chất trung gian (G187)	hợp chất trung gian (G209)

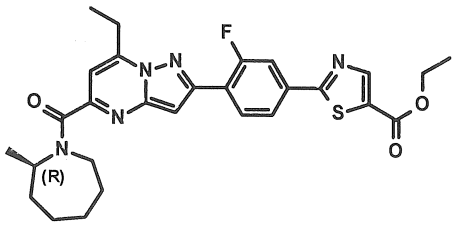
Hợp chất trung gian (G104)

Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian (G103) (765 mg; 1,04 mmol, độ tinh khiết 69%), etyl 6-clonicotinat (232 mg; 1,25 mmol) và K_3PO_4 (662 mg; 3,12 mmol) trong dioxan (10 mL) và H_2O (2 mL) được thổi bằng N_2. Pd118 (54 mg; 83 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc bằng xelit, xelit được rửa bằng EtOAc và nước. Nước muối được bổ sung vào phần lọc. Lớp nước được chiết bằng EtOAc, các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 40 g Grace Resolve®, tải lỏng (DCM), pha động: heptan/EtOAc 80/20) thu được 267 mg (48%) hợp chất trung gian (G104) dưới dạng chất rắn.



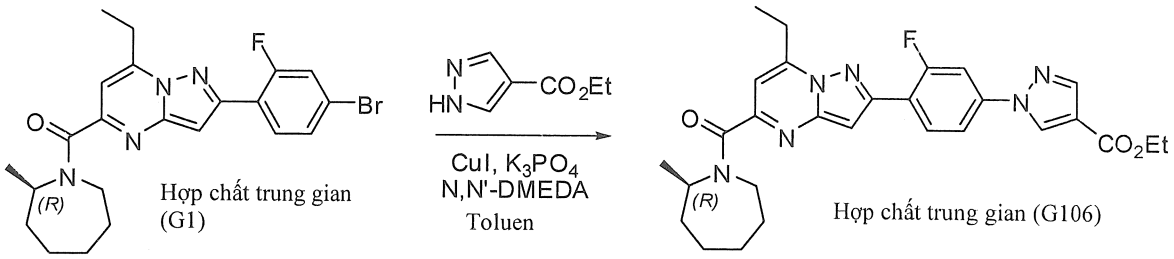
hợp chất trung gian (G104)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo hợp chất trung gian (G104) :



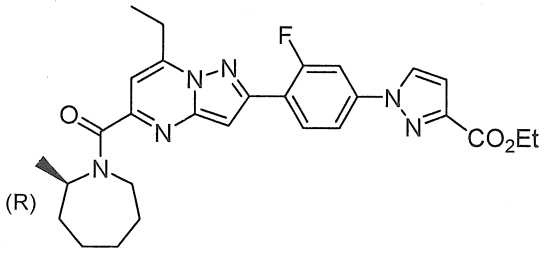
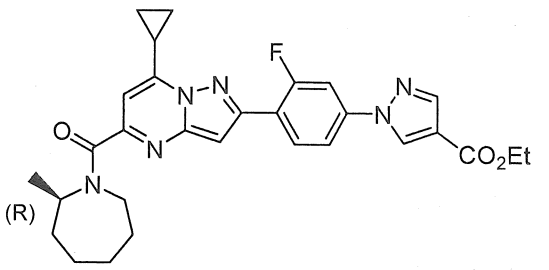
hợp chất trung gian (G149)

Sơ đồ phản ứng :



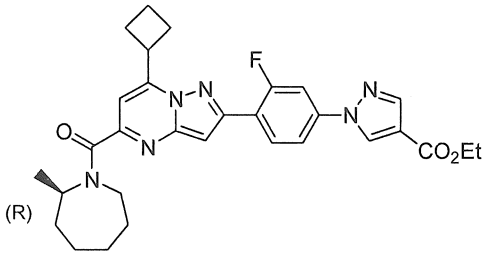
Hợp chất trung gian (G106): Ống nắp có ren được nạp bằng hợp chất trung gian (G1) (0,300 g, 0,653 mmol), Etyl 4-pyrazolcarboxylat (0,100 g, 0,718 mmol), K_3PO_4 (0,291 g, 1,371 mmol) và CuI (0,006 g, 0,033 mmol). Ống được bịt nắp với màng ngăn và được thổi bằng argon. N,N'dimetyletylendiamin (0,014 mL, 0,131 mmol) và toluen (1 ml) được bổ sung bằng ống tiêm qua màng ngăn. Bình phản ứng được bịt kín và được đặt trong bể dầu đã đun nóng trước ở 90°C và đã khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống rt và 10 mL EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng 5 mL nước và 5 mL nước muối, được làm khô bằng Na2SO4, được lọc, được cô trong chân không và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 40-63 µm, tải lỏng (DCM), pha động: DCM/EtOAc, 90/10) để thu được 317 mg (94%) hợp chất trung gian (G106).

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên.

	
hợp chất trung gian (G107)	hợp chất trung gian (G114)

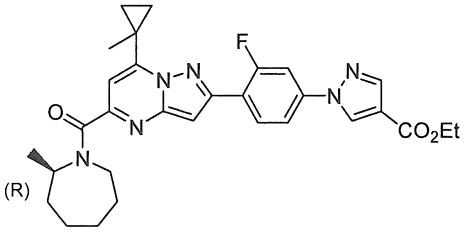
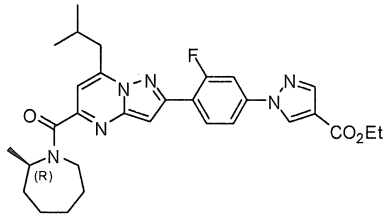
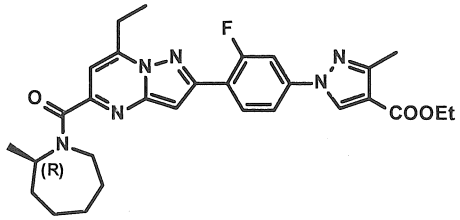
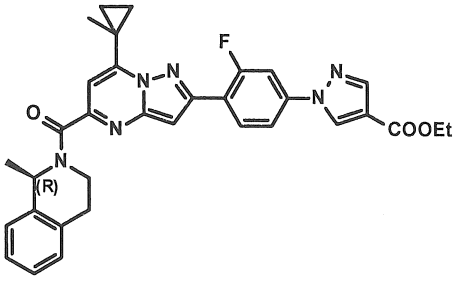
Hợp chất trung gian (G117): Ống nắp có ren được nạp bằng hợp chất trung gian (G88) (0,32 g, 0,659 mmol), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat (0,277 g, 1,978 mmol), K_2CO_3 (0,273 g, 1,978 mmol), CuI (0,0505 g, 0,264 mmol) và N,N-dimetyl-1,2-xyclohexandiamin (0,0421 mL, 0,264 mmol) và thổi bằng N_2. Ống được bịt nắp có màng

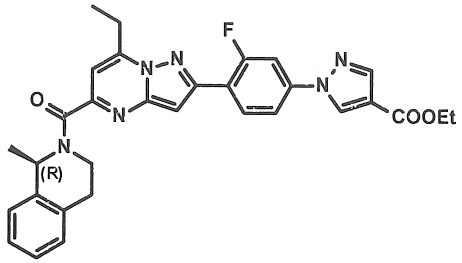
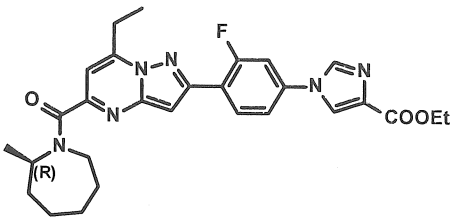
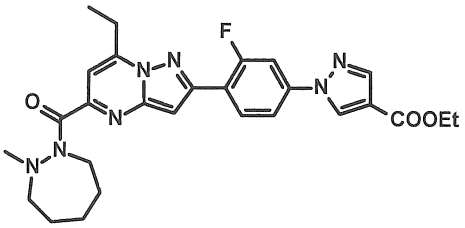
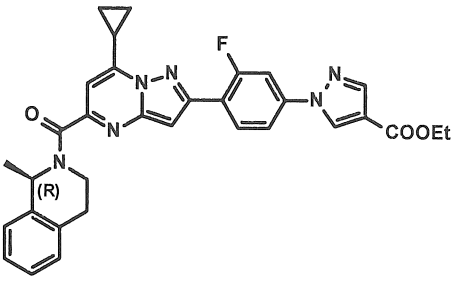
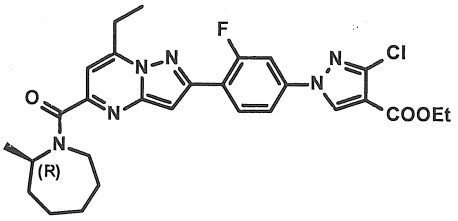
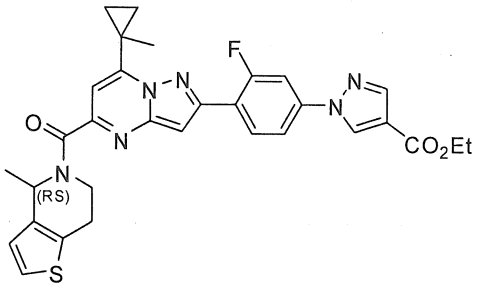
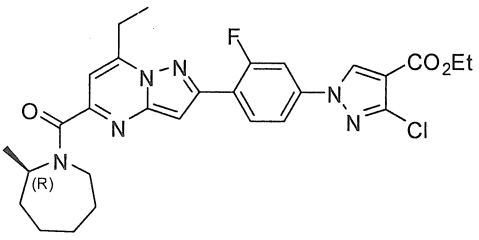
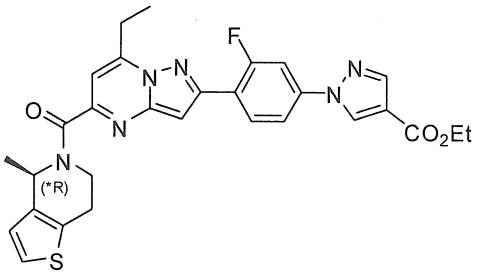
ngăn sau đó lại được thổi bằng nitơ. DMF được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 110°C trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, được chiết bằng EtOAc, lớp hữu cơ được rửa bằng nước sau đó nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm cho bay hơi cho đến khô. Quá trình tinh chế phần cặn được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (ống 24g, 15-40µm, Heptan/EtOAc 80/20 đến Heptan/EtOAc 70/30). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 0,22g (61%) hợp chất trung gian (G117).



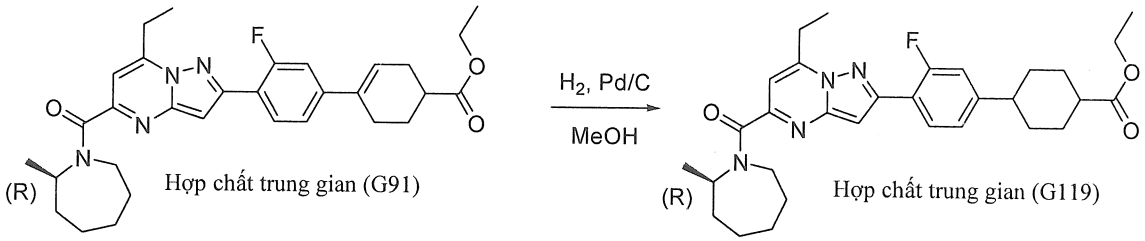
hợp chất trung gian (G117)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên:

	
hợp chất trung gian (G118)	hợp chất trung gian (G133)
	
hợp chất trung gian (G170)	hợp chất trung gian (G180)

	
hợp chất trung gian (G189)	hợp chất trung gian (G191)
	
hợp chất trung gian (G219)	hợp chất trung gian (G222)
	
hợp chất trung gian (G227)	hợp chất trung gian (G292)
	
hợp chất trung gian (G293)	hợp chất trung gian (G294)

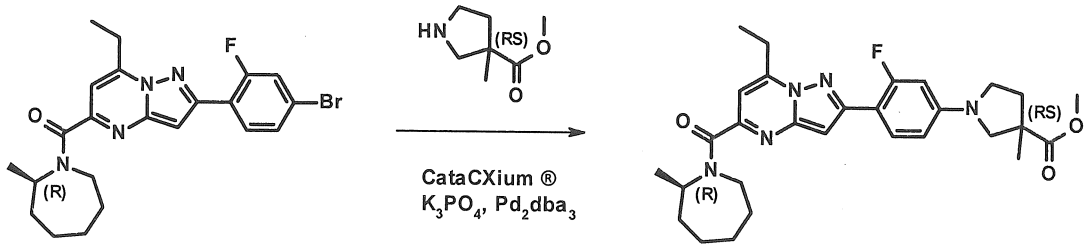
Sơ đồ phản ứng :



Hợp chất trung gian (G91) Hợp chất trung gian (G119)

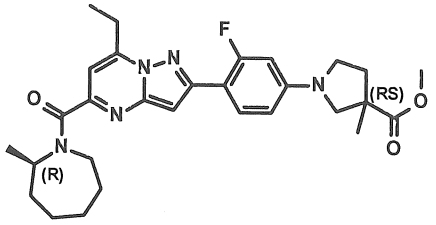
Pd/C (10%) (40 mg; 37,5 µmol) được bổ sung vào dung dịch được loại khí của hợp chất trung gian (G91) (200 mg; 0,375 mmol) trong MeOH (3 mL). Hỗn hợp thu được được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới 1 bar qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua miếng Celite®, phần lọc được cô cho đến khi khô để thu được 199 mg hợp chất trung gian (G119) (99%) dưới dạng dầu không màu.

Hợp chất trung gian (G140):



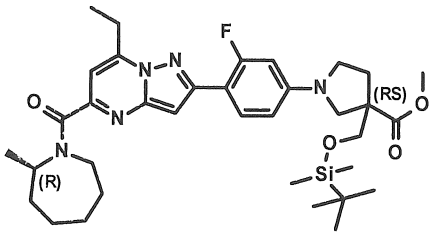
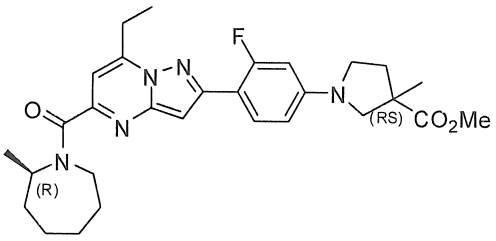
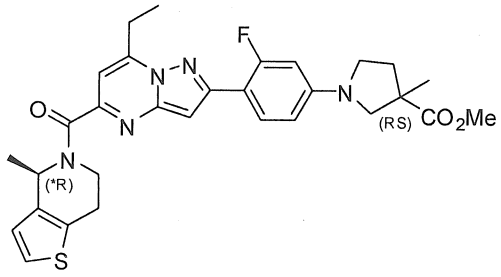
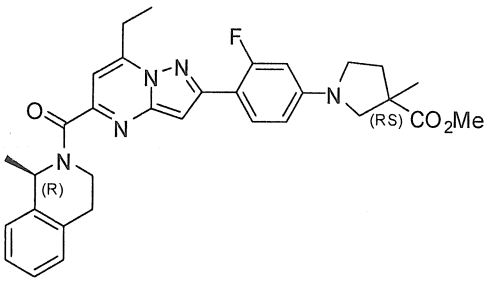
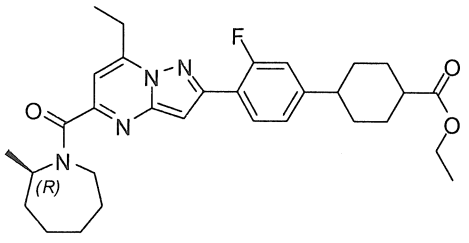
Hợp chất trung gian (G1) Hợp chất trung gian (G140)

Dung dịch CataCXium PtB® (19,9 mg, 0,026 mmol) và Pd_2dba_3 (7,5 mg, 0,022 mmol) trong 1,4-dioxan được loại khí dưới N_2 trong 20 min. Dung dịch của hợp chất trung gian (G1) (200 mg, 0,435), 3-metyl-pyrolidin-3-metylcarboxylat (67,5 mg, 0,471 mmol) và K_3PO_4 (277,2 mg, 1,306 mmol) trong 1,4-dioxan (9,2 mL) và nước (0,15 mL) được loại khí dưới N_2 và được bổ sung vào hỗn hợp sơ chế trước. Hỗn hợp được loại khí trong 5 phút nữa và sau đó được làm nóng ở 110°C trong 16 h. Hỗn hợp được phân chia giữa nước và DCM và lớp hữu cơ được tách qua hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước và được cô dưới áp suất đã giảm. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (15-40µm, Grace® 12 g, Hept/EtOAc, 70/30) sản lượng 0,141 g (56 %) hợp chất trung gian (G140) dưới dạng dầu màu vàng.

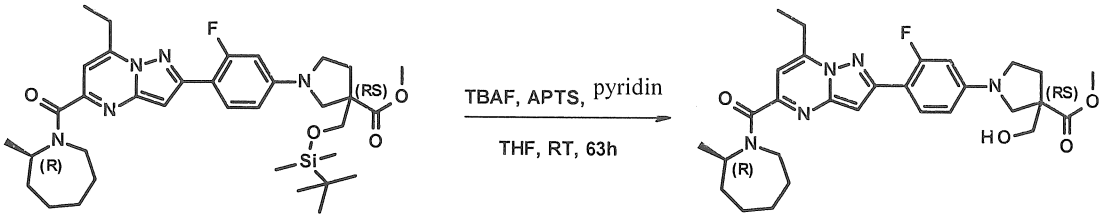


hợp chất trung gian (G140)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên:

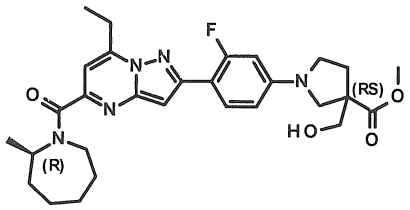
	
hợp chất trung gian (G141)	hợp chất trung gian (G306)
	
hợp chất trung gian (G307)	hợp chất trung gian (G308)
	
hợp chất trung gian (G119)	

Hợp chất trung gian (G142):



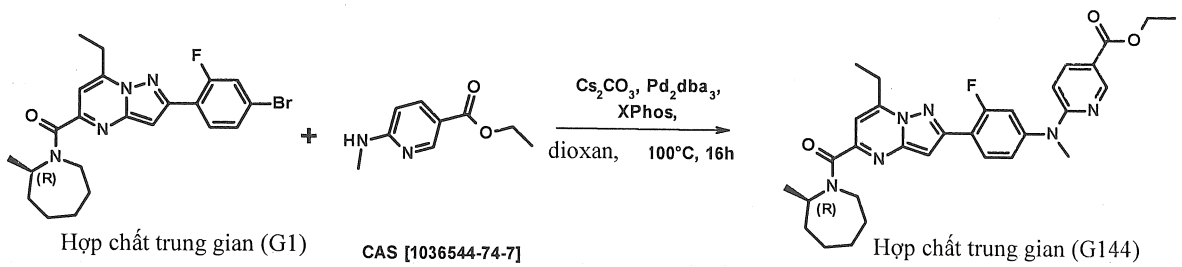
Hợp chất trung gian (G141) Hợp chất trung gian (G142)

Dung dịch của hợp chất trung gian (G141) (700 mg, 0,526 mmol), APTS (905,1 mg, 5,26 mmol), pyridin (415,7 µL, 5,26 mmol) và TBAF (1M trong THF) (5,25 mL, 5,26 mmol) trong THF (5,05 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 63 h sau đó được làm dừng bằng $NaHCO_3$ 10% và được pha loãng bằng DCM. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được cô dưới áp suất đã giảm. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh (silica gel, Heptan/EtOAc, 70/30) sản lượng 0,182 g (63 %) hợp chất trung gian (G142) dưới dạng dầu màu vàng.



hợp chất trung gian (G142)

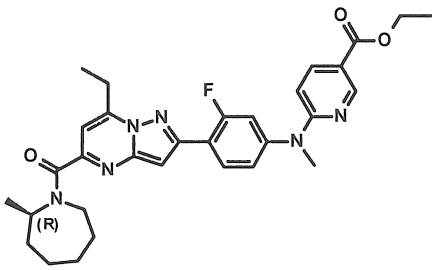
Hợp chất trung gian (G144):



Hợp chất trung gian (G1) CAS [1036544-74-7] Hợp chất trung gian (G144)

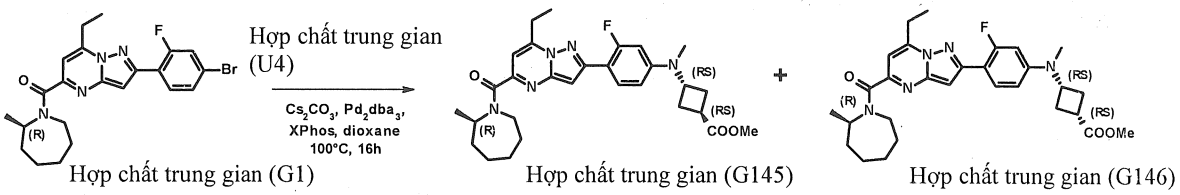
Hỗn hợp đã loại khí của hợp chất trung gian (G1) (0,35 g, 0,76 mmol), etyl 6-(metylamino)-pyridin-3-carboxylat (0,16 g, 0,91 mmol) và Cs_2CO_3 (0,74 g, 2,29 mmol) trong 1,4-dioxan (14 mL) được bổ sung lần lượt XPhos (0,028 g, 0,03 mmol) sau đó Pd_2dba_3 (0,033 g, 0,069 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 16 h. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại

bỏ trong chân không để thu được dầu màu vàng. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (GraceResolv®, 40 g, 15-35µM, Heptan/EtOAc 90/10 đến 70/30). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để cho 0,483 g, dưới dạng dầu màu vàng nhạt. Quá trình tinh chế thứ hai được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (GraceResolv®, 40 g, 15-35µM, Heptan/EtOAc 80/20 đến 70/30). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để cho 0,372 g (87%) hợp chất trung gian (G144) dưới dạng dầu không màu. Được sử dụng cho bước tiếp theo.



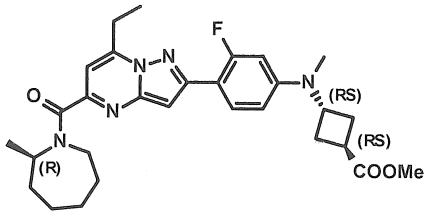
hợp chất trung gian (G144)

Các hợp chất trung gian (G145) và (G146):

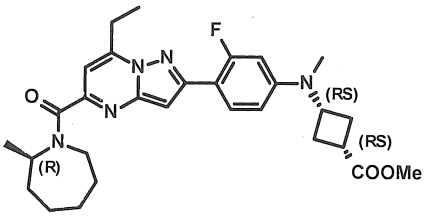


Hỗn hợp đã loại khí của hợp chất trung gian (G1) (0,38 g, 0,82 mmol), hợp chất trung gian (U4) (0,22 g, 0,98 mmol) và Cs_2CO_3 (0,8 g, 2,45 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được bổ sung lần lượt XPhos (0,03 g, 0,033 mmol) sau đó Pd_2dba_3 (0,035 g, 0,073 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 16 h. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 0,445 g hỗn hợp thô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (GraceResolv®, 15-35 µM, 40 g, Heptan/EtOAc từ 85/15 đến 70/30). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,163 g xốp màu vàng nhạt. Quá trình tinh chế thứ hai được tiến hành bằng SFC achiral (Pha tĩnh: CHIRALCEL® OJ-H 5µm 250x20mm, Pha động: 75% CO_2, 25% MeOH). Phần tinh khiết được thu gom và được

làm bay hơi để thu được 0,126 g hợp chất trung gian (G145) và 0,270 g hợp chất trung gian (G146).

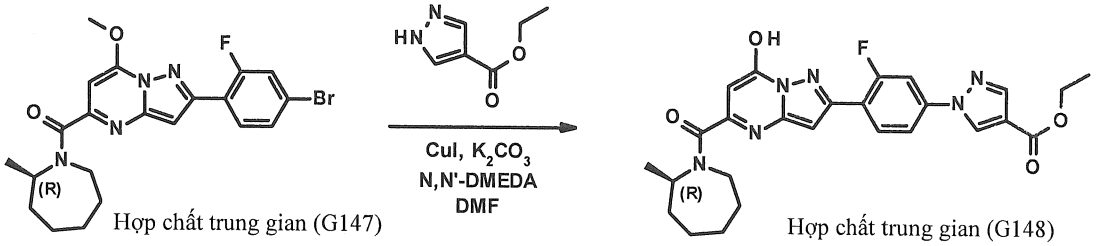


hợp chất trung gian (G145)



hợp chất trung gian (G146)

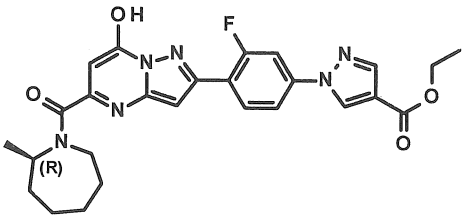
Hợp chất trung gian (G148):



Hợp chất trung gian (G147)

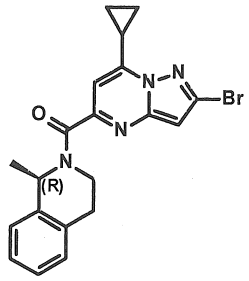
Hợp chất trung gian (G148)

Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G147) (2,3 g, 5,1 mmol), etyl 1H-pyrazol-4-carboxylat CAS [37622-90-5] (2,1 g, 15,4 mmol), K_2CO_3 (2,1 g, 15,4 mmol), CuI (0,98 g, 5,1 mmol) và N,N'-DMEDA (0,8 mL, 5,1 mmol) được thổi bằng N_2. DMF (20 mL) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, được chiết bằng EtOAc, hỗn hợp được lọc qua miếng ngắn Celite® và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước sau đó nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm cho bay hơi cho đến khô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (ống 120g, 15-40µm, DCM đến DCM/MeOH 95/5). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để cho 1g (38%) hợp chất trung gian (G148).



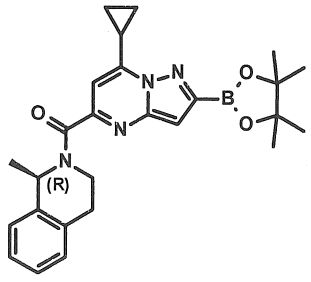
hợp chất trung gian (G148)

Hợp chất trung gian (G151): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E55) (1,58 g; 4,94 mmol), (1R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyl-isoquinolin (872 mg; 5,92 mmol), HATU (2,44 g; 6,41 mmol) và DIEA (2,6 mL; 15,1 mmol) trong DMF (29 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng etyl axetat, được rửa bằng dung dịch $NaHCO_3$ sat. aq. (hai lần), nước muối (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm cho bay hơi cho đến khô dưới chân không. Hợp chất được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 80 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan 90%, EtOAc 10% đến Heptan 50%, EtOAc 50%) để thu được 1,84 g hợp chất trung gian (G151) dưới dạng xốp màu trắng (91%).



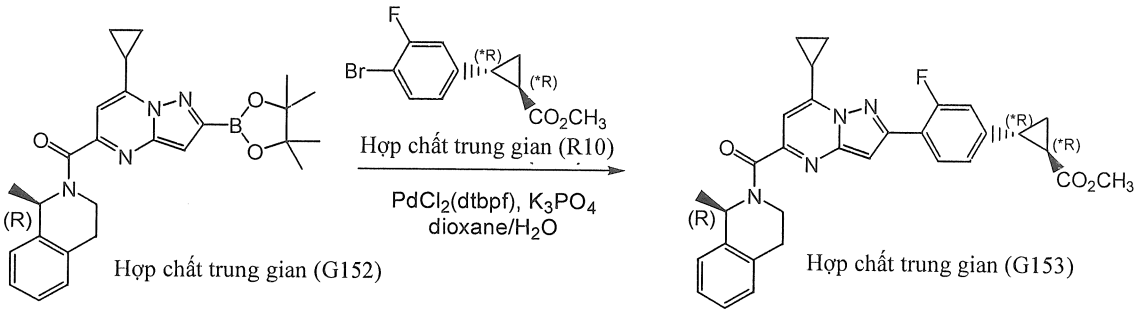
hợp chất trung gian (G151)

Hợp chất trung gian (G152): Dưới N_2, trong ống schlenk, B_2pin_2 (904 mg; 3,56 mmol) và KOAc (582 mg; 5,93 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian (G151) (1,22 g; 2,97 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL). Dung dịch được thổi bằng nitơ và được nạp bằng $PdCl_2$(dppf) (243 mg; 0,297 mmol). Dung dịch thu được lại được thổi bằng nitơ và được khuấy đến 100°C trong 4 giờ. EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối (hai lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô đến khi khô để thu được 2,2 g hợp chất trung gian (G152) dưới dạng dầu màu nâu (sản phẩm được hẹn mà không tinh chế nữa ở bước sau).



hợp chất trung gian (G152)

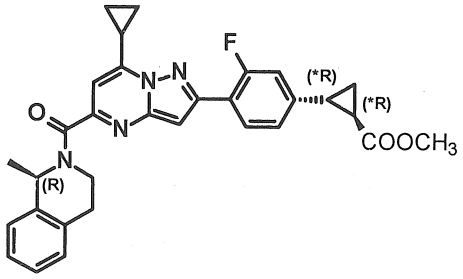
Hợp chất trung gian (G153):



Hợp chất trung gian (G152)

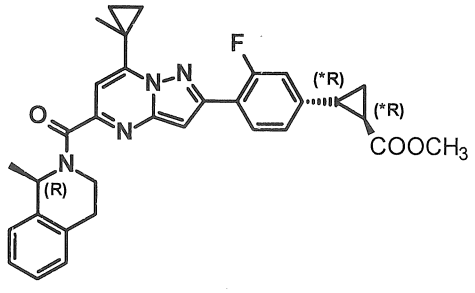
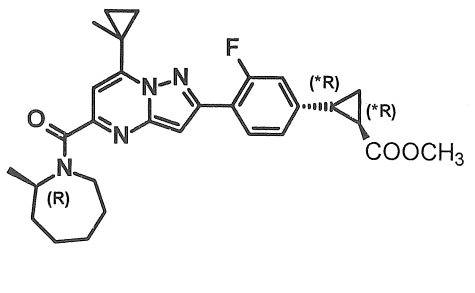
Hợp chất trung gian (G153)

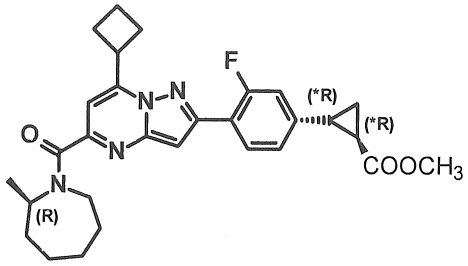
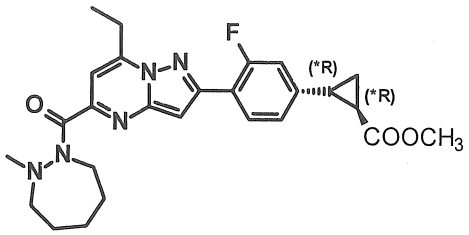
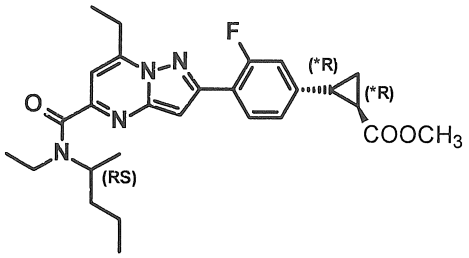
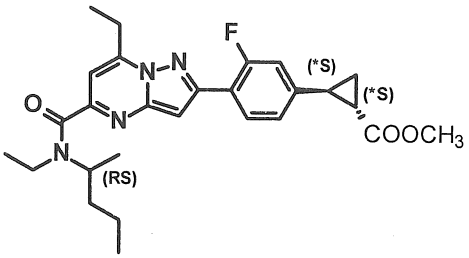
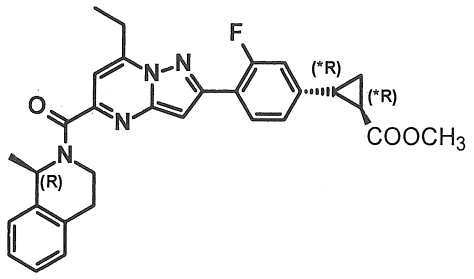
Trong ống bịt kín, dung dịch của hợp chất trung gian (G152) (0,75 g; 0,982 mmol; 60% độ tinh khiết), hợp chất trung gian (R10) (468 mg; 1,18 mmol) và K_3PO_4 (625 mg; 2,95 mmol) trong dioxan (13,9 mL) và H_2O (2,1 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (64 mg; 0,098 mmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. EtOAc và nước được bổ sung. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 50 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc 90/10 đến 70/30) để thu được 1,02 g (80%) hợp chất trung gian (G153) dưới dạng chất rắn màu vang nhạt.



hợp chất trung gian (G153)

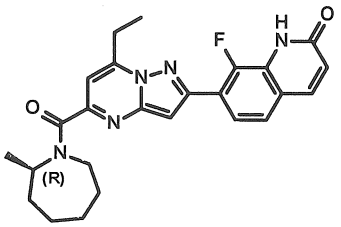
Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

hợp chất trung gian (G178)	hợp chất trung gian (G196)
	
hợp chất trung gian (G204)	hợp chất trung gian (G211)
	
hợp chất trung gian (G217)	hợp chất trung gian (G218)
	
hợp chất trung gian (G220)	

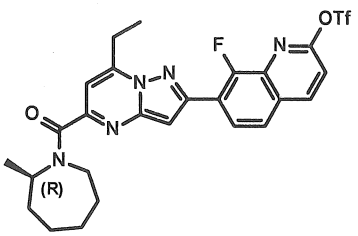
Hợp chất trung gian (G155): Dung dịch của hợp chất trung gian G77 (570 mg; 1,38 mmol), 7-brom-8-flo-2(1H)-Quinolinon (335 mg; 1,38 mmol) và K_3PO_4 (880 mg; 4,15 mmol) trong dioxan (15 mL) và H_2O (3 mL) được thổi bằng quá trình thổi N_2 trong 10 min trước khi bổ sung $PdCl_2$dtbpf (270 mg; 0,415 mmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng quá trình thổi N_2 sau đó được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. Lượng bổ sung hợp chất trung gian G77 (200 mg; 0,485 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được loại khí bằng quá trình thổi N_2 trong 10 min trước khi bổ sung $PdCl_2$dtbpf bổ sung (100 mg; 0,153 mmol). Hỗn hợp lại được

loại khí bằng quá trình thổi N_2 trong 5 min sau đó được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. Phần thô được rót vào DCM, được rửa bằng nước (hai lần), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Phần thô được hấp thụ vào MeCN, chất rắn được lọc kỹ và được làm khô dưới chân không để thu được 387 mg (46%) hợp chất trung gian (G155) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.



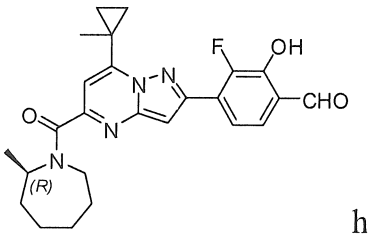
hợp chất trung gian (G155)

Hợp chất trung gian (G156): Sự phân tán NaH 60% trong dầu khoáng (23 mg; 0,908 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G155) (387 mg; 0,865 mmol) trong DMF khan (7 mL) ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 30 min trước khi bổ sung $PhNTf_2$ (324 mg; 0,908 mmol). Hỗn hợp được phép làm ấm đến rt sau đó được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng mà được hòa tan trong DMF khan (7 mL). Hỗn hợp được làm nguội đến 0°C trước khi bổ sung NaH bổ sung (23 mg; 0,908 mmol). Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 30 min sau đó $PhNTf_2$ bổ sung (324 mg; 0,908 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được phép làm ấm đến rt và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 h. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không để thu được 662 mg (Quant, độ tinh khiết 75%) hợp chất trung gian (G156) dưới dạng chất rắn màu nâu.



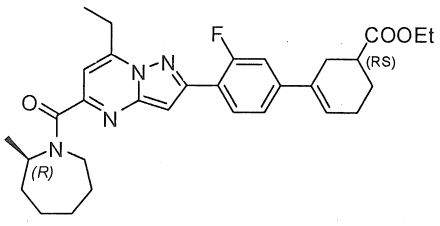
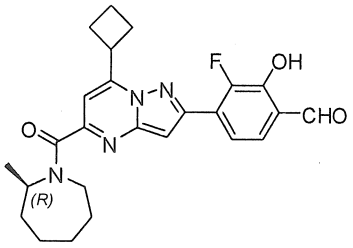
hợp chất trung gian (G156)

Hợp chất trung gian (G160): Hỗn hợp của hợp chất trung gian thô (G159) (0,881 g, 1,50 mmol), 4-brom-3-flo-2-hydroxybenzaldehyt (0,493 g, 2,25 mmol), K_3PO_4 (0,955 g, 4,50 mmol) và $PdCl_2$(dtbpf) (0,0489 g, 0,0750 mmol) trong hỗn hợp của dioxan/H_2O (8:2) (10 ml) được khuấy ở 100°C trong 1 h, sau đó được phép làm ấm đến rt, được pha loãng bằng etyl axetat (50 ml), được rửa bằng nước muối (2x50 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất đã giảm. Gôm màu nâu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, pha động DCM/EtOAc 100/0 đến 95/5). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 0,210 g hợp chất trung gian (G160) dưới dạng chất rắn dính màu be.



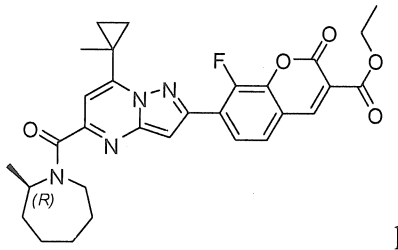
hợp chất trung gian (G160)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:

	
hợp chất trung gian (G195)	hợp chất trung gian (G212)

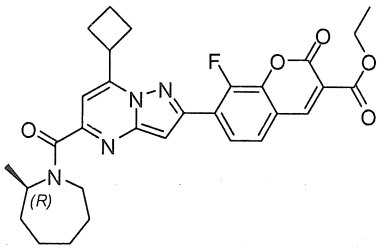
Hợp chất trung gian (G168): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G160) (0,210 g, 0,466 mmol), dietylmalonat (0,106 ml, 0,699 mmol), piperidin (0,0046 mL, 0,0466 mmol) và AcOH (0,0027 mL, 0,0466 mmol) trong EtOH (3 mL) được khuấy đến độ hồi lưu trong 16 h, được phép làm nguội xuống rt và được pha loãng bằng nước (15 mL). Chất kết tủa được thu gom bằng cách lọc trên hỗn hợp nấu thủy tinh, được rửa bằng nước (2x10 mL), được hấp thụ trong DCM (25 mL), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô dưới áp suất đã giảm. Nguyên liệu thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc

ký cột (silica gel, pha động DCM/EtOAc 100/0 đến 95/5). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất đã giảm để thu được 0,176 g (69%) hợp chất trung gian (G168) dưới dạng chất rắn màu vàng.



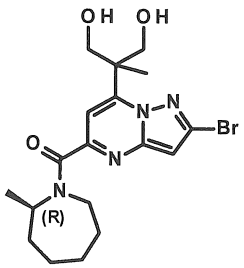
hợp chất trung gian (G168)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế sử dụng quy trình tương tự:



hợp chất trung gian (G213)

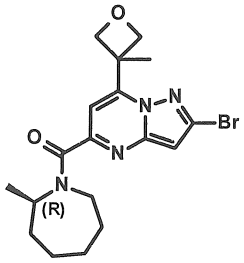
Hợp chất trung gian (G162): HCl 4M trong dioxan (40,0 mL, 159 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G161) (3,70 g, 7,95 mmol) trong dioxan (40,0 ml) và H_2O (0,3 mL, 15,9 mmol) ở rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiO_2 đều, 50µm, Interchim® 120g, gradien pha động: từ DCM/MeOH 98/2 đến 50/50) để thu được 2,80 g (82%) hợp chất trung gian (G162) dưới dạng bột màu vàng.



hợp chất trung gian (G162)

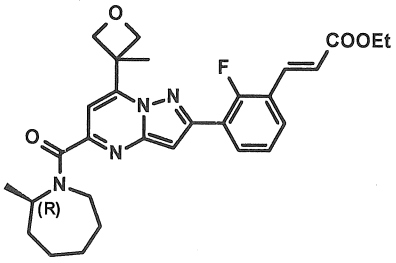
Hợp chất trung gian (G163): DEAD 40% trong toluen (2,30 mL, 5,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G162) (1,80 g, 4,23 mmol), PPh_3 (1,33 g, 5,08 mmol) và Ziram® (1,55 g, 5,08 mmol) trong toluen (21 mL) ở rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h và được lọc. Bánh được rửa bằng DCM và phần lọc được cô dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng LC

điều chế (C18 đều, 50µm, Interchim® 175g, gradien pha động: từ MeCN / H_2O 02/98 đến 100/0). Phần mong muốn được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được 0,690 g (41%) hợp chất trung gian (G163) dưới dạng bột màu be.



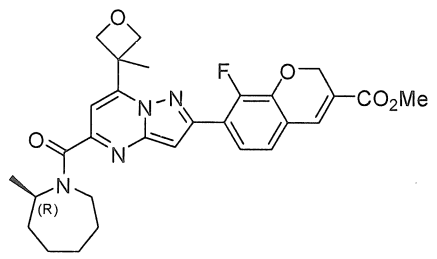
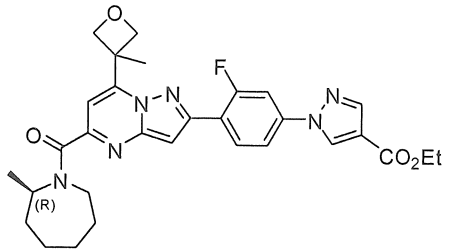
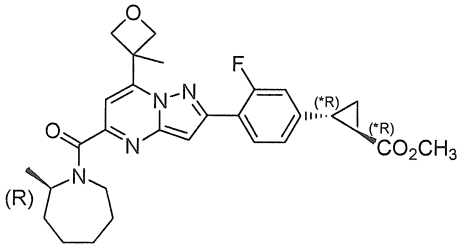
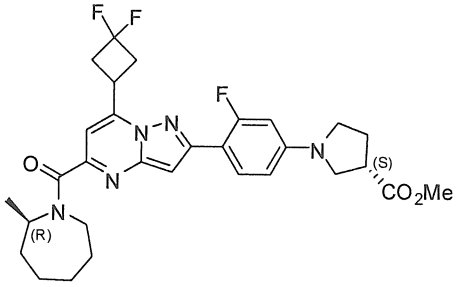
hợp chất trung gian (G163)

Hợp chất trung gian (G164): Hợp chất trung gian (G163) (0,240 g, 0,590 mmol) và K_3PO_4 (0,375 g, 1,780 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian (R19) (0,570 g, 1,78 mmol) trong dioxan (3 ml) và H_2O (0,4 mL) ở rt. Hỗn hợp được thổi (hai lần) bằng argon và $PdCl_2$dtbpf (0,038 g, 0,059 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp lại được thổi (hai lần) bằng argon và được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp được thổi (hai lần) bằng argon và lượng bổ sung của $PdCl_2$dtbpf (0,038 g, 0,059 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp lại được thổi (hai lần) bằng argon và được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp được thổi (hai lần) bằng argon và lượng bổ sung của $PdCl_2$dtbpf (0,038 g, 0,059 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp lại được thổi (hai lần) bằng argon và được khuấy ở 100°C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng nước và được chiết bằng DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô dưới áp suất đã giảm. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 50µm, Interchim® 40g, gradien pha động: từ EtOAc/cyclohexan 10/90 đến 50/50). Phần mong muốn được thu gom và được làm bay hơi trong chân không để thu được dầu màu cam mà được nghiền trong pentan vài lần để thu được 0,112 g (36%) hợp chất trung gian (G164) dưới dạng bột màu be.

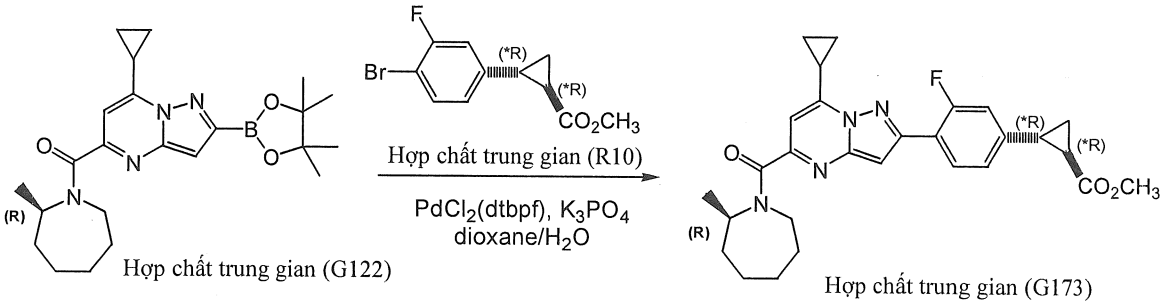


hợp chất trung gian (G164)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo hợp chất trung gian (G164)

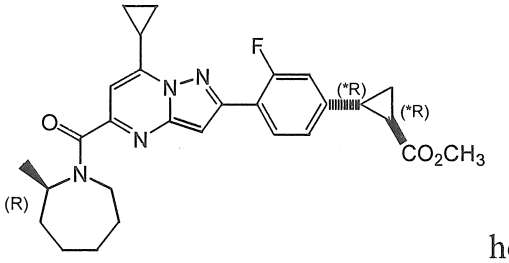
	
hợp chất trung gian (G295)	hợp chất trung gian (G296)
	
hợp chất trung gian (G297)	hợp chất trung gian (G303)

Hợp chất trung gian (G173):



Dung dịch của hợp chất trung gian (G122) (825 mg; 0,285 mmol), hợp chất trung gian (R10) (136 mg; 0,342 mmol) và K_3PO_4 (182 mg; 0,855 mmol) trong 1,4-dioxan (3,9 mL) và H_2O (1,1 mL) được thổi bằng N_2 trong 10 min trước khi bổ sung $PdCl_2$(dtbpf) (19 mg; 28,5 µmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng N_2 sau đó được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. Hỗn hợp được rót vào CH_2Cl_2, được rửa bằng nước (hai lần), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không. Hợp chất được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 25 g Interchim®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ

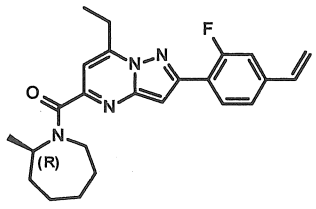
heptan/EtOAc 90:10 đến 60:40). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 135 mg (73%) hợp chất trung gian (G173).



hợp chất trung gian (G173)

Hợp chất trung gian (G220): DIEA (0,65 mL, 3,62 mmol) và HATU (0,55 g, 1,45 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất trung gian (E46) (0,50 g, 1,21 mmol) và (1R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyl-isoquinolin (0,20 g, 1,33 mmol) trong DMF (8 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (80 mL) từng giọt cùng với khuấy (20 min). Chất kết tủa được ly tâm. Chất rắn được hòa tan trong DCM (10 mL), được rửa bằng 10 mL HCl nước 1N và 10 mL H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để cho 0,720 g (định lượng) hợp chất trung gian (G220) dưới dạng gôm màu nâu.

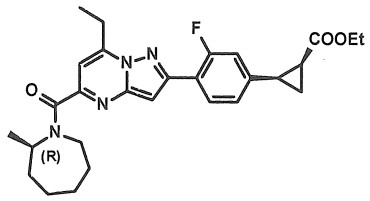
Hợp chất trung gian (G223): $PdCl_2$(15 mg; 4,48 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã loại khí của hợp chất trung gian (G1) (1,2 g; 2,61 mmol), kali vinyltrifloborat (600 mg; 4,48 mmol), Cs_2CO_3 (3,72 g; 11,4 mmol) và PPh_3(60 mg; 0,229 mmol) trong THF (30 mL) và H_2O (3 mL). Hỗn hợp được khuấy đến độ hồi lưu trong 7 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng DCM và nước. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 120 g Grace® Resolv, gradien pha động: từ heptan/EtOAc 100/0 đến 50/50 để thu được 858 mg (72%) hợp chất trung gian (G223).



hợp chất trung gian (G223)

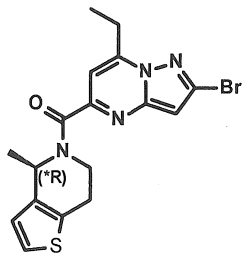
Hợp chất trung gian (G224): Dưới N_2, dung dịch etyl diazoaxetat (411 µL, 3,32 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung từ từ hơn 40 min vào dung dịch của hợp chất trung gian (G223) (500 mg; 1,11 mmol) và $Rh(OAc)_2$ (15 mg; 67,9 µmol) trong DCM

(10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Lượng bổ sung của etyl diazoaxetat (411 µL, 3,32 mmol) trong DCM (20 mL) được bổ sung từ từ hơn 40 min và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ.Hỗn hợp được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 120 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan / EtOAc từ 100:0 đến 70:30 trong 10 CV) để thu được 85 mg (15%) hợp chất trung gian(G224) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất trung gian (G224)

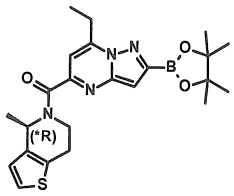
Hợp chất trung gian (G258): HATU (1,6 g; 4,21 mmol) được bổ sung vào dung dịch huyền phù của hợp chất trung gian (E47) (1 g; 3,24 mmol), hợp chất trung gian (F22) (0,68 g; 3,57 mmol) và DIEA (1,7 mL; 9,95 mmol) trong DMF (20 mL) (hỗn hợp phản ứng biến màu vàng và tan đi sau một vài phút). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong etyl axetat, được rửa bằng nước, nước muối (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không. Phần hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 15-30 µm, 40 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/EtOAc; 90/10 đến 50/50) để thu được 1,31 g (Sản lượng định lượng) hợp chất trung gian (G258) dưới dạng xốp màu trắng.



hợp chất trung gian (G258)

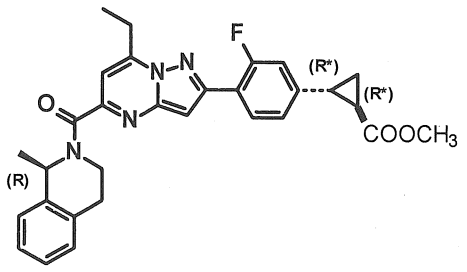
Hợp chất trung gian (G268): Dưới N_2, trong ống bịt kín, Bispin (985 mg; 3,88 mmol) và KOAc (634 mg; 6,46 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian (G258) (1,31 g; 3,23 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL). Dung dịch được thổi bằng nitơ và được nạp bằng $PdCl_2$(dppf)DCM (265 mg; 323 µmol). Dung dịch thu được lại được thổi bằng nitơ và được khuấy ở 100 °C trong 4 h. EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ

được rửa bằng nước và nước muối (hai lần), được làm khô bằng MgSO4 và được cô để thu được 2,37 g (Định lượng) hợp chất trung gian (G268). Hợp chất được hẹn mà không tinh chế nữa trong bước sau.

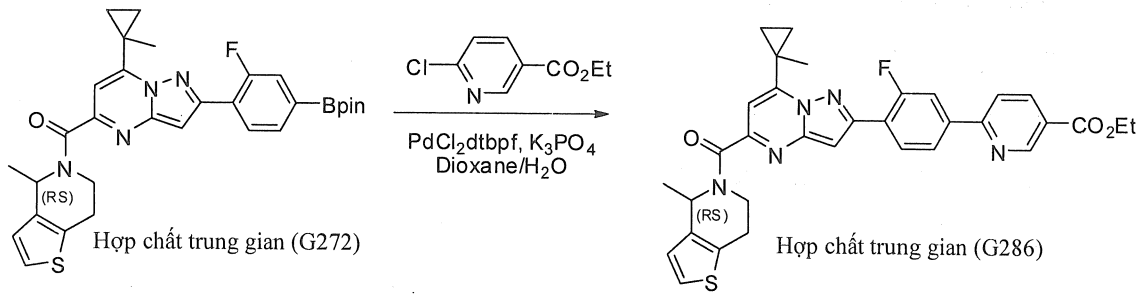


hợp chất trung gian (G268)

Hợp chất trung gian (G279): Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian (G268) (500 mg; 0,68 mmol; 62%), hợp chất trung gian (R10) (286 mg; 0,72 mmol) và K_3PO_4 (436 mg; 2,06 mmol) trong 1,4-dioxan (10,5 mL) và H_2O (2,5 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (45 mg; 69 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. EtOAc và nước được bổ sung. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 15-30 µm, 25 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 100/0 đến 50/50) để thu được 293 mg (67%) hợp chất trung gian (G279) dưới dạng xốp màu trắng.



hợp chất trung gian (G279)

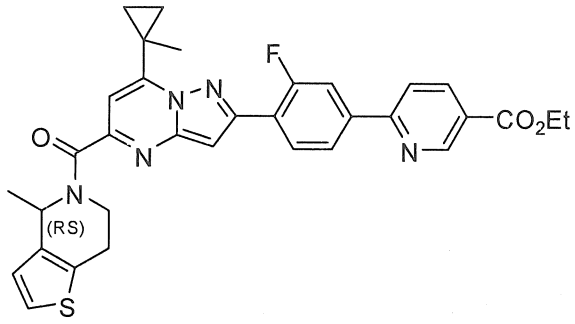


Hợp chất trung gian (G272)

Hợp chất trung gian (G286)

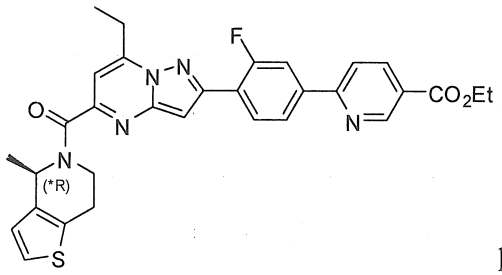
Hợp chất trung gian (G286): Trong ống Schlenk, dung dịch hợp chất trung gian (G272) (1,79 g; 2,35 mmol; 75% độ tinh khiết), etyl-6-clonicotinat (522 mg; 2,81 mmol)

và K_3PO_4 (1,49 g; 7,04 mmol) trong dioxan (32 mL) và H_2O (6 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$dtbpf (153 mg; 0,234 mmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C trong 4 h. EtOAc và nước được bổ sung. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (3 lần), được làm khô trên $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 80 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc 90/10 đến 60/40) để thu được 913 mg (65%) hợp chất trung gian (G286) dưới dạng chất rắn màu vàng.

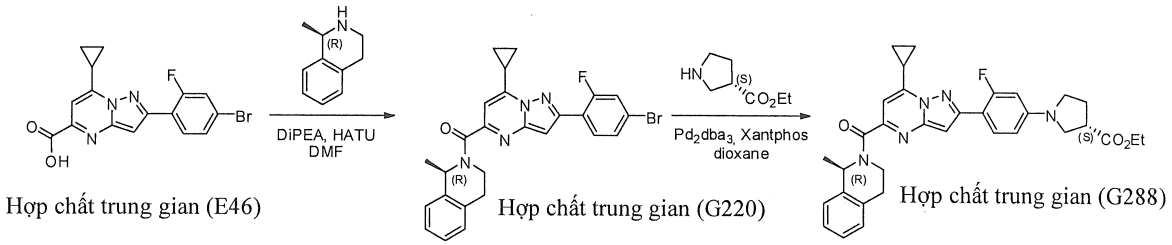


hợp chất trung gian (G286)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình nêu trên.



hợp chất trung gian (G287)

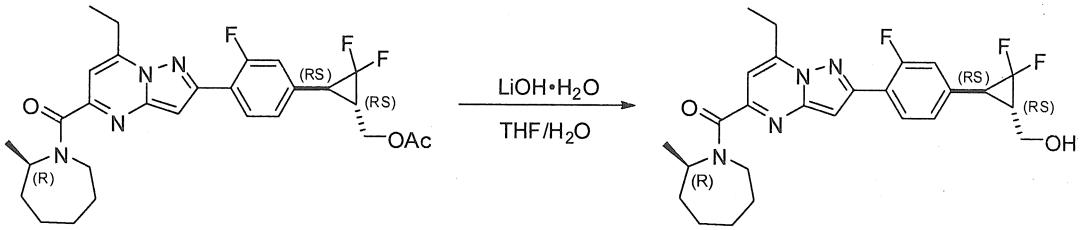


Hợp chất trung gian (E46) Hợp chất trung gian (G220) Hợp chất trung gian (G288)

Hợp chất trung gian (G220) : DIEA (0,65 mL, 3,62 mmol) và HATU (0,55 g, 1,45 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất trung gian (E46) (0,50 g, 1,21 mmol) và (1R)-1,2,3,4-tetrahydro-1-metyl-isoquinolin (0,20 g, 1,33 mmol) trong DMF (8 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước (80 mL) từng giọt cùng với khuấy (20 min). Chất kết tủa được ly tâm. Chất rắn được hòa tan trong DCM (10 mL), được rửa bằng 10 mL HCl nước 1N và 10

mL H_2O. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để cho 0,720 g (định lượng) hợp chất trung gian (G220) dưới dạng gôm màu nâu.

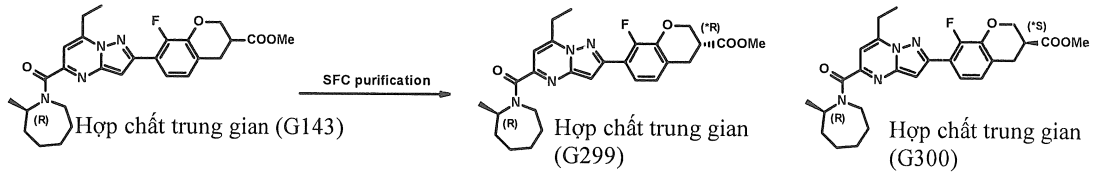
Hợp chất trung gian (G288): Ống nắp có ren được nạp bằng hợp chất trung gian (G220) (0,720 g, 1,207 mmol tối đa), Etyl (3S)-pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (0,260 g, 1,448 mmol), xesi cacbonat (0,590 g, 1,810 mmol), Pd_2dba_3 (0,030 g, 0,030 mmol) và Xantphos (0,035 g, 0,060 mmol). Ống được bịt nắp với màng ngăn và được thổi bằng argon. Dioxan (5 mL) được bổ sung bằng ống tiêm qua màng ngăn. Bình phản ứng được bịt kín và được đặt trong bể dầu đã đun nóng trước ở 100°C và được khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến rt và 10 mL AcOEt được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng 5 mL nước và 5 mL nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Phần thô được tinh chế bằng LC điều chế (silica gel, pha động: gradien từ DCM/EtOAc 100/00 đến 90/10) để thu được 0,189 g (28%) hợp chất trung gian (G288) dưới dạng chất rắn màu vàng.



Hợp chất trung gian (G274)

Hợp chất trung gian (G298)

Hợp chất trung gian (G298): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G274) (370 mg; 0,700 mmol) và LiOH•H_2O (25 mg; 1,1 mmol) trong THF (7 mL) và H_2O (3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 h. Nước và EtOAc được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 345 mg hợp chất trung gian (G298).



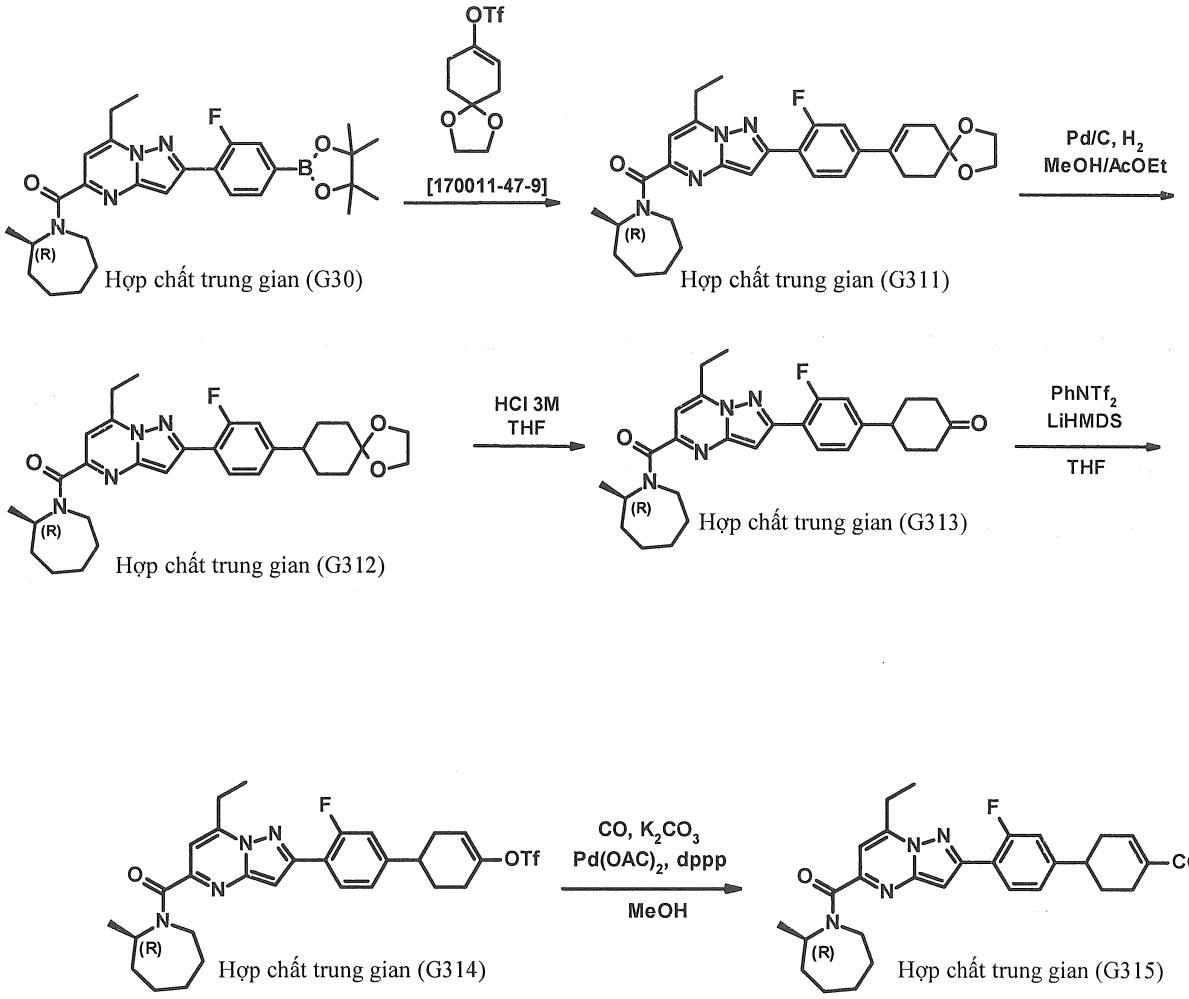
Hợp chất trung gian (G143)

Hợp chất trung gian (G299)

Hợp chất trung gian (G300)

Các hợp chất trung gian (G299) và (G300): Quá trình tinh chế 0,682 g hợp chất trung gian (G143) được tiến hành qua SFC không đối xứng (Pha tĩnh: Whelk® O1 (S,S) 5µm 250*21,1mm, Pha động: 45% CO_2, 55% MeOH). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,26 g hợp chất trung gian (G299) dưới dạng bột màu trắng và 0,237 g hợp chất trung gian (G300) dưới dạng bột màu trắng.

Sơ đồ phản ứng :



Hợp chất trung gian (G311): Dung dịch hợp chất trung gian (D30) (500 mg; 0,721 mmol), 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-yl trilometansulfonat (249 mg; 0,865 mmol) và K_3PO_4 (459 mg; 2,16 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và nước (3 mL) được thổi bằng quá trình thổi N_2 trong 10 min trước khi bổ sung $PdCl_2$dtbpf (47 mg; 72,1 µmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng quá trình thổi N_2, sau đó được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào DCM, được rửa bằng nước (hai lần), nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân

không. Hợp chất được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 25 g Grace®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc 100:0 đến 60:40. Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 385 mg (44%) hợp chất trung gian (G311).

Hợp chất trung gian (G312) : Pd/C 10% (80 mg; 75,2 µmol) được bổ sung vào dung dịch đã loại khí của hợp chất trung gian (G311) (383 mg; 0,738 mmol) trong MeOH (6 mL) và AcOEt (6 mL). Hỗn hợp thu được được hydro hóa ở nhiệt độ trong phòng dưới 1 bar qua đêm. EtOAC được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua miếng Celite®, phần lọc được cô cho đến khi khô để thu được 385 mg (định lượng) hợp chất trung gian (G312) dưới dạng xốp màu trắng nhạt.

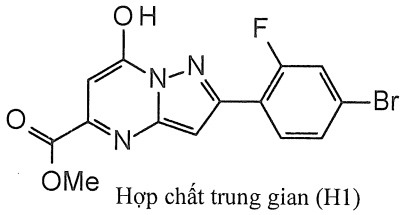
Hợp chất trung gian (G313): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G312) (363 mg; 0,697 mmol) trong HCl 3M (2 mL) và THF (2 mL) được khuấy ở 50°C trong 2 ngày. HCl 3M (2 mL) và THF (2 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 4 ngày. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng Et_2O (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng dung dịch nước $NaHCO_3$ (một lần) và nước (hai lần), sau đó được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 30 µm, 40 g Grace®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc 100:0 đến 50:50). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được 220 mg (66%) hợp chất trung gian (G313) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian (G314): LiHMDS 1,5 M trong THF (0,8 mL; 1,2 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian (G313) (220 mg; 0,462 mmol) và $PhNTf_2$ (430 mg; 1,2 mmol) trong THF (10 mL) ở -78°C và dưới N2. Hỗn hợp thu được được khuấy ở -78°C trong 4 h. Hỗn hợp được làm dừng bằng cách bổ sung nước và được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được 470 mg (định lượng; độ tinh khiết 60%) hợp chất trung gian (G314) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm được sử dụng trong bước tiếp theo.

Hợp chất trung gian (G315): Dung dịch huyền phù của hợp chất trung gian (G314) (470 mg; 0,463 mmol; độ tinh khiết 60%) và K_2CO_3 (77 mg; 0,556 mmol) trong MeOH (4 mL) được loại khí bằng quá trình thổi N_2 trong 15 min trước khi bổ sung

$Pd(OAc)_2$ (10 mg; 44,5 µmol) và dppp (20 mg; 48,5 µmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng CO (3x) sau đó được tăng áp với CO (10 bar) và được làm nóng ở 120°C qua đêm. Hỗn hợp được lọc qua miếng Celite® và xelit được rửa bằng EtOAc. Nước được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 30 µm, 40 g Grace®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: heptan /AcOEt từ 90:10 đến 40:60) để thu được 134 mg (56%) hợp chất trung gian (G315) dưới dạng xốp màu trắng.

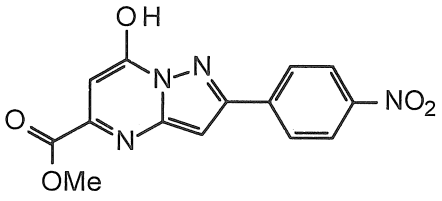
Hợp chất trung gian (H)



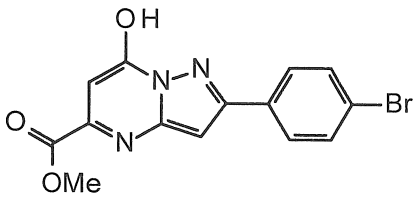
Hợp chất trung gian (H1)

Hợp chất trung gian (H1): Hỗn hợp của 5-(4-brom-2-flophenyl)-1H-pyrazol-3-amin, (10 g, 39 mmol) và dimetylaxetylendicarboxylat (5,54 g, 39 mmol) trong AcOH (250 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được cho bay hơi và nước được bổ sung vào phần cặn. Chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 7,75 g (54%) hợp chất trung gian (H1).

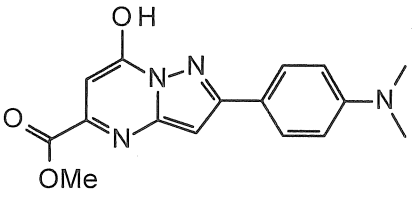
Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên:



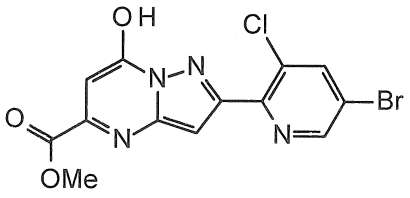
Hợp chất trung gian (H2)



Hợp chất trung gian (H3)

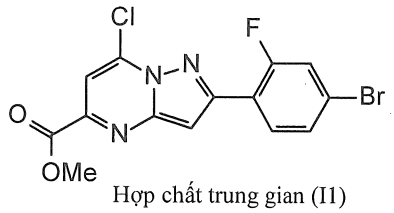


Hợp chất trung gian (H4)



Hợp chất trung gian (H5)

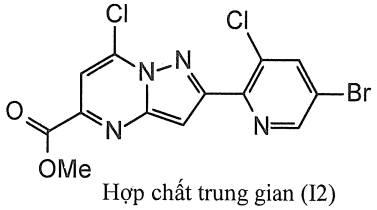
Hợp chất trung gian (I)



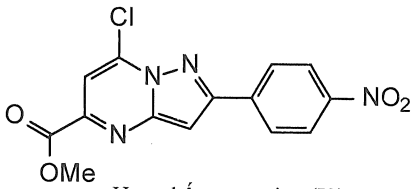
Hợp chất trung gian (I1)

Hợp chất trung gian (I1): Dung dịch huyền phù của hợp chất trung gian (H1) (7,75 g, 21,1 mmol) trong $POCl_3$ (100 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 12 giờ. $POCl_3$ được làm bay hơi và phần cặn được hấp thụ vào dung dịch nước Na_2CO_3. Chất rắn được lọc kỹ để thu được 8,23 g (định lượng) hợp chất trung gian (I1).

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

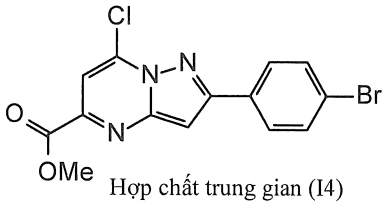


Hợp chất trung gian (I2)



Hợp chất trung gian (I3)

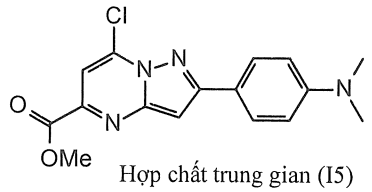
Hợp chất trung gian (I3): N,N-dimetylanilin (4,2 g, 34,7 mmol) được bổ sung vào dung dịch huyền phù của hợp chất trung gian (H2) (3,5 g, 11 mmol) trong $POCl_3$ (90 mL) và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến độ hồi lưu trong 12 giờ. $POCl_3$ được làm bay hơi và phần cặn được hấp thụ vào dung dịch nước Na_2CO_3. Chất rắn được lọc kỹ để thu được 1,52 g (41%) hợp chất trung gian (I3).



Hợp chất trung gian (I4)

Hợp chất trung gian (I4): Hợp chất trung gian (H3) (1 g, 2,87 mmol) được làm nóng đến độ hồi lưu trong $POCl_3$ (10 mL) cho đến khi nó được hòa tan. Sau khi làm nguội xuống RT, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng ete, sau đó chất kết tủa được lọc kỹ và được rửa bằng ete để thu được 0,45 g (40%) hợp chất trung gian (I4).

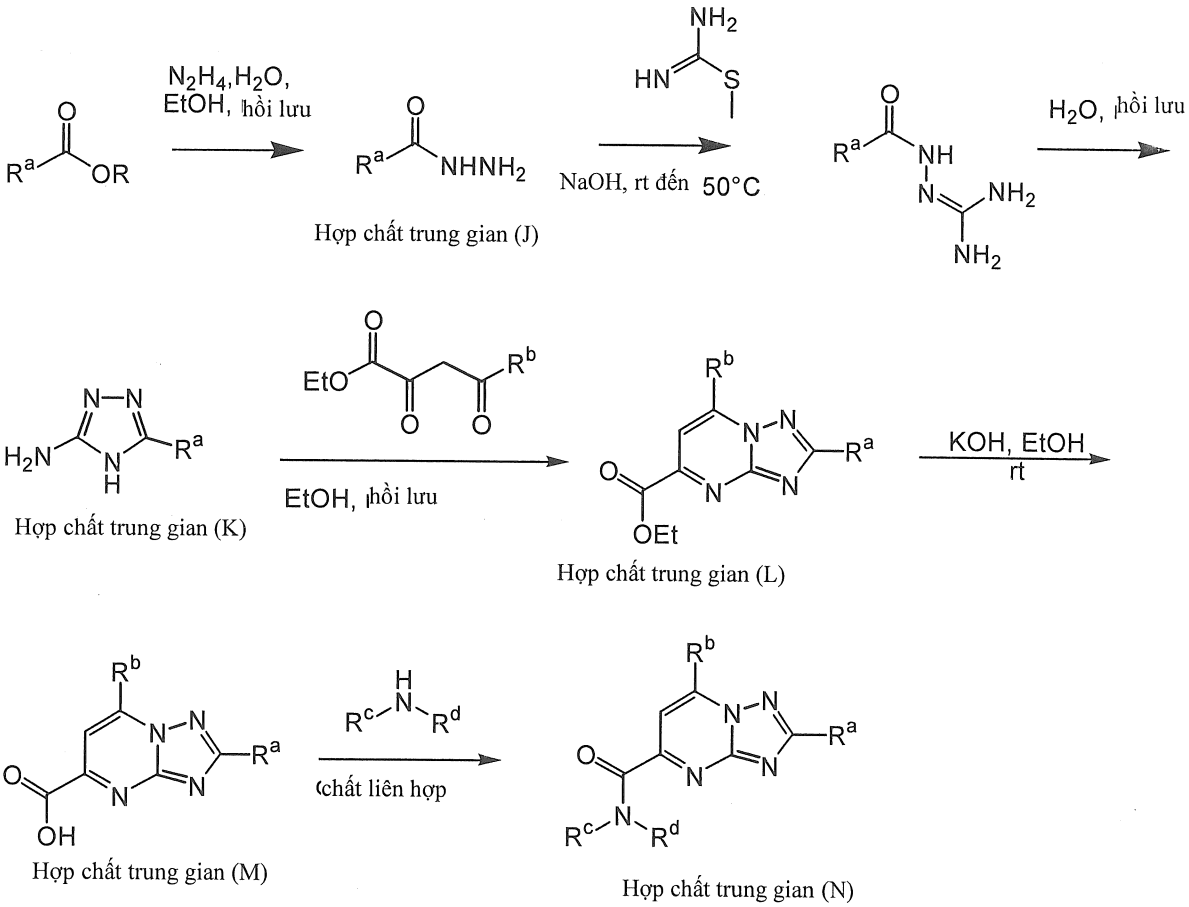
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



Hợp chất trung gian (I5)

Các hợp chất trung gian (J), (K), (L), (M), (N), (O), (P), Q

Phương pháp thứ nhất



Hợp chất trung gian (J)

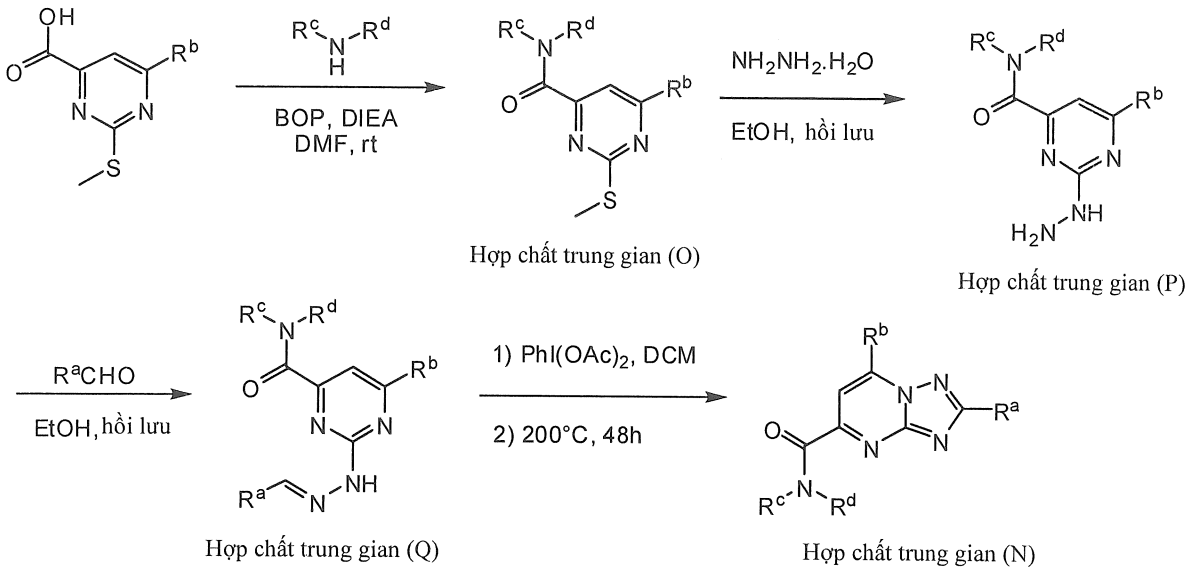
Hợp chất trung gian (K)

Hợp chất trung gian (L)

Hợp chất trung gian (M)

Hợp chất trung gian (N)

Phương pháp thứ hai



Hợp chất trung gian (O)

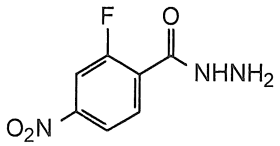
Hợp chất trung gian (P)

Hợp chất trung gian (Q)

Hợp chất trung gian (N)

Hợp chất trung gian (J)

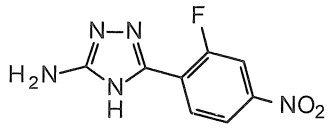
Hợp chất trung gian (J1): Hydrazin hydrat (5 mL, 0,12 mol) được bổ sung vào dung dịch của 2-flo-4-nitro-axit benzoic metyl este (10,5 g, 0,05 mol) trong EtOH khan (100 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến độ hồi lưu trong 4 giờ. Sau đó, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất đã giảm và hợp chất trung gian thô (J1) được sử dụng mà không tinh chế cho bước tiếp theo.



Hợp chất trung gian (J1)

Hợp chất trung gian (K)

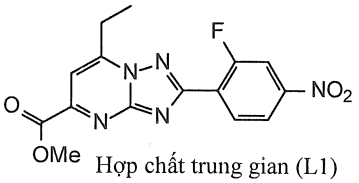
Hợp chất trung gian (K1): S-metylisothiouronium sulfat (7,0 g, 0,05 mol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (J1) (0,05 mol) trong NaOH (1% dung dịch nước) (250 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy trong 12 giờ. Chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng nước đá và được làm khô. Phần cặn được hòa tan trong nước và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến độ hồi lưu trong 26 giờ. Chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng nước đá và được làm khô để thu được 2,5 g (21% bởi 2 bước) hợp chất trung gian (K1).



Hợp chất trung gian (K1)

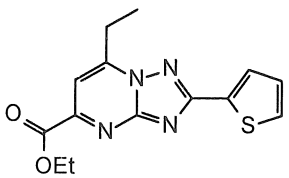
Hợp chất trung gian (L)

Hợp chất trung gian (L1): Etyl 2,4-dioxohexanoat (1,9 g, 11,0 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian (K1) (2,5 g, 11,0 mmol) trong EtOH khan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến độ hồi lưu trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ EtOH để thu được 0,7 g (18%) hợp chất trung gian (L1).



Hợp chất trung gian (L1)

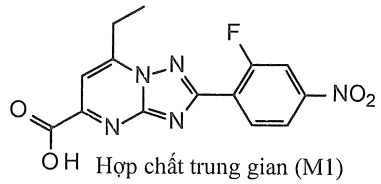
Hợp chất trung gian (L2): Hỗn hợp của 3-(2-thienyl)-1H-1,2,4-Triazol-5-amin (1,00 g, 6 mmol) và etyl 2,4-dioxohexanoat (1,03 g, 6 mmol) trong EtOH khan (50 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống RT, chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 0,7 g (39%) hợp chất trung gian (L2).



Hợp chất trung gian (L2)

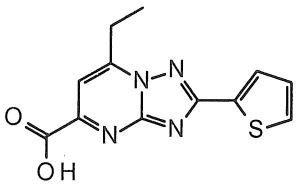
Hợp chất trung gian (M)

Hợp chất trung gian (M1): KOH (0,22 g, 3,9 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian (L1) (0,7 g, 1,9 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi và phần cặn được cho vào nước và được rửa bằng ete. Lớp nước được trung hòa bằng HCl cc (0,35 mL) đến độ pH 7. Chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 0,6 g (99%) hợp chất trung gian (M1).



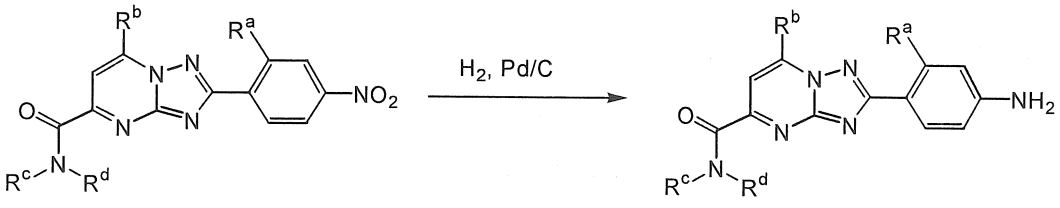
Hợp chất trung gian (M1)

Hợp chất trung gian (M2): KOH (0,259 g, 4,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (L2) (0,70 g, 2,3 mmol) trong EtOH (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi, sau đó phần cặn được cho vào nước và được rửa bằng ete. Lớp nước được trung hòa bằng HCl cc đến độ pH 7. Chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 0,56 g (88%) hợp chất trung gian (M2).



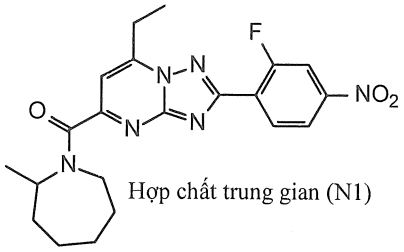
Hợp chất trung gian (M2)

Sơ đồ phản ứng :



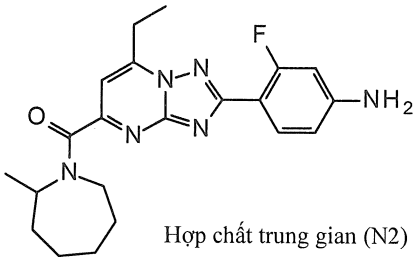
Hợp chất trung gian (N)

Hợp chất trung gian (N1): TBTU (0,68 g, 2,1 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (M1) (0,6 g, 1,8 mmol), 2-metylazepan (0,24 g, 2,1 mmol) và DIEA (0,5 mL, 2,9 mmol) trong DCM (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, DCM). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 0,7 g (90%) hợp chất trung gian (N1).



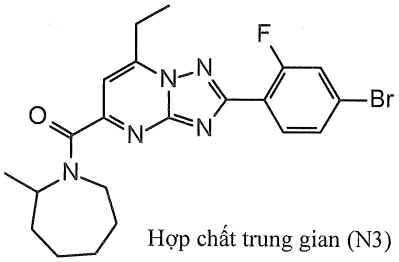
Hợp chất trung gian (N1)

Hợp chất trung gian (N2): Hợp chất trung gian (N1) (0,7 g, 1,6 mmol) được hòa tan trong MeOH (10 mL) và Pd/C (0,1 g) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được lắc trong 2h ở nhiệt độ trong phòng dưới hydro (1 bar). Sau đó, dung dịch được lọc qua miếng Celite® để loại bỏ chất xúc tác và phần lọc được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ EtOAc/ete để thu được 0,63 g (99%) hợp chất trung gian (N2).



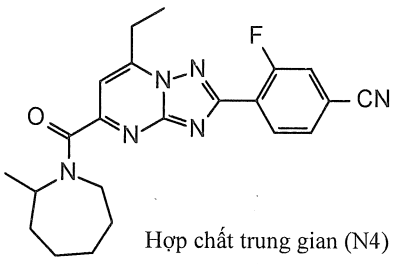
Hợp chất trung gian (N2)

Hợp chất trung gian (N3): (diaxetoxyiodo)benzen (7,27 g, 22,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (Q1) (8,70 g, 22,6 mmol) trong DCM khan (100 mL) ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được làm nóng ở nhiệt độ 200°C trong 48 giờ. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC. Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 1,2 g hợp chất trung gian (N3).



Hợp chất trung gian (N3)

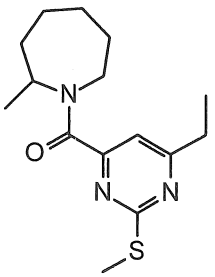
Hợp chất trung gian (N4): $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg, 0,13 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (N3) (300 mg, 0,65 mmol), KCN (170 mg, 2,6 mmol) và CuI (10 mg) trong CH_3CN khan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 160°C trong 2 giờ sử dụng một lò vi sóng đơn mode với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W. Dung môi được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 170 mg (64%) hợp chất trung gian (N4).



Hợp chất trung gian (N4)

Hợp chất trung gian (O)

Hợp chất trung gian (O1): Hỗn hợp của axit 6-etyl-2-(metylthio)-4-pyrimidincarboxylic (4,73 g, 23,9 mmol), BOP (11,79 g, 26 mmol) và DIEA (4,61 g, 36 mmol) và 2-metyl-azepan (2,97 g, 26 mmol) trong DMF khan (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sau đó hỗn hợp được rửa bằng nước và được chiết bằng $CHCl_3$. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, hexan/EtOAc (2/1)). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 5,55 g (79%) hợp chất trung gian (O1).

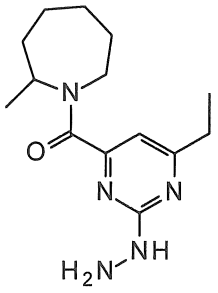


Hợp chất trung gian (O1)

Hợp chất trung gian (P)

Hợp chất trung gian (P1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (O1) (5,55 g, 18,9 mmol) và hydrazin hydrat (50 mL) trong EtOH (50 mL) được làm nóng đến nhiệt độ

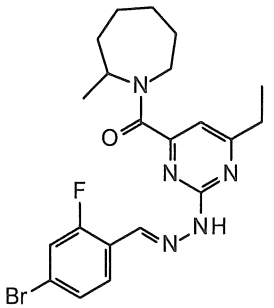
hồi lưu trong 48 giờ. Dung môi được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, THF). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 5,25 g (100%) hợp chất trung gian (P1).



Hợp chất trung gian (P1)

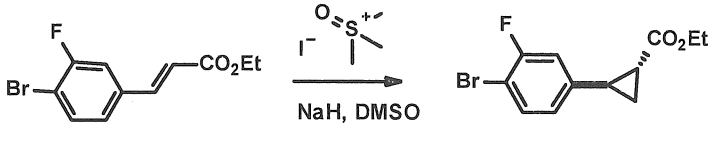
Hợp chất trung gian (Q)

Hợp chất trung gian (Q1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (P1) (5,25 g, 19 mmol) và 2-flo-4-brombenzaldehyt (3,84 g, 19 mmol) được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 12 giờ. Dung môi được làm bay hơi để thu được 8,70 g (100%) hợp chất trung gian (Q1). Sản phẩm được sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo.



Hợp chất trung gian (Q1)

Hợp chất trung gian (R):

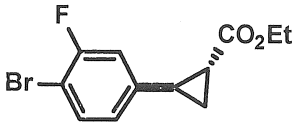


[1173119-94-2]

Hợp chất trung gian (R1)

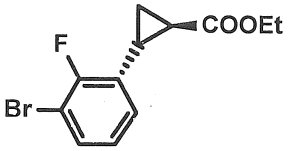
Hợp chất trung gian (R1): Trimetylsulfoxoni iodua CAS [1774-47-6] (10,6 g; 48,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của NaH (thể phân tán 60% trong dầu khoáng) (1,9 g; 48 mmol) trong DMSO (330 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút sau đó (2E)-3-(4-brom-3-flophenyl)-etyl este CAS [1173119-94-2] (11 g; 40 mmol) được bổ sung. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt

độ trong phòng trong 24 giờ sau đó 60°C trong 24 giờ. Nước và EtOAc được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không. Phần cặn được nghiền trong EtOAc, được lọc (chất rắn được loại bỏ). Dịch cái được làm bay hơi và được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, từ heptan/EtOAc 100/0 đến 90/10). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 3,45 g (30%) hợp chất trung gian (R1) dưới dạng hỗn hợp của chất đồng phân trans.



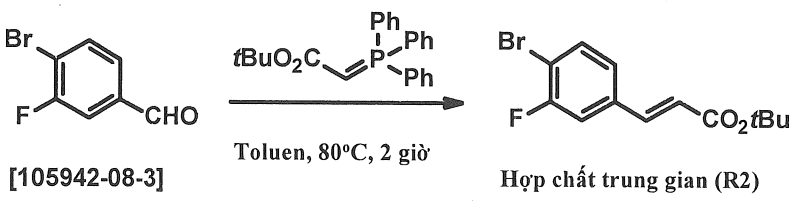
hợp chất trung gian (R1)

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo quy trình ở trên:



hợp chất trung gian (R3)

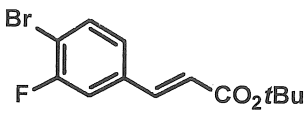
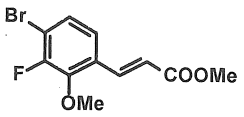
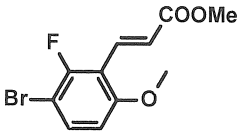
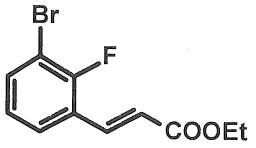
Sơ đồ phản ứng:

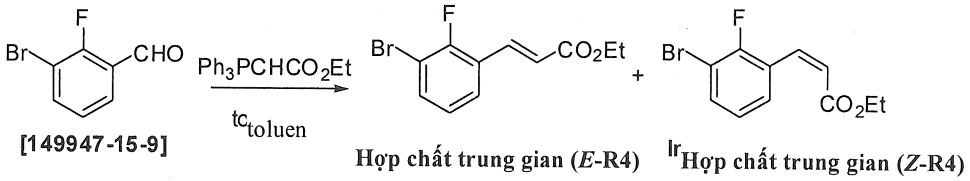


Hợp chất trung gian (R2): Hỗn hợp của 4-brom-3-flobenzaldehyt CAS [105942-08-3] (11,4 g; 56,2 mmol) và (tert-butoxycacbonylmetylen)triphenylphosphoran (25,4 g; 67,5 mmol) trong toluen khan (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được chất rắn màu trắng mà được nghiền trong heptan và được lọc (hai lần). Chất kết tủa (PPh_3O) được loại bỏ và phần lọc được làm bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất thô. Chất rắn được tái kết tinh trong heptan, được lọc và được rửa bằng heptan để thu được 5,4 g (32%) hợp chất trung gian (R2)

dưới dạng chất rắn màu trắng.

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:

	
hợp chất trung gian (R2)	hợp chất trung gian (R5)
	
hợp chất trung gian (R6)	hợp chất trung gian (R4)

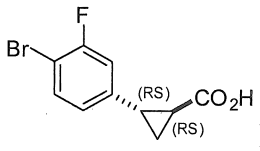


[149947-15-9] Hợp chất trung gian (*E*-R4) [Ir]Hợp chất trung gian (*Z*-R4)

Hợp chất trung gian (E-R4) - (Z-R4): (carbethoxymetylen)-triphenylphosphoran (144 g; 414 mmol) được bổ sung từng phần vào hỗn hợp của 3-brom-2-flo-benzaldehyt (70 g; 345 mmol) trong toluen (700 mL) bằng nhiệt độ được kiểm soát (bể đá). Sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 18 giờ. Nước được bổ sung và các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được chất rắn màu trắng. Chất rắn được nghiền trong Et_2O và được lọc. Chất rắn được loại bỏ (PPh_3O) và phần lọc được làm bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 1080 g (330 g + 750g), Grace Resolv®, tải lỏng (heptan), gradien pha động: từ heptan/DCM 80/20 đến 50/50) để thu được 93,5 g chất rắn. Chất rắn được tinh chế lại bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 1500 g, Grace Resolv®, tải lỏng (heptan), gradien pha động: từ heptan/DCM 80/20 đến 50/50) 42,5 g hỗn hợp của hợp chất trung gian (E)-R4 và (Z)-R4 và 53,2 g (55%) hợp chất trung gian tinh khiết (E)-R4. 28,8 g hỗn hợp của các hợp chất trung gian (E)-R4 và (Z)-R4 được tinh chế thông qua SFC achiral (pha tĩnh:

CHIRALCEL® OD-H 5µm 250*30 mm, pha động: 90% CO_2, 10% iPrOH) để thu được 4,37 g (5%) hợp chất trung gian tinh khiết (Z)-R4 và 22,0 g (23%) hợp chất trung gian (E)-R4 dưới dạng dầu không màu.

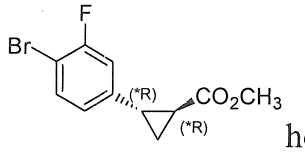
Hợp chất trung gian (R9): Hỗn hợp của hợp chất trung gian R1 (6,60 g; 21,8 mmol) và $LiOH•H_2O$ (2,75 g; 65,5 mmol) trong THF (100 mL) và H_2O (50 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 120 g GraceResolv®, tải khô (SiOH), gradien pha động: từ heptan/EtOAc/AcOH 90/10/0,25 đến 60/40/1) để thu được 4,00 g (71%) hợp chất trung gian (R9) dưới dạng chất rắn màu trắng.



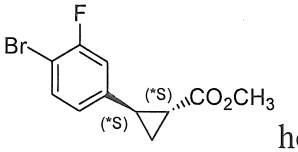
hợp chất trung gian (R9)

Hợp chất trung gian (R10): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (R9) (4,0 g; 15,4 mmol), L-menthol (2,90 g; 18,5 mmol), COMU® (9,92 g; 23,2 mmol) và DIEA (đã hiệu chỉnh) (8,0 mL; 46 mmol) trong DMF (150 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. H_2O và 50 mL HCl 1M được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong môi trường chân không. Phần cặn được hòa tan trong DMF (100 mL) và L-menthol (2,90 g; 18,5 mmol), COMU® (9,92 g; 23,2 mmol) và DIEA (8,0 mL; 46 mmol) được bổ sung và được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước muối được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (3 lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong môi trường chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 220 g Graceresolv®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc/AcOH 98/2/0,625 đến 60/40/1). Các phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được 4,2 g Hỗn hợp của 2 đồng phân phi đối hình dưới dạng dầu không màu. Hỗn hợp được tinh chế thông qua SFC không đối xứng (pha tĩnh: CHIRALPAK® IC 5 µm 250x30 mm, pha động: 93% CO_2, 7% iPrOH) để thu được 2,23 g hợp chất trung gian

đồng phân phi đối hình thứ nhất (R10') (*S,*S) dưới dạng chất rắn màu trắng và 1,98 g hợp chất trung gian đồng phân không đối quang thứ hai (R10) (*R,*R) dưới dạng chất rắn màu trắng.

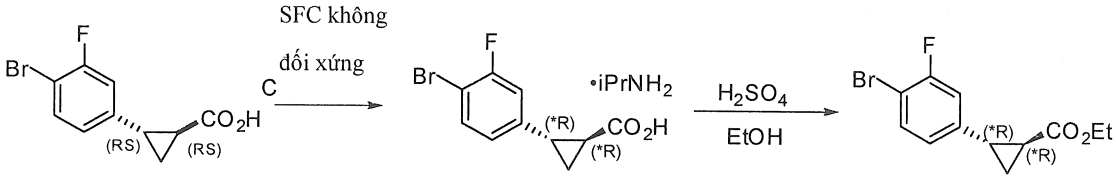


hợp chất trung gian (R10)



hợp chất trung gian (R10')

Sơ đồ phản ứng:

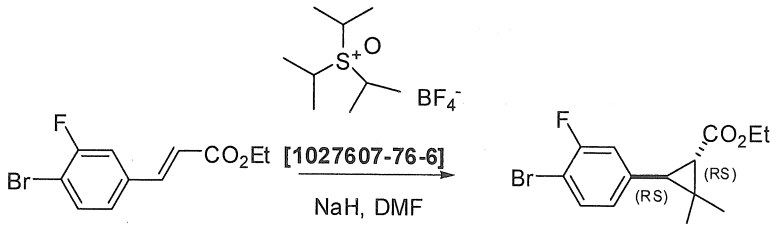


Hợp chất trung gian (R9) **Hợp chất trung gian (R7)** **Hợp chất trung gian (R8)**

Hợp chất trung gian (R7): 19,9 g hợp chất trung gian (R9) được tinh chế thông qua SFC không đối xứng (pha tĩnh: Lux cellulose® 2 5 µm 250*21,2 mm, pha động: 80% CO_2, 20% iPrOH(1,0% $iPrNH_2$)) để thu được 10,9 g hợp chất trung gian (R7) đồng phân phi đối hình thứ nhất (*S,*S) và 12,7 g đồng phân phi đối hình thứ hai (*R,*R).

Hợp chất trung gian (R8): H_2SO_4 98% (9,80 mL; 184 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (R7) (12,7 g; 36,8 mmol) trong EtOH (170 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, dung dịch nước $NaHCO_3$, nước muối và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm khô để thu được 11,5 g (quant) hợp chất trung gian (R8).

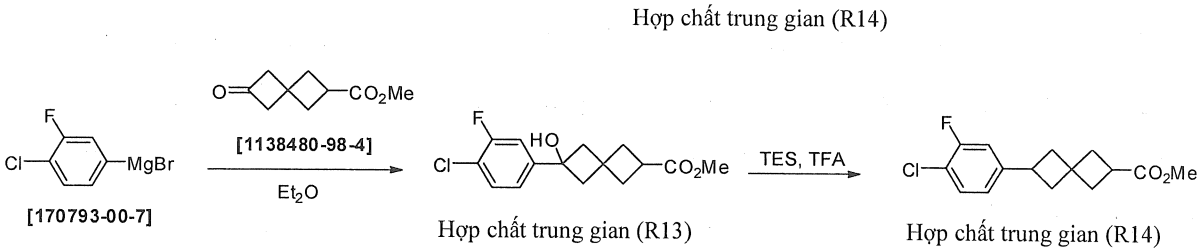
Sơ đồ phản ứng:



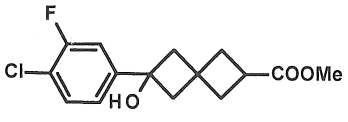
Hợp chất trung gian R2 **Hợp chất trung gian (R11)**

Hợp chất trung gian (R11): Ở nhiệt độ 0°C, trong môi trường N_2, NaH 60% (310 mg; 7,75 mmol) được bổ sung vào dung dịch của tris-(1-metyletyl)-sulfoxoni (2,5 g; 7,57 mmol) trong DMF (60 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 15 phút trước khi bổ sung từ từ hợp chất trung gian R2 (1,7 g; 6,23 mmol) trong DMF (40 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 42 giờ. Nước được bổ sung nhỏ giọt. Sau đó, HCl 1M, nước muối và EtOAc được bổ sung. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 120 g Grace®, tải (DCM), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 100/0 đến 90/10 trong 10 CV) để thu được 60 mg hợp chất trung gian (R11).

Sơ đồ phản ứng:



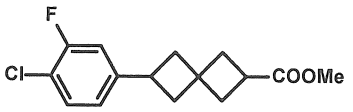
Hợp chất trung gian (R13): Trong môi trường N_2 ở nhiệt độ 0°C, 4-clo-3-flophenylmagie bromua 0,5M trong THF (2 mL; 1 mmol) được bổ sung từ từ (trong khoảng 7 phút) vào dung dịch metyl 6-oxo-spiro[3,3]heptan-2-carboxylat (168 mg; 1 mmol) trong Et_2O khan (10 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 3 giờ. 10% aq. NH_4Cl được bổ sung và quá trình chiết được tiến hành bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 40 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan / EtOAc từ 100:0 đến 0:100) để thu được 152 mg (50%) hợp chất trung gian (R13) dưới dạng gôm không màu.



hợp chất trung gian (R13)

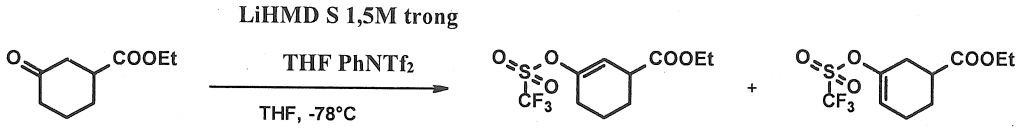
Hợp chất trung gian (R14): TFA (5 mL; 65,3 mmol) được bổ sung từ từ ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (R13) (2 g; 6,70 mmol) và TES (1,2 mL; 7,51 mmol) trong DCM (40 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 1 giờ và ở

nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. NaOH 1N được bổ sung (cho đến pH bazơ). Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$), được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 120 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan / EtOAc từ 100:0 đến 80:20) để thu được 1,01 g (53%) hợp chất trung gian (R14) dưới dạng dầu không màu.



hợp chất trung gian (R14)

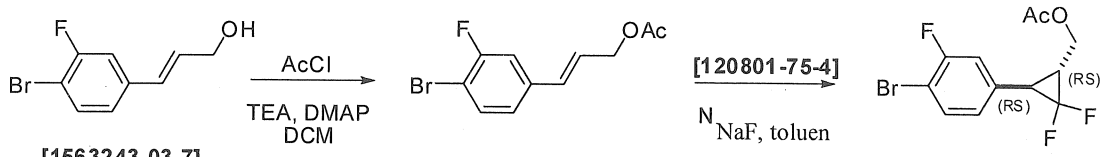
Sơ đồ phản ứng:



[33668-25-6] **Hợp chất trung gian (R15a)** **Hợp chất trung gian (R15b)**

Các hợp chất trung gian (R15a/R15b): LiHMDS 1,5 M trong THF (0,41 mL, 617 µmol) được bổ sung vào dung dịch của etyl-3-oxoxyclohexancarboxylat (100 mg, 588 µmol) trong THF (1,3 mL) ở nhiệt độ -78°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ -78°C trong 1 giờ trước khi bổ sung $PhNTf_2$ (220 mg, 617 µmol) trong THF (1,3 mL). Hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút và sau đó được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được làm dừng bằng cách bổ sung NH_4Cl sat. (0,86 mL) và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không. Et_2O và dung dịch nước NaOH (0,3 M) được bổ sung và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước NaOH (0,3 M) (một lần), dung dịch nước bão hòa NH_4Cl (một lần) và nước muối (một lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong môi trường chân không để thu được 143 mg hỗn hợp của hợp chất trung gian (R15a) và hợp chất trung gian (R15b) dưới dạng dầu màu vàng. Sản phẩm thô được sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo.

Sơ đồ phản ứng:



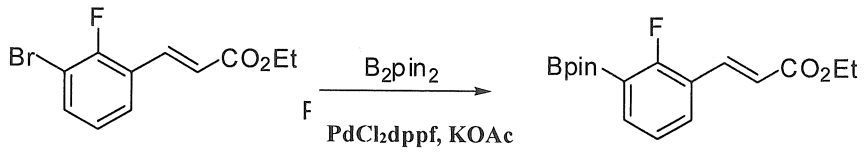
[1563243-03-7]

Hợp chất trung gian (R17)

Hợp chất trung gian (R18)

Hợp chất trung gian (R17): AcCl (0,28 mL; 4,0 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào hỗn hợp của 3-(4-brom-3-flophenyl)-2-propen-1-ol (0,84 g; 3,64 mmol) và TEA (1,0 mL; 7,3 mmol) trong DCM (36 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Lượng bổ sung của AcCl (52 µL; 0,73 mmol) và DMAP (22 mg; 0,182 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Lượng bổ sung của AcCl (0,13 mL; 1,8 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Phản ứng được pha loãng bằng DCM và dung dịch nước $NaHCO_3$ (10%). Lớp nước được chiết bằng DCM (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được 983 mg hợp chất trung gian (R17).

Hợp chất trung gian (R18): Trimetylsilyl-(flosulfonyl)-difloaxetat (2,2 mL; 11 mmol) trong toluen (9 mL) được bổ sung nhỏ giọt trong 6 giờ (bằng máy bơm tiêm) vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (R17) (1,2 g; 4,4 mmol) và NaF (18 mg; 0,43 mmol) trong toluen (8 mL) ở nhiệt độ 105°C. Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 105°C trong 16 giờ. Lượng bổ sung của trimetylsilyl-(flosulfonyl)-difloaxetat (2,2 mL; 11 mmol) trong toluen (2 mL) được bổ sung nhỏ giọt bằng 4 giờ (bằng máy bơm tiêm). Hỗn hợp được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 30 µm, 80 g interchim®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan/toluen 50/50 đến 0/100) để thu được 0,63 g (44%) hợp chất trung gian (R18).



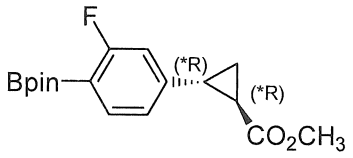
Hợp chất trung gian R4

Hợp chất trung gian (R19)

Hợp chất trung gian (R19): B_2pin_2 (0,560 g, 2,20 mmol) và KOAc (0,360 g, 3,66 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian (R4) (0,500 g, 1,83 mmol) trong dioxan (6 mL) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được thổi (hai lần) bằng argon và

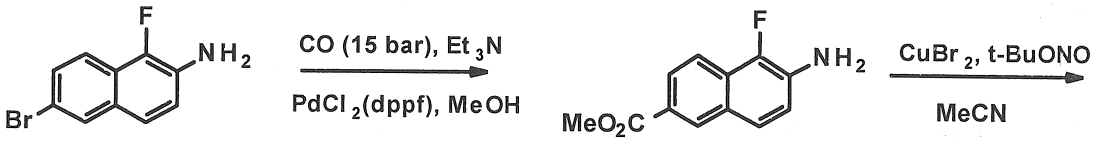
$PdCl_2dppf$ (0,134 g, 0,183 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp lại được thổi (hai lần) bằng argon và được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng bằng H_2O và được chiết bằng DCM (50 mL). Lớp hữu cơ được làm khô (Na_2SO_4), được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký nhanh (SiOH bất quy tắc; 50µm, Interchim® 40g, gradien pha động: từ xyclohexan/EtOAc 98/02 đến 50/50). Phần mong muốn được thu gom và được làm bay hơi trong môi trường chân không để thu được 0,850 g (100%) hợp chất trung gian (R19) dưới dạng dầu màu nâu.

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo hợp chất trung gian (R19):



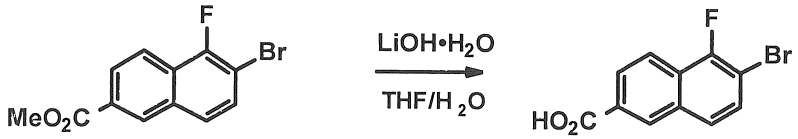
hợp chất trung gian (R12)

Hợp chất trung gian (S):



[247924-62-5]

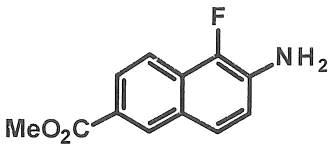
Hợp chất trung gian (S1)



Hợp chất trung gian (S2)

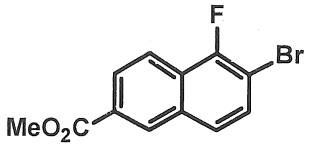
Hợp chất trung gian (S3)

Hợp chất trung gian (S1): Trong bom thép không gỉ, hỗn hợp đã loại khí của 2-amino-6-brom-1-flonaphtalen CAS [247924-62-5] (988 mg; 4,12 mmol) và Et_3N (1,4 mL; 10,1 mmol) trong MeOH (28 mL) được bổ sung $PdCl_2(dppf)$ (212 mg; 0,289 mmol). Hỗn hợp thu được cacbonyl hóa ở 15 bar của CO trong 24 giờ ở nhiệt độ 130°C. Hỗn hợp được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 1,91 g sản phẩm thô mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, từ heptan/EtOAc 80/20 đến 50/50). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 801 mg (89%) hợp chất trung gian (S1).



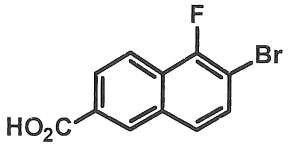
hợp chất trung gian (S1)

Hợp chất trung gian (S2): Hỗn hợp của CuBr (1,15 g; 5,15 mmol) và t-butyl nitrite CAS [540-80-7] (613 µL; 5,15 mmol) trong CH_3CN (45 mL) được bổ sung hợp chất trung gian (S1) (753 mg; 3,44 mmol). Khuấy hỗn hợp thu được ở nhiệt độ 65°C trong 2 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được 870 mg sản phẩm thô mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, từ heptan/EtOAc 100/0 đến 70/30). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 350 mg (36%) hợp chất trung gian (S2).



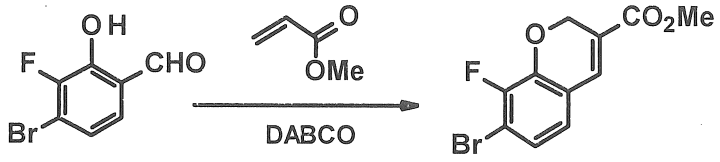
hợp chất trung gian (S2)

Hợp chất trung gian (S3): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (S2) (350 mg; 1,24 mmol) và $LiOH{\cdot}H_2O$ (78 mg; 1,85 mmol) trong THF (7 mL) và H_2O (3,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp được rửa (hai lần) bằng DCM. Lớp nước được axit hóa bằng HCl 3N và được chiết bằng DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 337 mg (100%) hợp chất trung gian (S3).



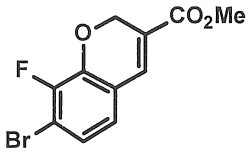
hợp chất trung gian (S3)

Sơ đồ phản ứng:



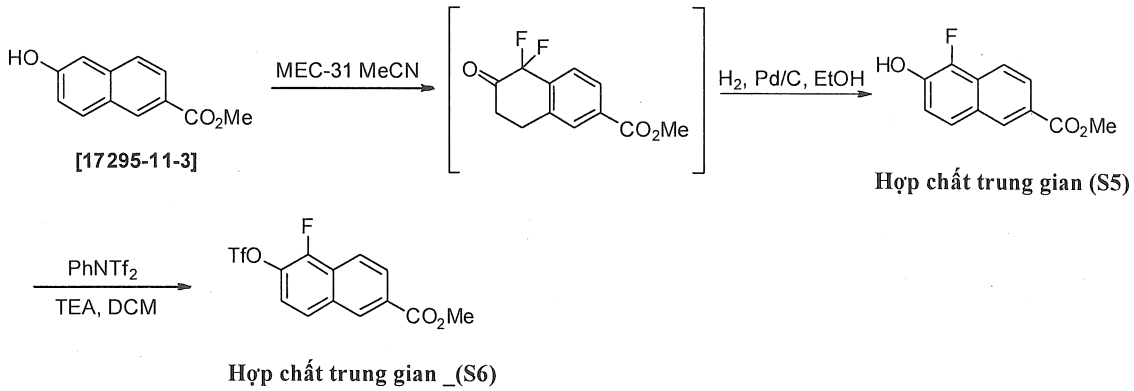
[1427373-29-2] Hợp chất trung gian (S4)

Hợp chất trung gian (S4): Hỗn hợp của 4-brom-3-flo-2-hydroxybenzaldehyt (2,8 g; 12,8 mmol), metyl acrylat este (6,9 mL; 76,7 mmol) và 1,4-diazabixyclo[2,2,2]octan (287 mg; 2,56 mmol) được làm nóng ở nhiệt độ 150°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô. Nước và nước muối được bổ sung và lớp nước được chiết bằng DCM (hai lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, từ heptan/EtOAc: 95/5 đến 50/50) để thu được 1,23 g (30%) hợp chất trung gian (S4) dưới dạng chất rắn màu trắng.



hợp chất trung gian (S4)

Sơ đồ phản ứng:

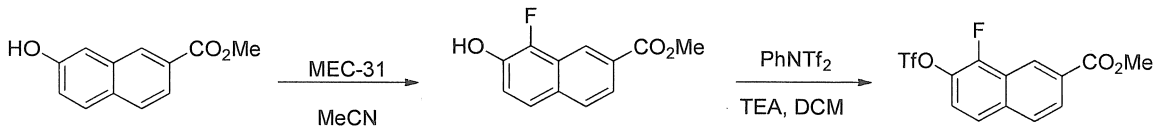


Hợp chất trung gian (S5): 1,1'-diflo-2,2'-bipyridi bis(tetrafloborat) (MEC-31) CAS[178439-26-4] (6,5 g; 18 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 6-metoxycacbonyl-2-naphtol [17295-11-3] (3,0 g; 15 mmol) trong CH_3CN (75 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 5 giờ. Dung dịch nước HCl (1N) và DCM được bổ sung và chất kết tủa được lọc ra. Phần lọc được chắt và lớp nước được chiết bằng DCM (một lần). Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được

làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong môi trường chân không để thu được 3,7 g hợp chất trung gian diflo dưới dạng chất rắn màu cam. Hợp chất trung gian diflo được hydro hóa trong EtOH (147 mL) bằng Pd/C (10%) (971 mg) dưới dạng chất xúc tác ở nhiệt độ trong phòng ở 1 bar của hydro trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc bằng xelit và bã được rửa bằng EtOH. Phần lọc được làm bay hơi đến khi khô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH ổn định, 30 µm, 80 g interchim®, tải khô, gradien pha động: từ heptan/EtOAc 100/0 đến 60/40) để thu được 328 mg hợp chất trung gian (S5) và 2,2 g hỗn hợp của CAS [17295-11-3] và hợp chất trung gian (S5) (25:75).

Hợp chất trung gian (S6): N-phenyltriflometansulfonimit (672 mg; 1,88 mmol) và Et_3N (328 µL; 2,37 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian (S5) (345 mg; 1,57 mmol) trong DCM (4,5 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó dung dịch nước HCl (1M) được bổ sung. Lớp nước được chiết bằng DCM (một lần). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$, sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 12 g Grace resolve®, tải khô (trên Celite®), gradien pha động: từ Heptan/EtOAc 90/10 đến 40/60) để thu được 590 mg (87%) hợp chất trung gian (S6) dưới dạng dầu không màu mà kết tinh khi để nguyên.

Sơ đồ phản ứng:

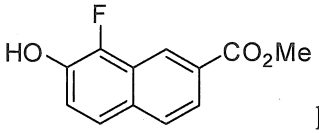


[95901-05-6] Hợp chất trung gian (S7) Hợp chất trung gian (S8)

Hợp chất trung gian (S7)

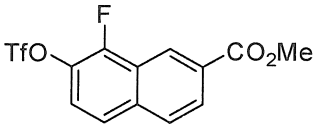
Trong ống Schlenck, MEC-31 CAS [178439-26-4] (2 g; 5,52 mmol) được bổ sung vào dung dịch metyl este của axit 7-hydroxy-2-naphtalencarboxylic (1 g; 4,60 mmol) trong CH_3CN (23 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, nước và dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung, và lớp nước được chiết bằng DCM (3 lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 10 g Merck®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 40/60) để

thu được 175 mg hợp chất trung gian tinh khiết (S7) (17%) dưới dạng chất rắn màu trắng và 748 mg imhợp chất trung gian tinh khiết (S7) dưới dạng dầu màu vàng (độ tinh khiết 55%).

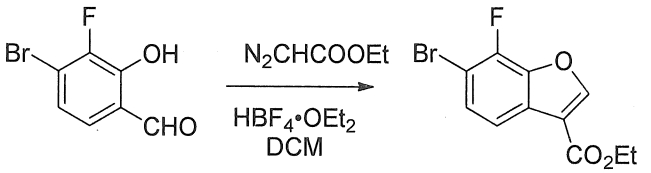


hợp chất trung gian (S7)

Hợp chất trung gian (S8): thông tin của hợp chất trung gian (S8) sau đây có cùng quy trình như hợp chất trung gian (S6).



hợp chất trung gian (S8)

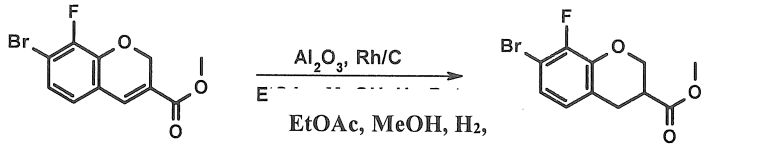


[1427373-29-2]

Hợp chất trung gian (S9)

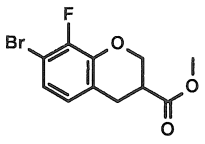
Hợp chất trung gian (S9): Etyl diazoaxetat (1,15 mL, 11,0 mmol) được bổ sung nhỏ giọt vào dung dịch 4-brom-3-flosalicylaldehyt (0,400 g, 1,83 mmol) và phức hợp axit tetrafloboric dietyl ete (0,050 mL, 0,37 mmol) trong DCM (4 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Sau 2 giờ, dung môi được làm bay hơi và H_2SO_4 cô đặc (0,6 ml) được bổ sung. Sau 10 phút, hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng 10 mL DCM và được trung hòa bằng nước bão hòa $NaHCO_3$ (10 ml). Dung dịch được chiết bằng DCM (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được dầu màu vàng. Phần thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 40-63 µm, Fluka® gradien pha động: từ pentan/EtOAc 100/00 đến 90/10) để thu được 0,190 g (38%) hợp chất trung gian (S9) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất trung gian (S)

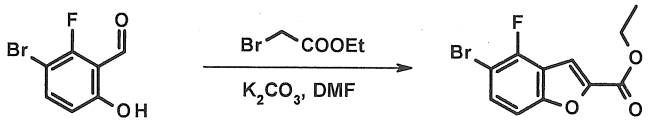


Hợp chất trung gian (S4) **Hợp chất trung gian (S10)**

Hợp chất trung gian (S10): Dung dịch của hợp chất trung gian (S4) (0,237 g; 0,83 mmol) trong EtOAc (9,5 mL) và MeOH (1,6 mL) được loại khí bằng N_2 được bổ sung Al_2O_3 (0,0051 g; 0,05 mmol) và rodi trên than hoạt tính (0,085 g, 0,041 mmol) và hỗn hợp được hydro hóa trong điều kiện áp suất không khí H_2 ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Dung dịch được lọc kỹ trên tấm Celite® và dung môi được loại bỏ trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,219 g (92%) hợp chất trung gian (S10) dưới dạng dầu không màu mà được kết tinh khi để nguyên.

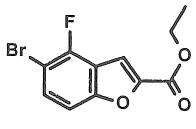


hợp chất trung gian (S10)

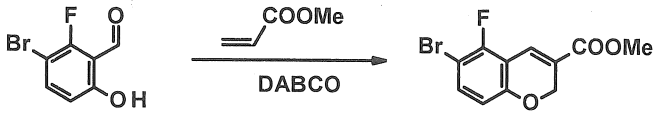


[1160653-95-1] intermdiate(S11)

Hợp chất trung gian (S11): Etyl bromaxetat (0,33 ml, 2,97 mmol) được bổ sung vào dung dịch của 3-brom-2-flo-6-hydroxy-benzaldehyt (0,5 g, 2,28 mmol) và K_2CO_3 (0,63 g, 4,57 mmol) trong DMF (5 ml) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở nhiệt độ 120°C trong 1,5 giờ, được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và được lọc qua tấm ngắn của Celite®. Phần lọc được axit hóa đến pH 2 bằng HCl 3N và dung dịch được chiết bằng DCM (2 x 25 ml). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, pha động pentan/EtOAc 100/00 đến 90/10) để thu được sau khi làm bay hơi 0,252 g (38%) hợp chất trung gian (S11) dưới dạng chất rắn màu trắng.

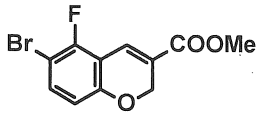


hợp chất trung gian (S11)



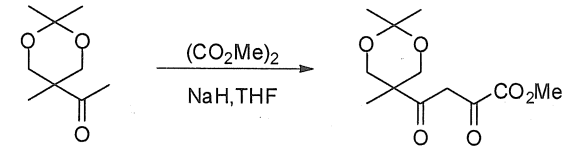
[1160653-95-1] Hợp chất trung gian (S12)

Hợp chất trung gian (S12): Metyl acrylat (1,96 ml, 21,9 mmol) và DABCO (0,082 g, 0,730 mmol) được bổ sung vào 3-brom-2-flo-6-hydroxy-benzaldehyt (0,850 g, 3,65 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 150°C trong 45 phút sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400 W. Hỗn hợp phản ứng được cô đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, pha động xyclohexan/EtOAc 98/02 to 50/50). Phần mong muốn được thu gom và được làm bay hơi trong môi trường chân không để thu được 0,230 g (22%) hợp chất trung gian (S12) dưới dạng màu trắng bột.



hợp chất trung gian (S12)

Các hợp chất trung gian (T)

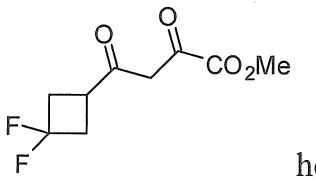


[131626-64-7] Hợp chất trung gian (T1)

Hợp chất trung gian (T1): Dung dịch 1-(2,2,5-trimetyl-1,3-dioxan-5-yl)-etanon (8,4 g, 48,8 mmol) trong THF (84 ml) được bổ sung NaH 60% trong dầu khoáng (2,9 g, 73,2 mmol) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Dimetyl oxalat (8,6 g, 73,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng thu được và hỗn hợp được làm nóng đến nhiệt độ hồi lưu trong 2 giờ. Sau khi làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng, hỗn hợp được làm dừng bằng nước bão hòa NH_4Cl (50 ml), được chiết bằng EtOAc (3 lần), được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong điều kiện áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, pha động:

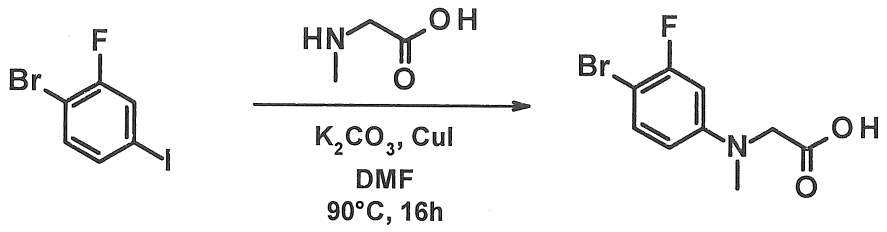
pentan/EtOAc 90/10) để thu được 4 g (32%) hợp chất trung gian (T1) dưới dạng dầu màu cam.

Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo hợp chất trung gian (T1):



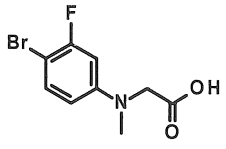
hợp chất trung gian (T2)

Các hợp chất trung gian (U)



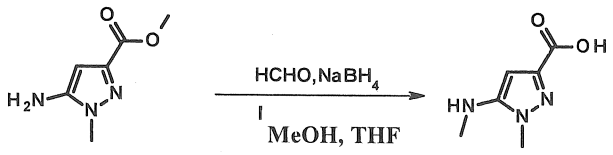
CAS [136434-77-0] **Hợp chất trung gian (U1)**

Hợp chất trung gian (U1): Dung dịch 1-brom-2-flo-4-iodobenzen (0,5 g, 1,66 mmol), sarcosin (0,37 g, 4,15 mmol), K_2CO_3 (0,23 g, 1,66 mmol) và CuI (0,063 g, 0,33 mmol) trong DMF (13 mL) được thổi bằng dòng N_2 trong 5 phút và sau đó được khuấy và được làm nóng ở nhiệt độ 90°C qua đêm. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Nước được bổ sung và lớp nước được axit hóa bằng HCl 3N. Lớp hữu cơ được chiết bằng EtOAc, được rửa bằng nước, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi để thu được 0,41 g (94%) hợp chất trung gian (R5) dưới dạng dầu màu cam.



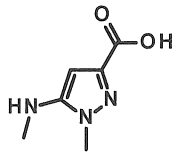
hợp chất trung gian (U1)

Sơ đồ phản ứng:



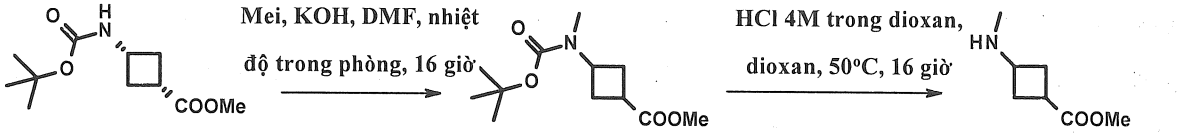
CAS [92406-53-6] **Hợp chất trung gian (U2)**

Hợp chất trung gian (U2): Formaldehyt (1,51 mL, 20,11 mmol) được bổ sung vào dung dịch của metyl 5-amino-1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxylat (0,78 g, 5,03 mmol) trong MeOH (8 mL) và THF (8 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch được khuấy trong 1 giờ ở nhiệt độ trong phòng. Sau đó, natri borohydrua (0,95 g, 25,14 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 60°C qua đêm. Hỗn hợp được rót vào đá lạnh, lớp hữu cơ được chiết bằng CH_2Cl_2, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc kỹ và được làm cho bay hơi cho đến khô để thu được 0,218 g (22%) hợp chất trung gian (U2).



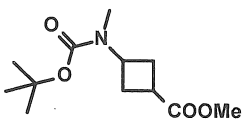
hợp chất trung gian (U2)

Sơ đồ phản ứng:



CAS [142733-63-9] Hợp chất trung gian (U3) Hợp chất trung gian (U4)

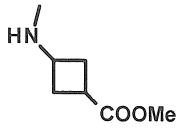
Hợp chất trung gian (U3): Dung dịch metyl cis-3-(boc-amino)-xyclobutancarboxylat (0,95 g, 4,14 mmol), MeI (0,28 mL, 4,56 mmol) và KOH (0,26 g, 4,56 mmol) trong DMF (32 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x) sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô trong điều kiện áp suất giảm. DMF (32 mL) được bổ sung vào phần cặn và sau đó iodometan (0,28 mL, 4,56 mmol) và KOH (0,26 g, 4,56 mmol) được bổ sung, khuấy dung dịch thu được ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Sau đó, dung dịch được pha loãng bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước (4x) sau đó được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,636 g (54%) hợp chất trung gian (U3) dưới dạng dầu không màu.



hợp chất trung gian (U3)

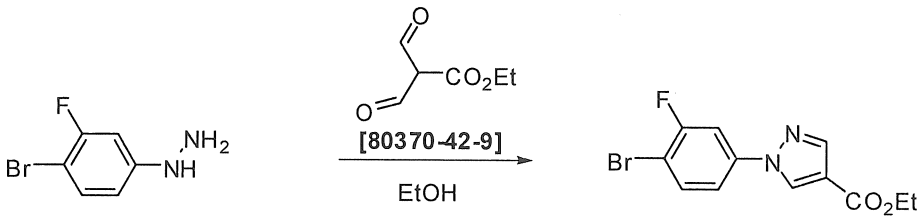
Hợp chất trung gian (U4): HCl 4M trong dioxan (10,29 mL, 41,15 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (U3) (0,589 g, 2,06 mmol) trong 1, 4-

dioxan (35,2 mL) ở nhiệt độ trong phòng và dung dịch được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 50°C. Dung dịch được cô trong điều kiện áp suất giảm để thu được 0,436 g (94%) hợp chất trung gian (U4) dưới dạng dầu không màu.



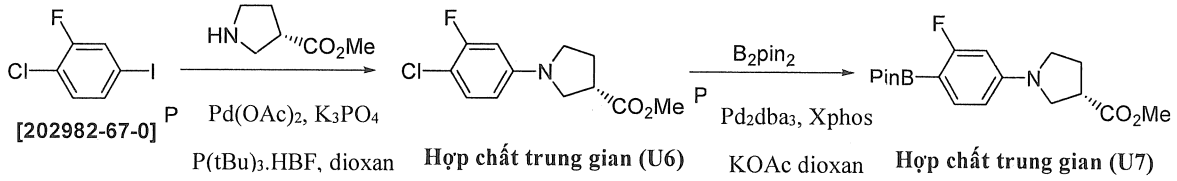
hợp chất trung gian (U4)

Sơ đồ phản ứng:



Hợp chất trung gian (U5): Trong ống bịt kín, (4-brom-3-flophenyl)-hydrazin (931 mg; 4,54 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch etyl 2-formyl-3-oxopropanoat (654 mg; 4,54 mmol) trong EtOH (3,8 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Chất rắn được lọc kỹ, được rửa bằng EtOH và được làm khô trên hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 1,21 g (85%) hợp chất trung gian (U5) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.

Sơ đồ phản ứng:

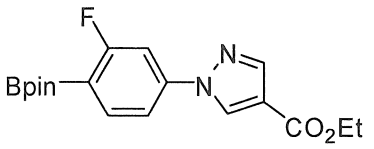


Hợp chất trung gian (U6): Trong ống Schlenk, dung dịch 4-clo-3-floiodobenzen (7,3 g, 28,4 mmol), K_3PO_4 (16,1 g, 75,9 mmol), (S)-metylpyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (3,1 g, 19,0 mmol) và $P(tBu)_3 \cdot HBF_4$ (551 mg, 1,90 mmol) trong dioxan (150 mL) được thổi bằng N_2 (3x). $Pd(OAc)_2$ (213 mg; 0,95 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 16 giờ, sau đó được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong điều

kiện áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 220 g Grace®, quá trình phun lỏng (heptan), gradien pha động: từ heptan 100%, đến heptan 70%, EtOAc 30%) để thu được 1,91 g (37%) hợp chất trung gian (U6) dưới dạng dầu màu cam.

Hợp chất trung gian (U7): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (U6) (3,88 g; 8,28 mmol; 55%), B_2pin_2 (3,15 g; 12,4 mmol) và KOAc (1,6 g; 16,6 mmol) trong dioxan (70 mL) được thổi bằng nitơ. Pd_2dba_3 (758 mg; 0,828 mmol) và XPhos (395 mg; 0,828 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được thổi bằng nitơ, sau đó được khuấy trong 18 giờ ở nhiệt độ 110°C. EtOAc và nước được bổ sung. Hỗn hợp được lọc bằng tấm Celite® và phần lọc được chắt. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (một lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 220 g Grace®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 50/50) để thu được 1,85 g (64%) hợp chất trung gian (U7) dưới dạng chất rắn màu be.

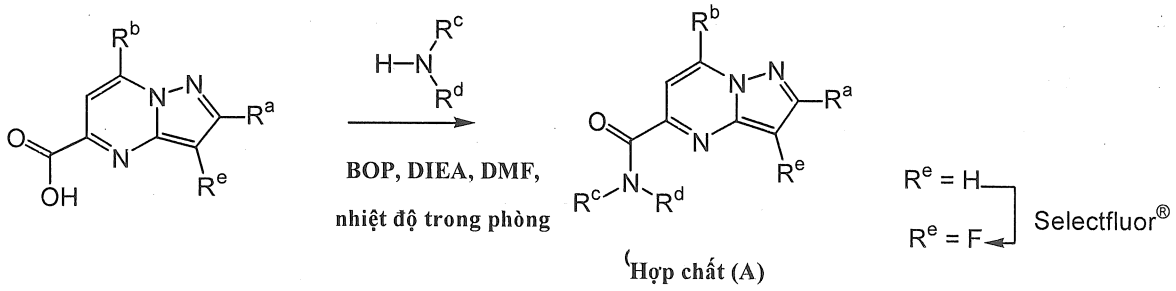
Các hợp chất trung gian sau được điều chế theo hợp chất trung gian (U7):



hợp chất trung gian (U8)

C. Quá trình tổng hợp hợp chất cuối cùng

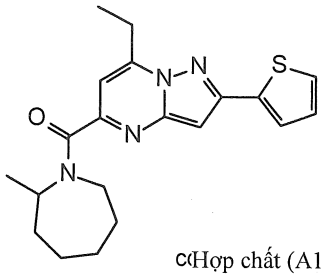
Sơ đồ chung



Hợp chất (A)

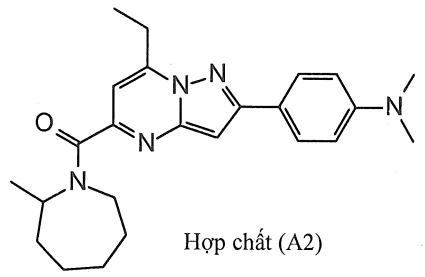
Hợp chất (A1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E8) (100 mg, 0,37 mmol), BOP (181 mg, 0,40 mmol), DIEA (71 mg, 0,55 mmol) và 2-metylazepan hydroclorua (0,40 mmol) trong DMF khan (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung môi được làm bay hơi, sau đó phần cặn được hấp thụ vào $CHCl_3$ và được rửa bằng nước.

Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulfat và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, $CHCl_3/Et_2O$). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi. Phần cặn kết tinh từ hexan/Et_2O (1/1) để thu được (100%) hợp chất (A1).

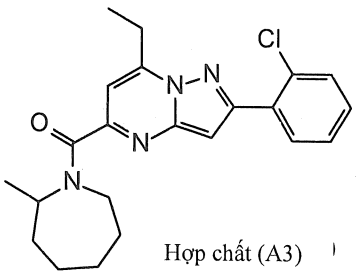


Hợp chất (A1)

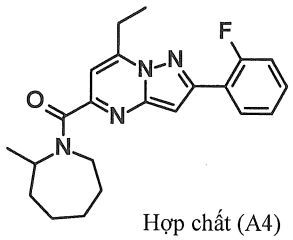
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



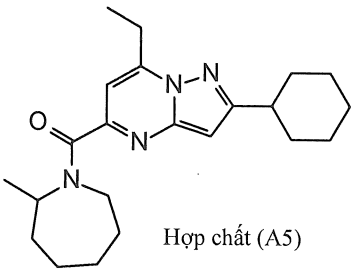
Hợp chất (A2)



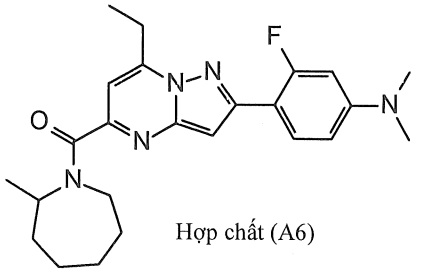
Hợp chất (A3)



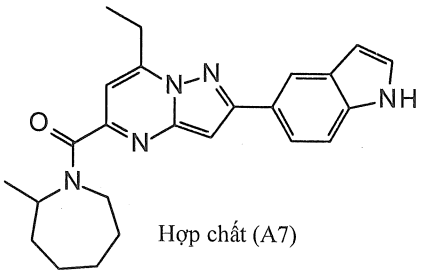
Hợp chất (A4)



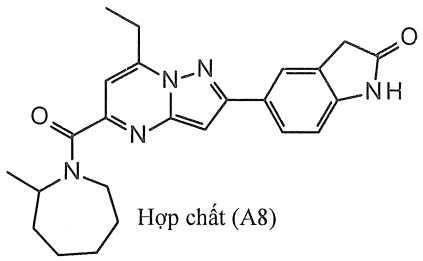
Hợp chất (A5)



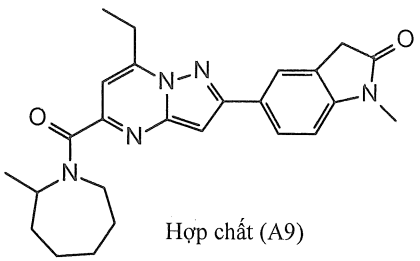
Hợp chất (A6)



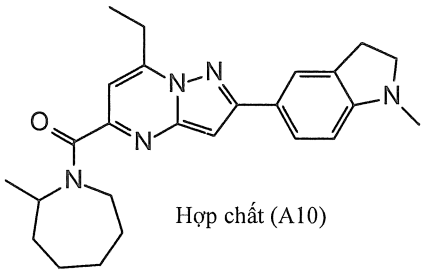
Hợp chất (A7)



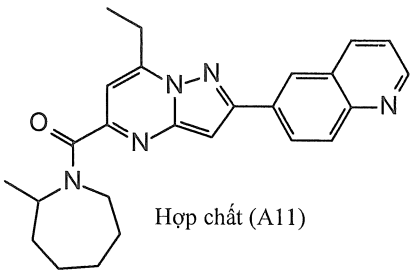
Hợp chất (A8)



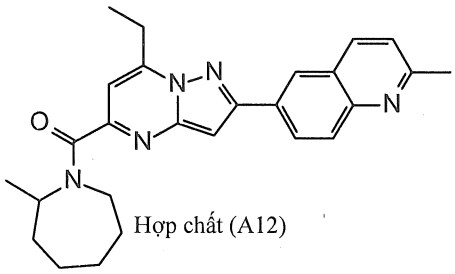
Hợp chất (A9)



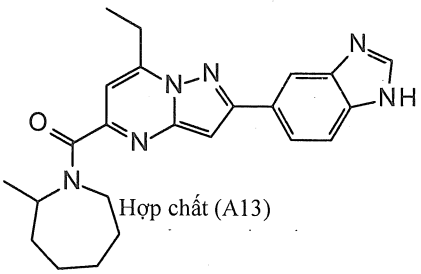
Hợp chất (A10)



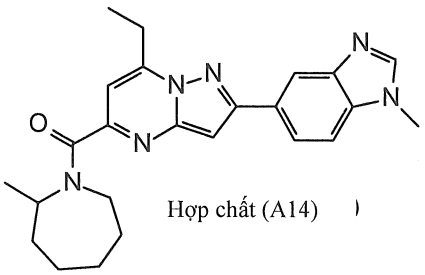
Hợp chất (A11)



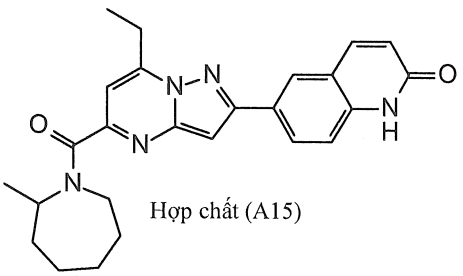
Hợp chất (A12)



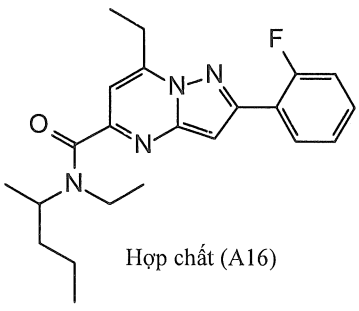
Hợp chất (A13)



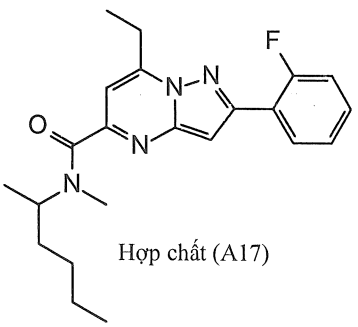
Hợp chất (A14)



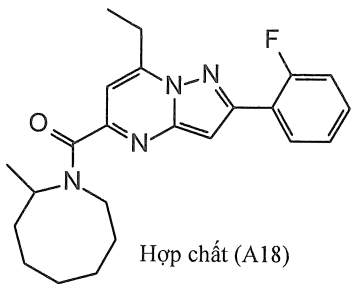
Hợp chất (A15)



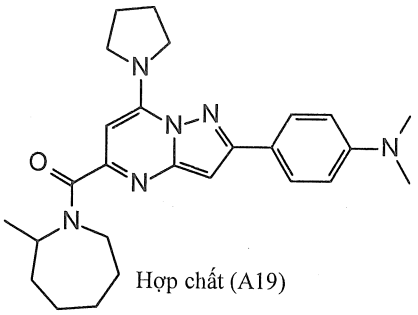
Hợp chất (A16)



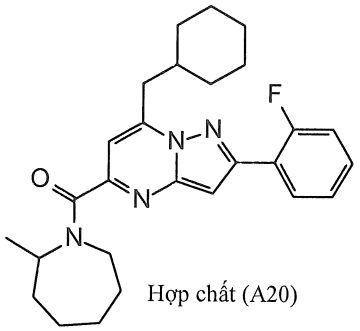
Hợp chất (A17)



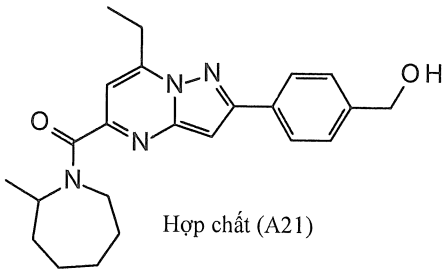
Hợp chất (A18)



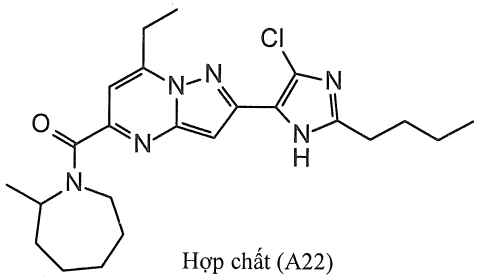
Hợp chất (A19)



Hợp chất (A20)

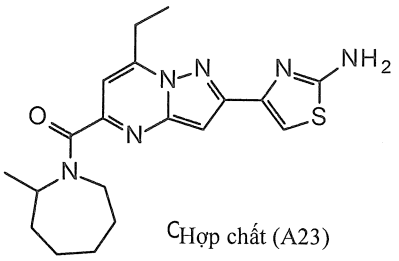


Hợp chất (A21)



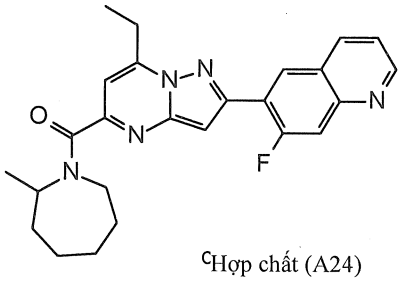
Hợp chất (A22)

Hợp chất (A23): TFA (1 g, 8,8 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G5) (0,50 g, 1,0 mmol) trong DCM khan (50 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được trung hòa bằng Na_2CO_3 và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được hấp thụ vào hexan, chất rắn được lọc kỹ và được làm khô để thu được 0,38 g (96%) hợp chất (A23).



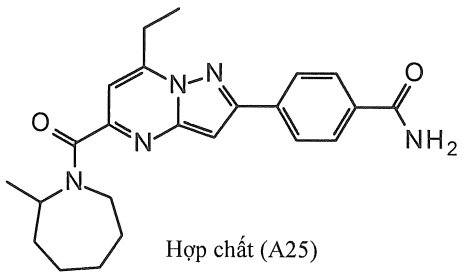
Hợp chất (A23)

Hợp chất (A24): TBTU (100 mg, 0,3 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (E22) (110 mg, 0,3 mmol), 2-metylazepan hydroclorua (44 mg, 0,3 mmol) và DIEA (0,15 mL, 0,9 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 23 mg (18%) hợp chất (A24).

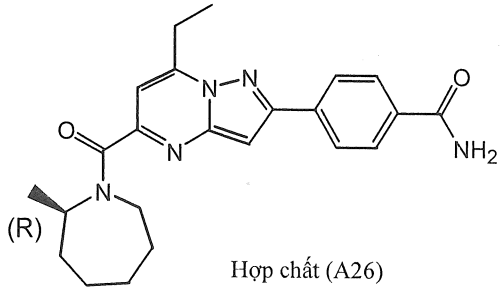


Hợp chất (A24)

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:

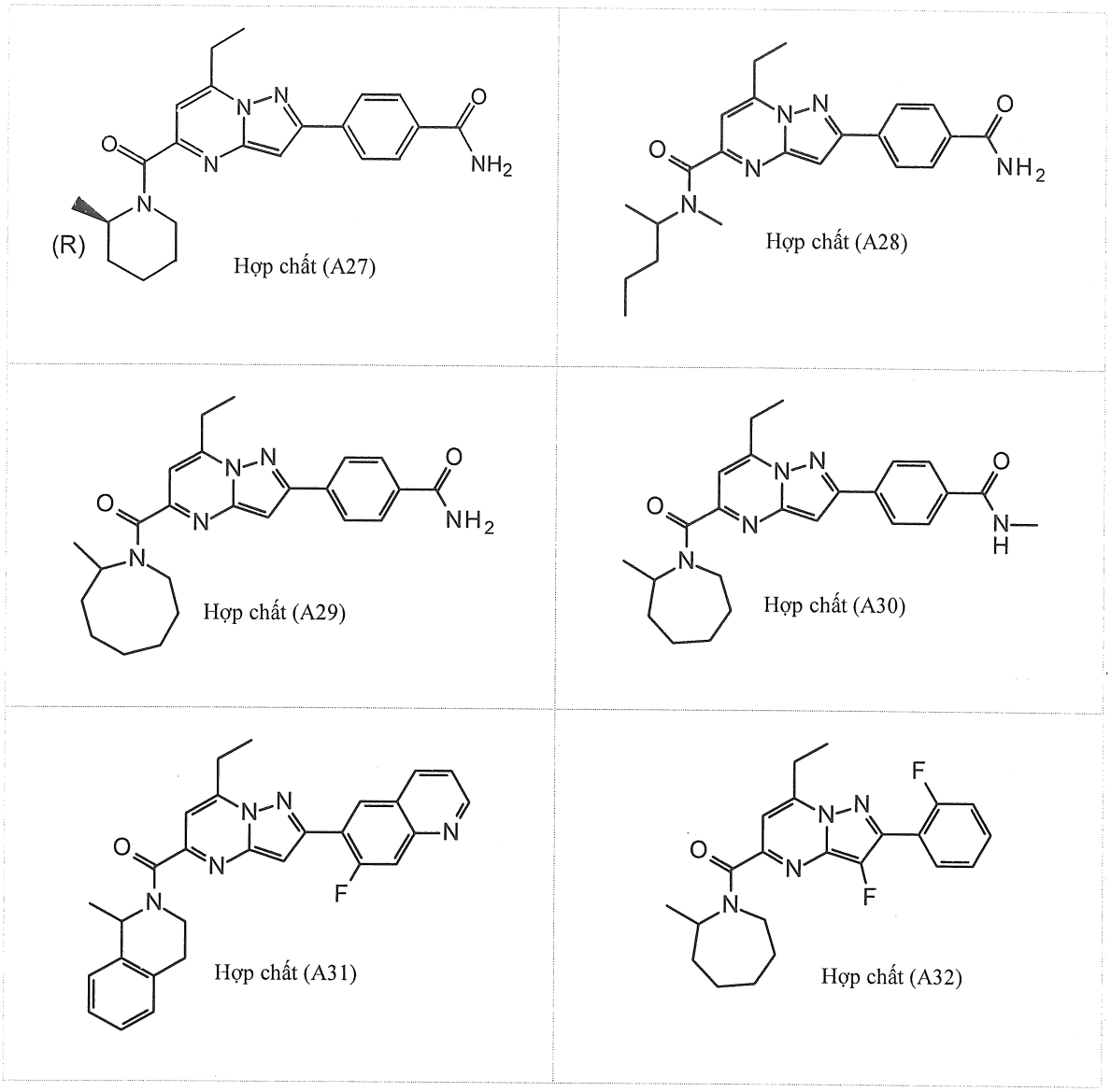


Hợp chất (A25)



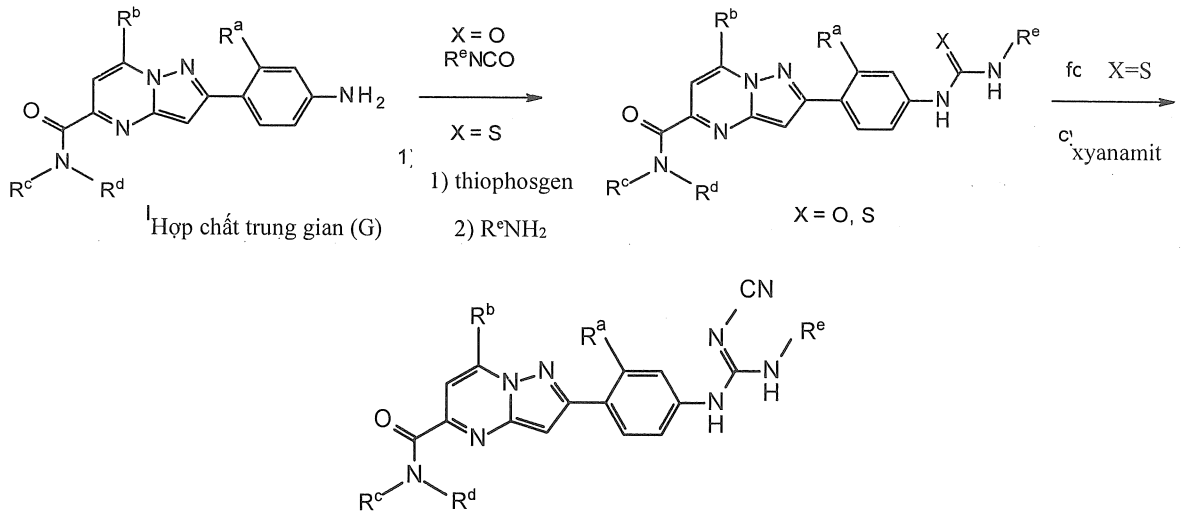
Hợp chất (A26)

Hợp chất (A28)

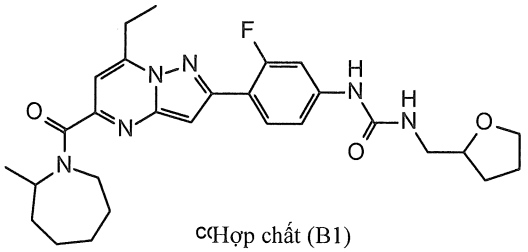


Hợp chất (A32): Selectfluor® (0,5 g, 1,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (A4) (0,265 g, 0,7 mmol) trong CH_3CN (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ, sau đó dung dịch nước $NaHCO_3$ (90 mg) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng DCM (2x50 mL). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được 23 mg (9%) hợp chất (A32).

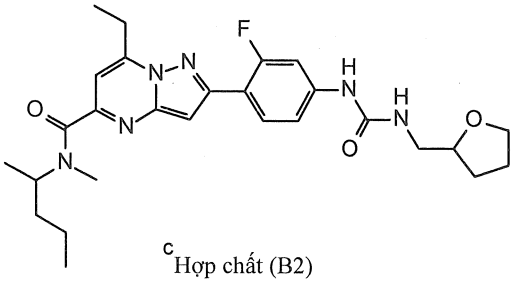
Hợp chất (B)

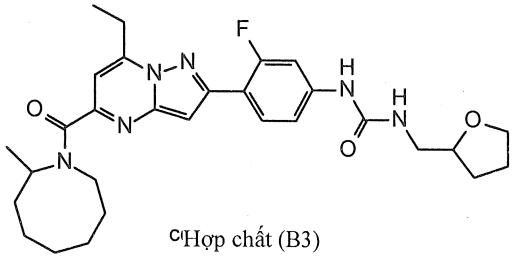


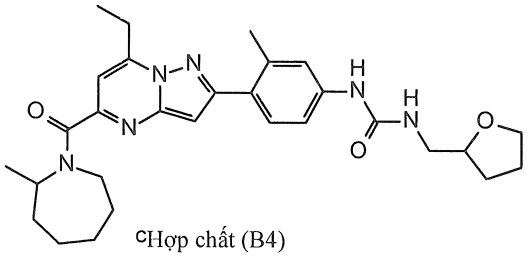
Hợp chất (B1): 2-(isoxyanatometyl)tetrahydrofuran (120 mg, 0,95 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G45) (250 mg, 0,6 mmol) trong CH_3CN (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng tái kết tinh từ EtOAc/hexan để thu được 270 mg (87%) hợp chất (B1).

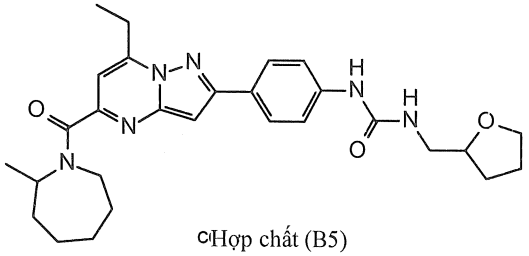


Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



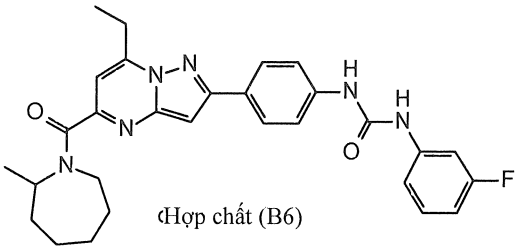




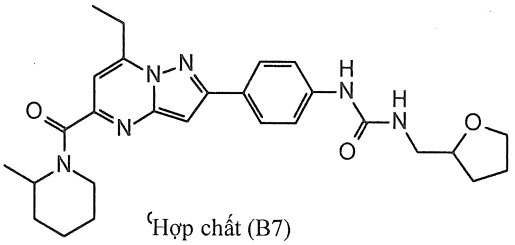


Hợp chất (B5): 2-(isoxyanatometyl)tetrahydrofuran (52 mg, 0,41 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất trung gian (G54) (150 mg, 0,41 mmol) trong CH_3CN (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc (8/1)). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 43 mg (32%) hợp chất (B5).

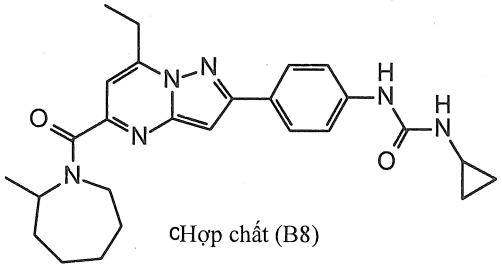
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



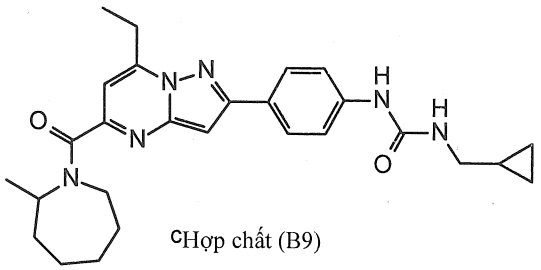
Hợp chất (B6)



Hợp chất (B7)

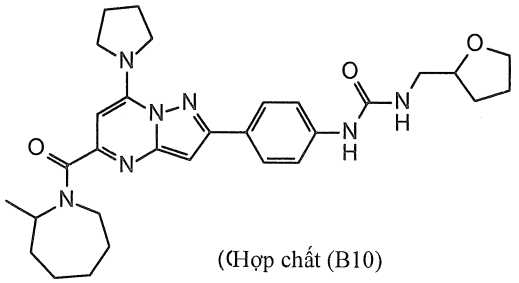


Hợp chất (B8)



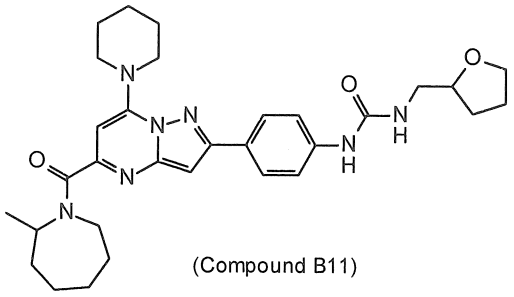
Hợp chất (B9)

Hợp chất (B10): 2-(isoxyanatometyl)tetrahydrofuran (84 mg, 0,66 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G47) (0,250 g, 0,60 mmol) trong THF khan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được (22%) hợp chất (B10).

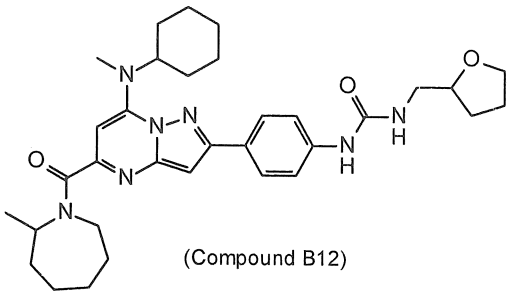


Hợp chất (B10)

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:

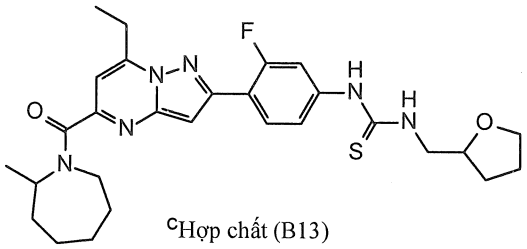


(Compound B11)



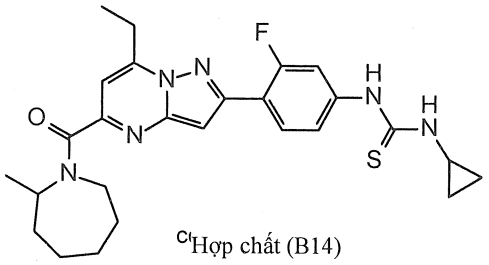
(Compound B12)

Hợp chất (B13): Thiophosgen (58 mg, 0,5 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (G45) (0,2 g, 0,5 mmol) và DIEA (0,25 mL, 1,5 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Sau đó, (tetrahydrofuran-2-ylmetyl)amin (60 mg, 0,6 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 250 mg (92%) hợp chất (B13).

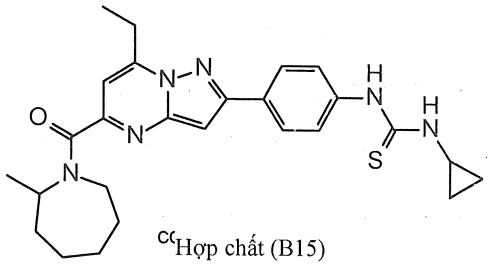


[c]Hợp chất (B13)

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình ở trên



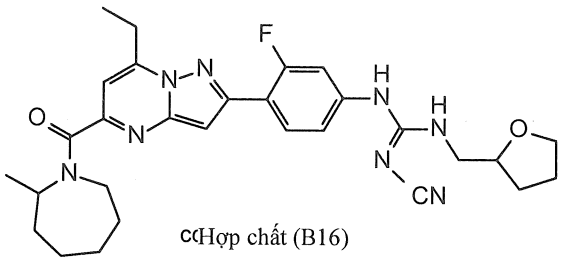
[c]Hợp chất (B14)



[cc]Hợp chất (B15)

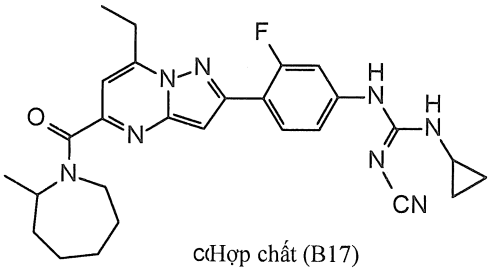
Hợp chất (B16): Xyanamit (10 mg, 0,2 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất (B13) (100 mg, 0,2 mmol), EDC (53 mg, 0,3 mmol) và Et_3N (0,1 mL, 0,74 mmol) trong CH_3CN (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C qua đêm. Dung môi được làm bay hơi, sau đó phần cặn được hấp thụ vào EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat,

được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 40 mg (43%) hợp chất (B16).

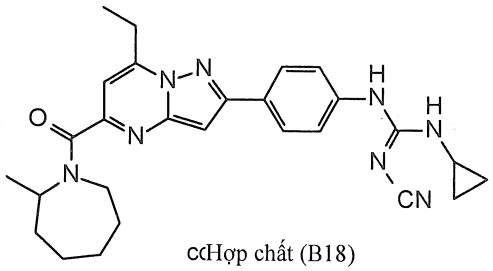


ccHợp chất (B16)

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên

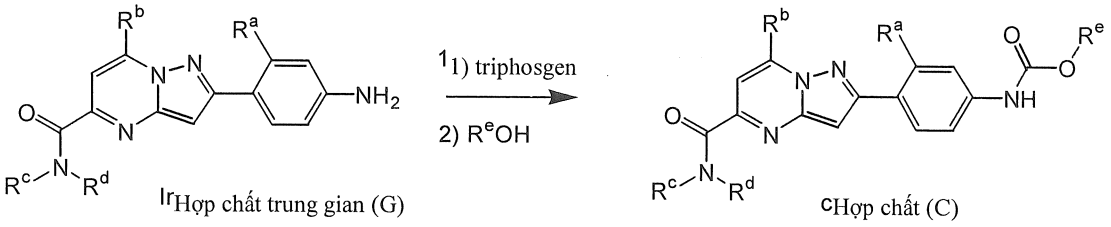


ccHợp chất (B17)



ccHợp chất (B18)

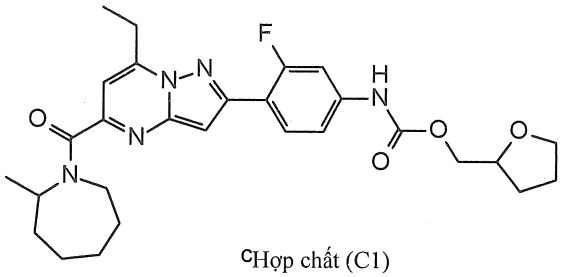
Hợp chất (C)



IrHợp chất trung gian (G)

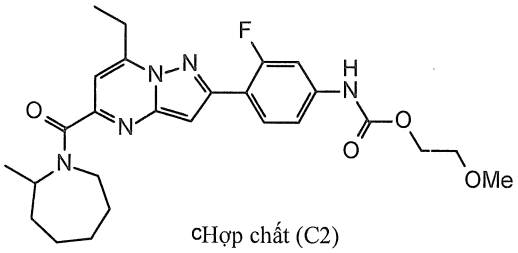
cHợp chất (C)

Hợp chất (C1): Triphosgen (23 mg, 0,03 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C hỗn hợp của hợp chất trung gian (G45) (120 mg, 0,3 mmol) và DIEA (0,15 mL, 0,9 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Sau đó, tetrahydrofuran-2-ylmetanol (35 mg, 0,33 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 0,94 g (60%) hợp chất (C1).

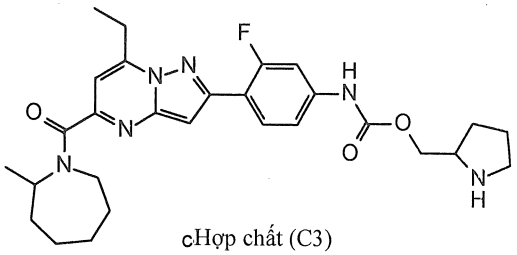


cHợp chất (C1)

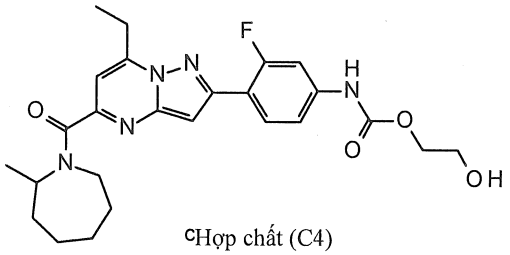
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



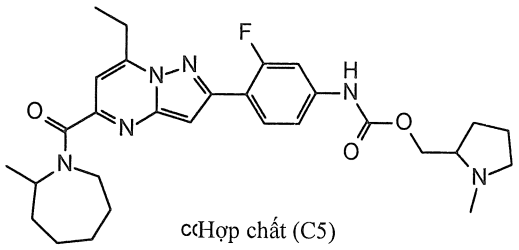
cHợp chất (C2)



cHợp chất (C3)

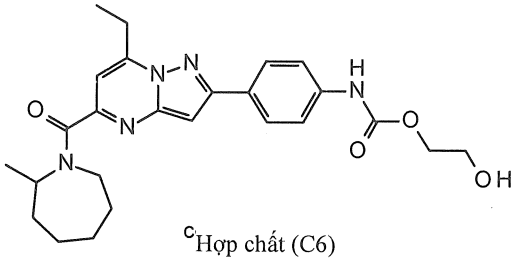


cHợp chất (C4)



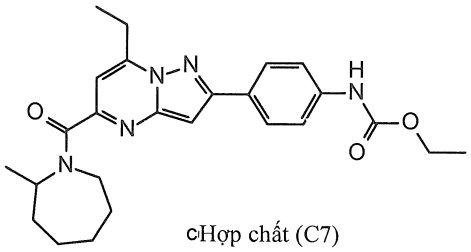
ccHợp chất (C5)

Hợp chất (C6): Triphosgen (47 mg, 0,16 mmol) được bổ sung ở nhiệt độ 0°C vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (G54) (0,2 g, 0,53 mmol) và DIEA (0,205 g, 1,59 mmol) trong DCM (20 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15 phút. Sau đó, etylen glycol (36 mg, 0,58 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được (41%) hợp chất (C6).



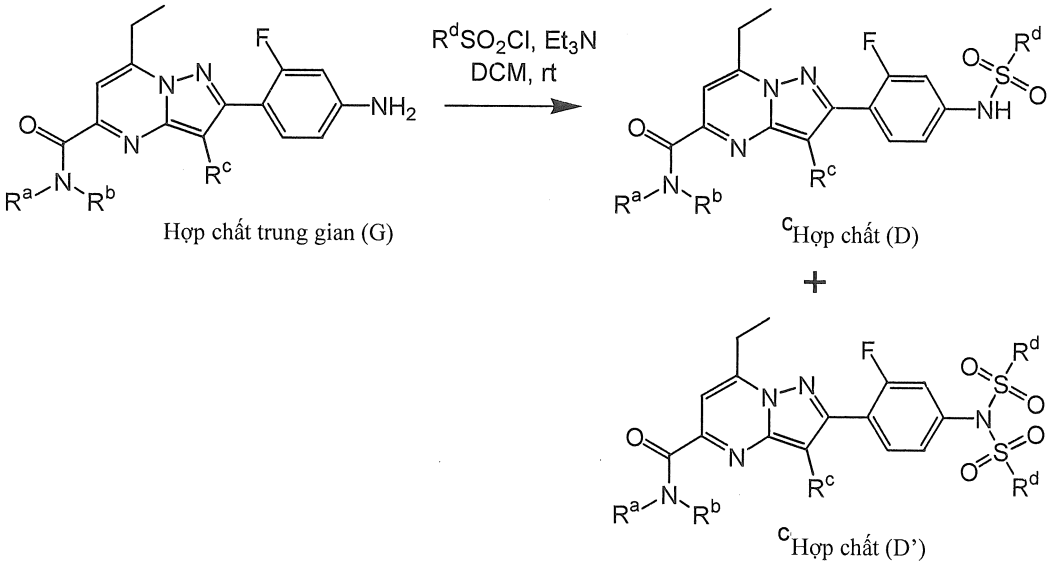
[c]Hợp chất (C6)

Hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



[c]Hợp chất (C7)

Hợp chất (D)



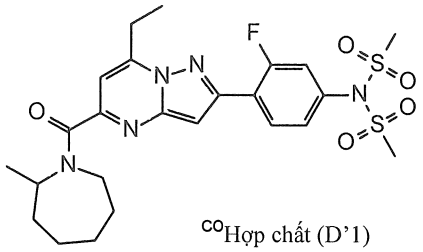
Hợp chất trung gian (G)

[c]Hợp chất (D)

+

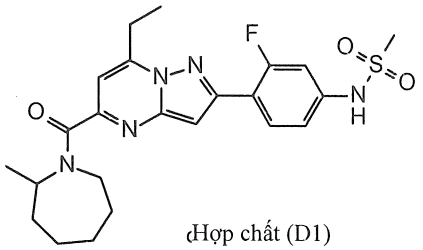
[c]Hợp chất (D')

Hợp chất (D1) và (D'1): Metansulfonyl clorua (22 mg, 0,27 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (G45) (100 mg, 0,27 mmol) và Et_3N (0,04 mL, 0,27 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silicagel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được (34%) hợp chất (D'1) và (24%) hợp chất (D1).



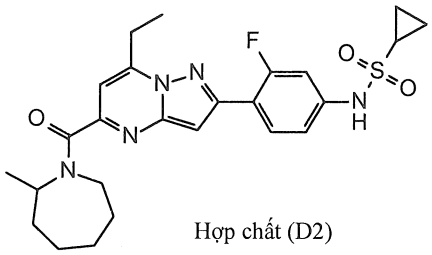
Hợp chất (D'1)

và

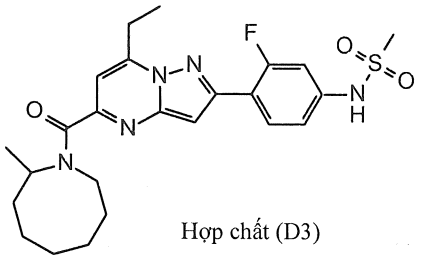


Hợp chất (D1)

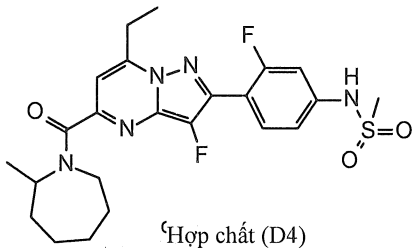
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



Hợp chất (D2)

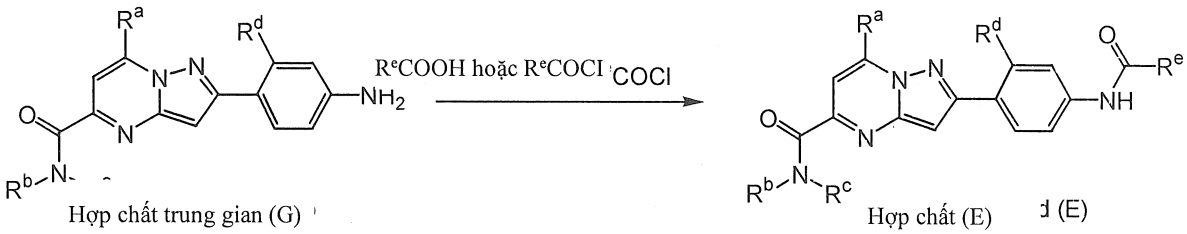


Hợp chất (D3)



Hợp chất (D4)

Hợp chất (E)

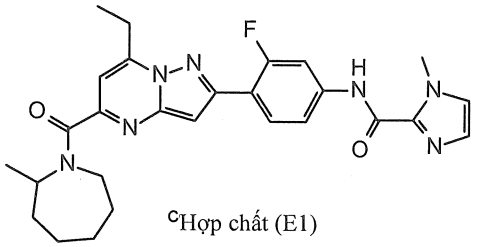


Hợp chất trung gian (G)

Hợp chất (E)

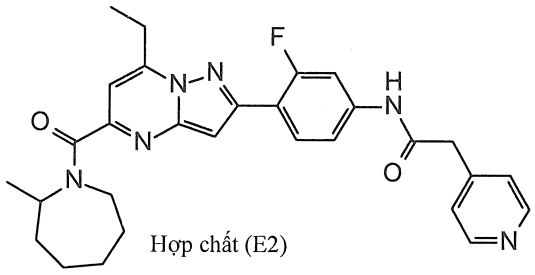
Hợp chất (E1): TBTU (0,90 g, 0,27 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất trung gian (G45) (0,1 g, 0,25 mmol) bằng axit 1-metyl-1H-imidazol-2-carboxylic (0,40 g, 0,27 mmol) và DIEA (0,65 mL, 0,39 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột

(silicagel, DCM). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được làm bay hơi để thu được 97 mg (76%) hợp chất (E1).

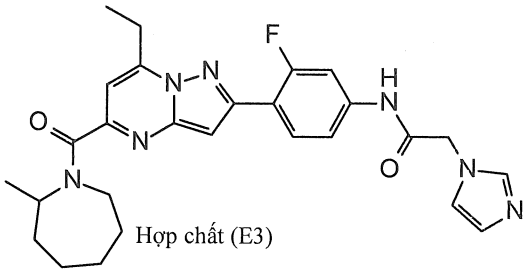


[c]Hợp chất (E1)

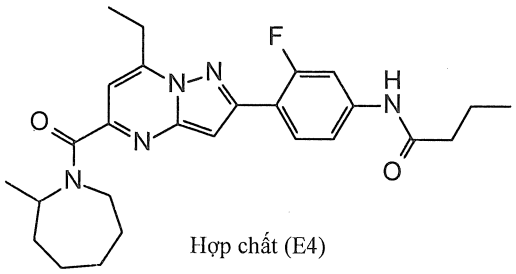
Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình ở trên:



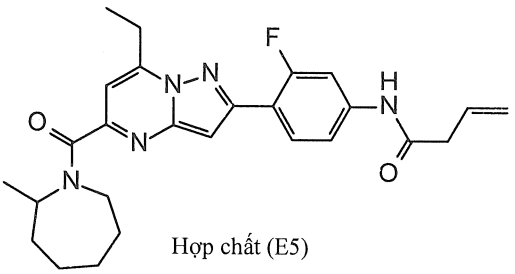
Hợp chất (E2)



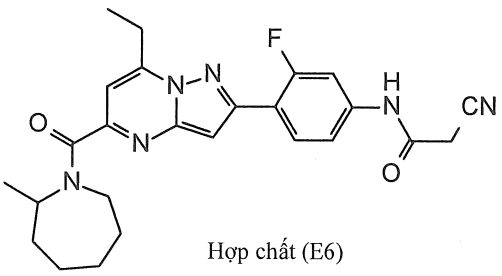
Hợp chất (E3)



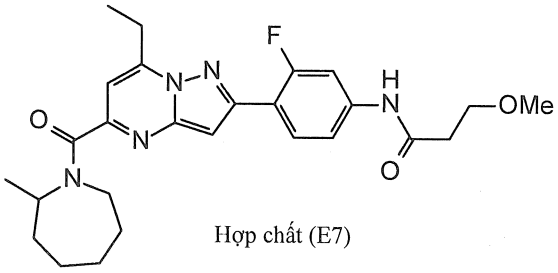
Hợp chất (E4)



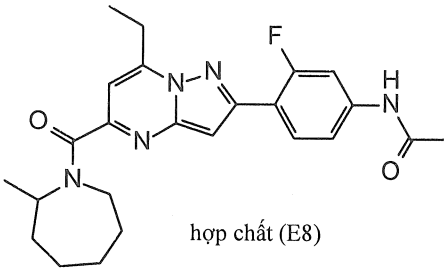
Hợp chất (E5)



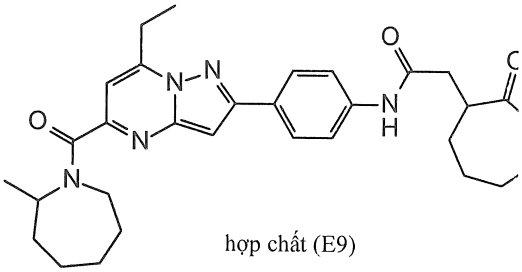
Hợp chất (E6)



Hợp chất (E7)

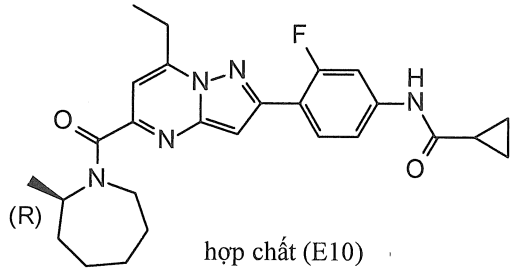


hợp chất (E8)



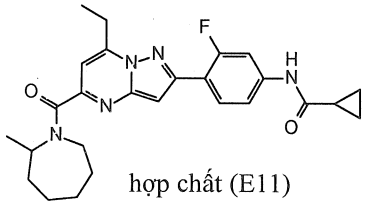
hợp chất (E9)

Hợp chất (E10): Xyclopropancacbonyl clorua (110 mg, 0,55 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (G46) (200 mg, 0,5 mmol) và Et_3N (0,1 mL, 0,55 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước bão hòa của $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ EtOAc/ete để thu được 145 mg (63%) hợp chất (E10).

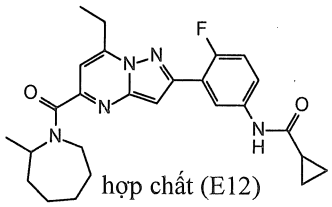


hợp chất (E10)

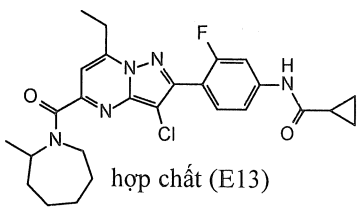
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



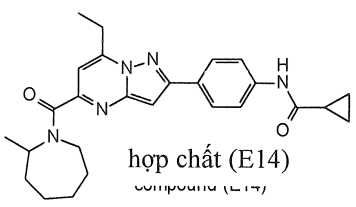
hợp chất (E11)



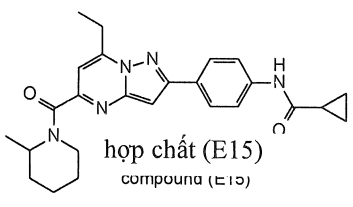
hợp chất (E12)



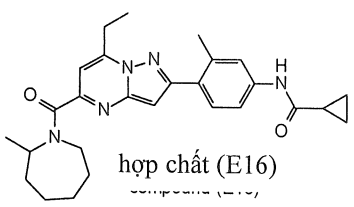
hợp chất (E13)



hợp chất (E14)

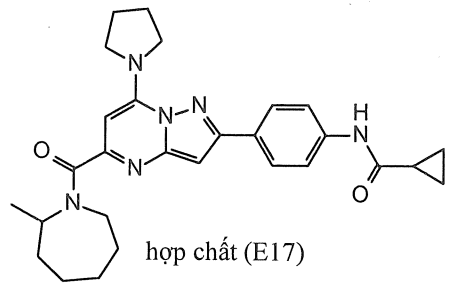


hợp chất (E15)



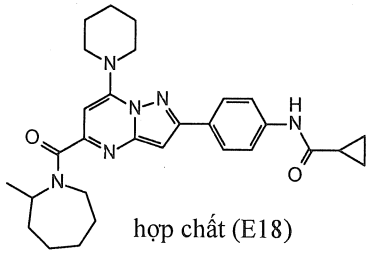
hợp chất (E16)

Hợp chất (E17): Xyclopropylcacbonyl clorua (70 mg, 0,66 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G47) (0,250 g, 0,60 mmol) trong THF khan (25 mL) và DIEA (0,114 mL, 0,66 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được (45%) hợp chất (E17).

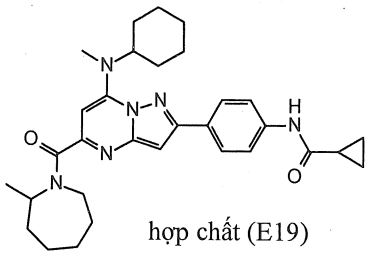


hợp chất (E17)

Các hợp chất sau đây được điều chế theo quy trình nêu trên:

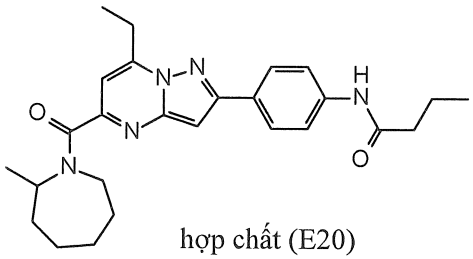


hợp chất (E18)



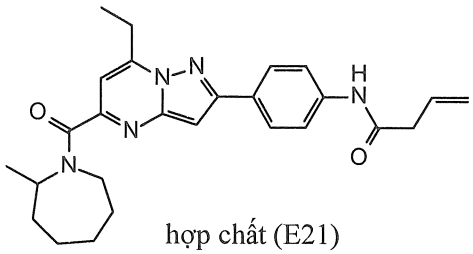
hợp chất (E19)

Hợp chất (E20): Propylcacbonyl clorua (57 mg, 0,53 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G54) (0,200 g, 0,53 mmol) và DIEA (0,091 mL, 0,53 mmol) trong THF khan (25 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột sau đó kết tinh từ Et_2O để thu được (56%) hợp chất (E20).



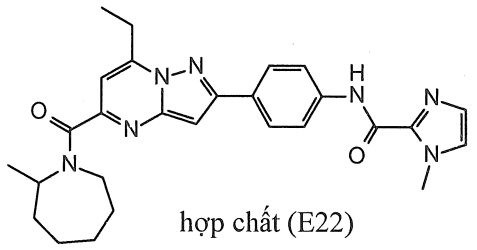
hợp chất (E20)

Hợp chất (E21): Được điều chế theo quy trình nêu trên từ hợp chất trung gian (G54) và propen-2-cacbonyl clorua.



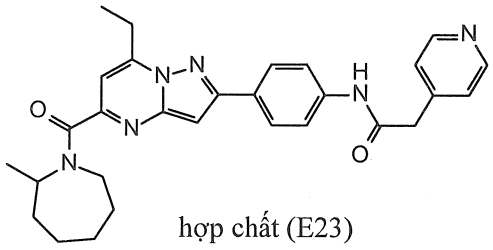
hợp chất (E21)

Hợp chất (E22): 1-metyl-1H-imidazol-2-axit carboxylic (67 mg, 0,53 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G54) (0,200 g, 0,53 mmol), DIEA (0,40 mL, 2,3 mmol) và BOP (0,786 g, 1,7 mmol) trong DMF khan (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột sau đó kết tinh từ Et_2O để thu được (24%) hợp chất (E22).



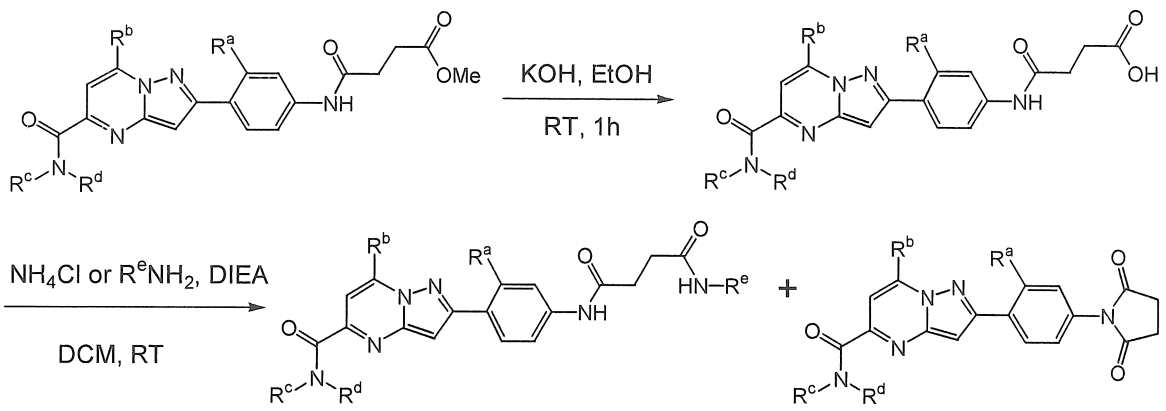
hợp chất (E22)

Hợp chất (E23): Được điều chế theo quy trình nêu trên từ hợp chất trung gian (G54) và axit pyridin-4-ylacetic.

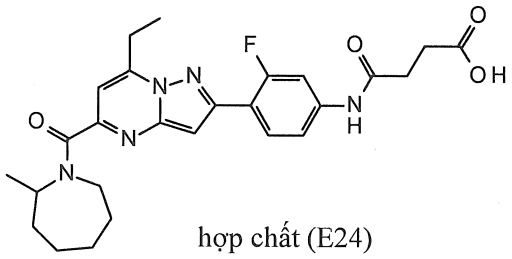


hợp chất (E23)

Sơ đồ phản ứng :

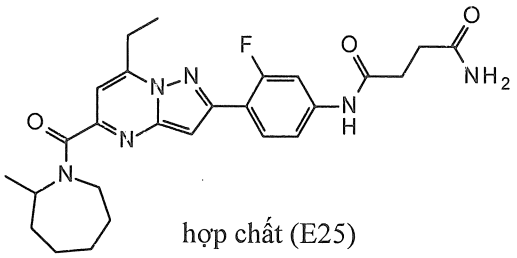


Hợp chất (E24): KOH (100 mg, 1,96 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy của hợp chất trung gian (G50) (500 mg, 0,98 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi, sau đó phần cặn được hấp thụ vào nước và được rửa bằng ete. Lớp nước được trung hòa bằng HCl cc (0,2 mL) đến pH 7. Chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 480 mg (100%) hợp chất (E24).

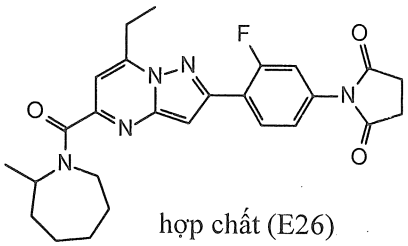


hợp chất (E24)

Hợp chất (E25) và (E26): TBTU (90 mg, 0,28 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất (E24) (150 mg, 0,3 mmol), NH_4Cl (100 mg, 1,3 mmol) và DIEA (0,25 mL, 1,3 mmol) trong DCM (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 32 mg (21%) hợp chất (E25) và 66 mg (46%) hợp chất (E26).

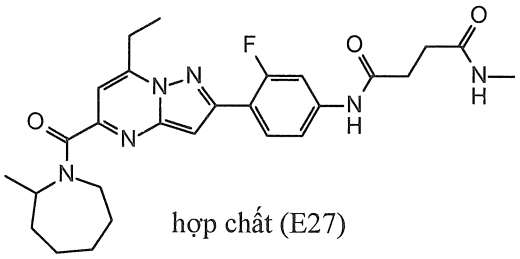


hợp chất (E25)

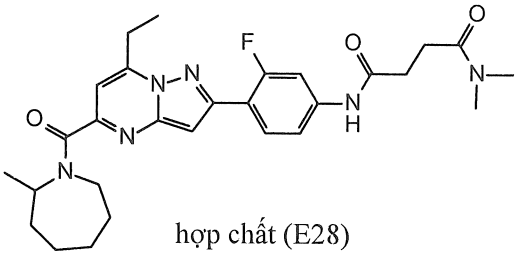


hợp chất (E26)

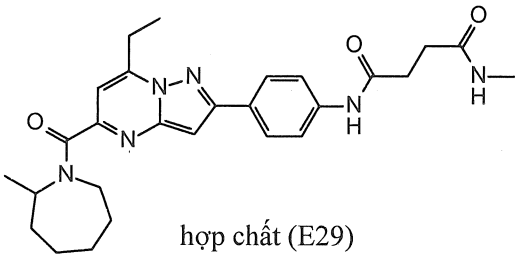
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



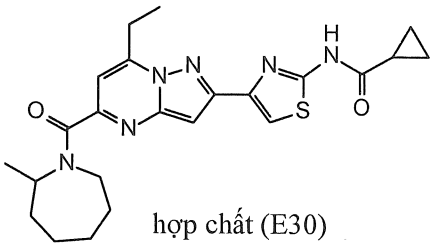
hợp chất (E27)



hợp chất (E28)



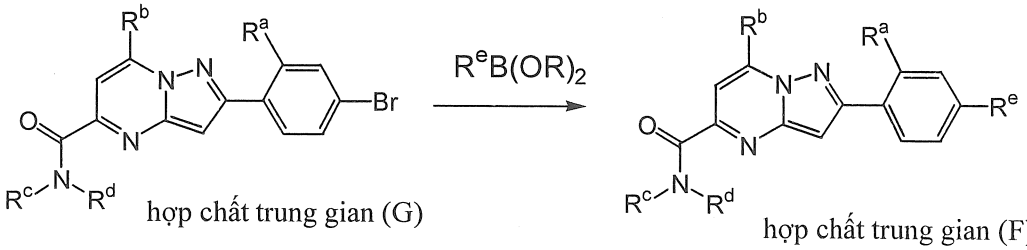
hợp chất (E29)



hợp chất (E30)

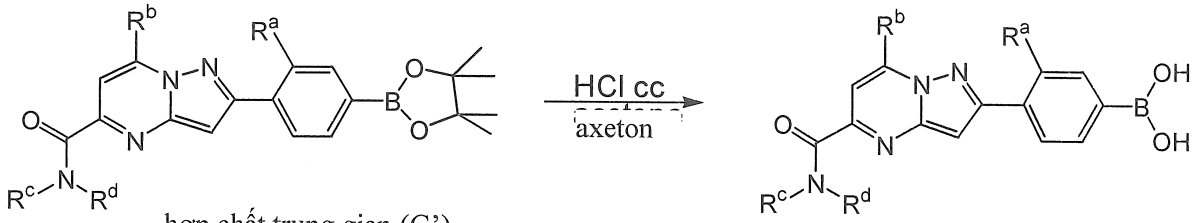
Hợp chất (E30): Xyclopropylcacbonyl clorua (50 mg, 0,47 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất (A23) (0,150 g, 0,43 mmol) và DIEA (0,081 mL, 0,47 mmol) trong THF khan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được (64%) hợp chất (E30).

Hợp chất (F) và (G)



hợp chất trung gian (G)

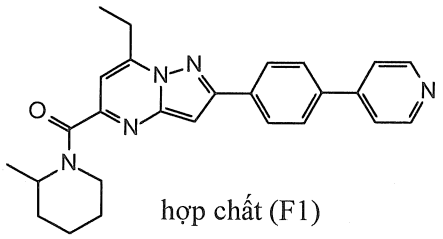
hợp chất trung gian (F)



hợp chất trung gian (G')

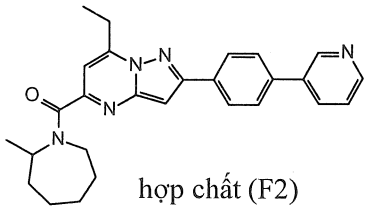
hợp chất trung gian (G)

Hợp chất (F1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G3) (0,47 mmol), 4-pyridin boronic acid (0,51 mmol), Cs_2CO_3 (0,107 g, 10 mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,012 g, 0,01 mmol) trong 1,4-dioxan (19 mL) và nước (1 mL) dưới argon được làm nóng ở 130°C trong 4h sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage®) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W. Dung môi được cho bay hơi và hỗn hợp được hấp thụ vào $CHCl_3$ và nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, $CHCl_3/Et_2O$ (1/1)). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được (41%) hợp chất (F1).

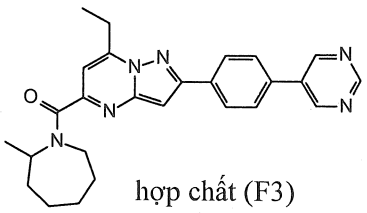


hợp chất (F1)

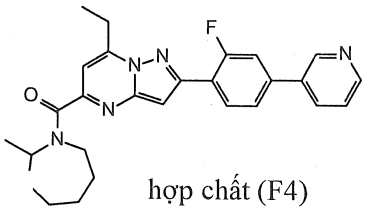
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



hợp chất (F2)



hợp chất (F3)

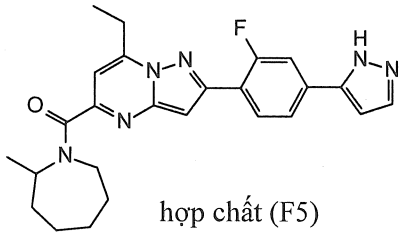


hợp chất (F4)

Hợp chất (F4): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G2) (0,100 g, 0,22 mmol), Cs_2CO_3 (0,156 g, 4,36 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) và axit 3-pyridin boronic (32 mg, 0,26 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (1 mL) được làm nóng ở 150°C trong 2 giờ sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage®) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W. Dung môi được cho bay hơi và hỗn hợp được hấp thụ vào $CHCl_3$ và nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri

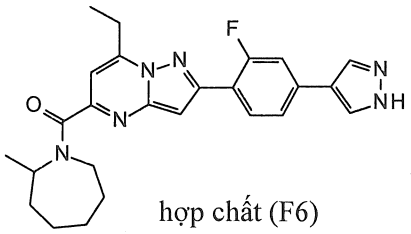
sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được (28%) hợp chất (F4).

Hợp chất (F5): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G2) (0,100 g, 0,22 mmol), Cs_2CO_3 (0,156 g, 4,36 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (23 mg, 0,02 mmol) và 1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)-5-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1H-pyrazol (73 mg, 0,26 mmol) trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (1 mL) được làm nóng ở 150°C trong 2h sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage®) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W. Dung môi được cho bay hơi và hỗn hợp được hấp thụ vào $CHCl_3$ và nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột và sau sau đó sản phẩm được khuấy trong hỗn hợp của THF và HCl cc (1/1) ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm cho bay hơi cho đến khô và phần cặn được tinh chế bằng HPLC để thu được (86%) hợp chất (F5).

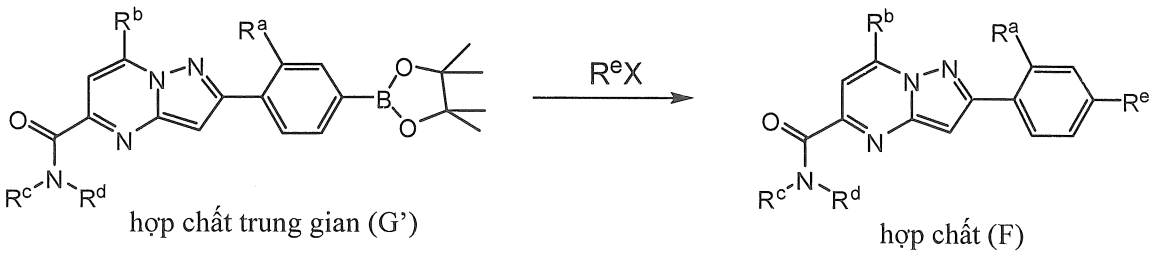


hợp chất (F5)

Hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



hợp chất (F6)

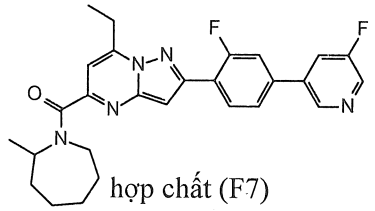


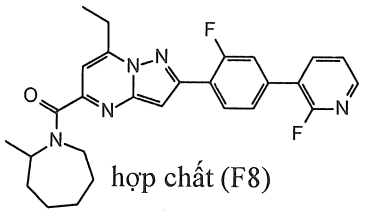
hợp chất trung gian (G')

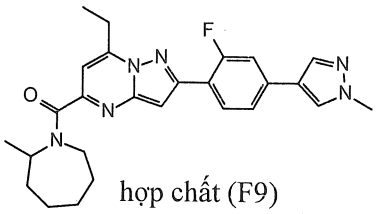
hợp chất (F)

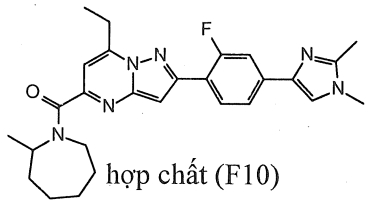
Quy trình điển hình để tổng hợp hợp chất (F) qua hợp chất trung gian (G29): Hợp chất trung gian (G29) (0,250 g, 0,49 mmol), Na_2CO_3 (0,115 g, 1,08 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (56 mg, 0,05 mmol) và halua tương ứng (0,54 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (20 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 150°C trong 2h sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage®) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W. Sản phẩm thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột hoặc HPLC.

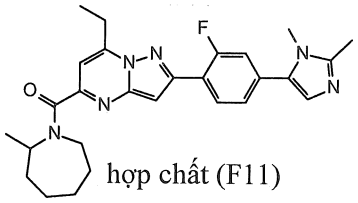
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

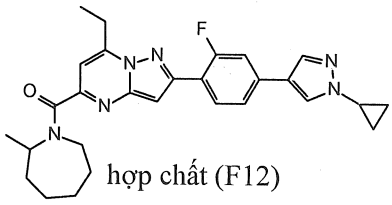

hợp chất (F7)

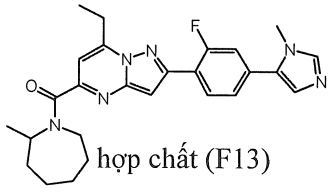

hợp chất (F8)

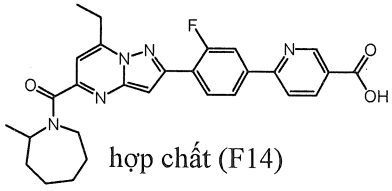

hợp chất (F9)

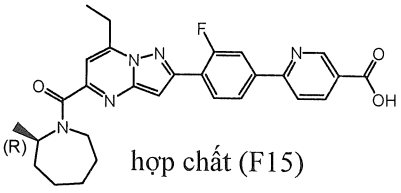

hợp chất (F10)

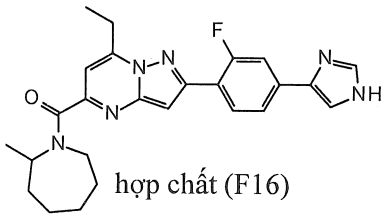

hợp chất (F11)

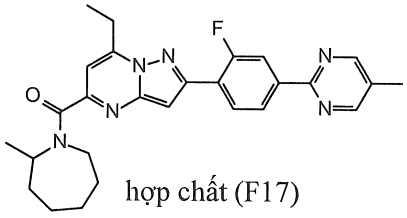

hợp chất (F12)


hợp chất (F13)

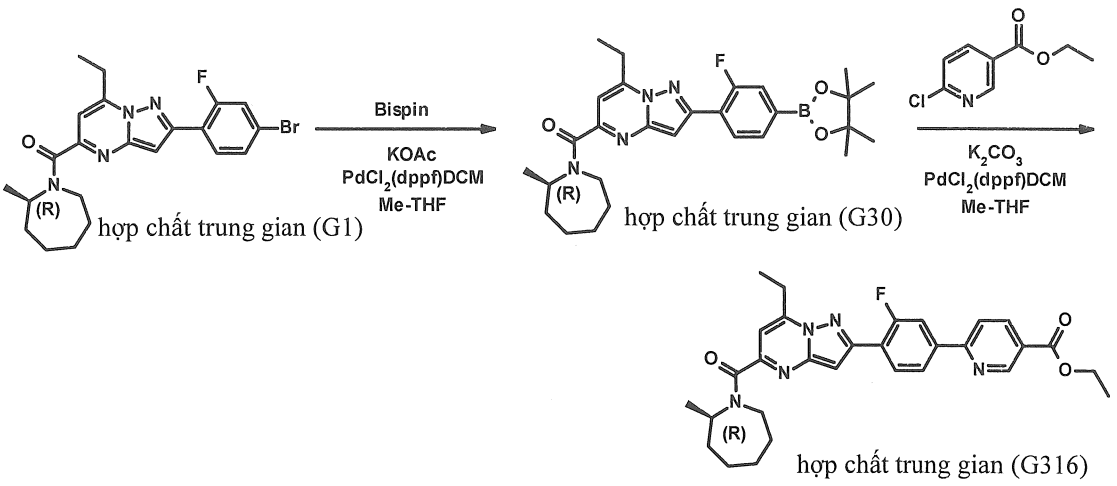

hợp chất (F14)


hợp chất (F15)


hợp chất (F16)


hợp chất (F17)

Hợp chất (F15)



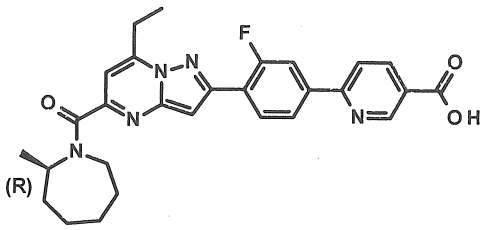
hợp chất trung gian (G1)

hợp chất trung gian (G30)

hợp chất trung gian (G316)

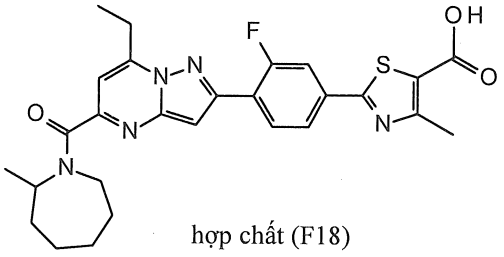
Hợp chất trung gian (G316): Dung dịch của hợp chất trung gian (G30) (7,5 g, 14,81 mmol) và etyl 6-clonicotinat (5,50 g, 29,62 mmol) trong K_2CO_3(9,48 mL, 2 M, 18,96 mmol) và Me-THF (36 mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 min. $PdCl_2$(dppf)DCM (1,21 g, 1,48 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Anton Paar® Monowave 300) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 850 W trong 30min. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng ngắn Celite®, bánh được rửa bằng EtOAc, lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm cho bay hơi cho đến khô. Quá trình tinh chế phần cặn được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (ống 180 g, 15-40µm, Heptan/EtOAc 80/20). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để cho 4,3 g (55%) hợp chất trung gian (G316).

Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G312) (4,3 g, 8,12 mmol) và KOH (0,68 g, 12,18 mmol) trong EtOH (45mL) được khuấy đến độ hồi lưu trong 1h30. Hỗn hợp được làm nguội đến RT và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được hấp thụ vào nước (75mL), HCl 3M (4,06 mL, 3 M, 12,18 mmol) được bổ sung, hỗn hợp dạng gel được lọc, được hấp thụ trong CH_3CN, được khuấy 1 giờ, được lọc và được làm khô dưới chân không để cho 3,1 g hợp chất (F15).

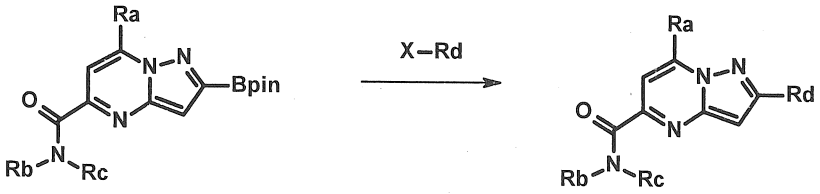


hợp chất (F15)

Hợp chất (F18): Hợp chất trung gian (G29) (0,2 g, 0,4 mmol), Na_2CO_3 (0,130 g, 1,2 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (5% mol) và axit 2-brom-4-metyl-1,3-thiazol-5-carboxylic (90 mg, 0,4 mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến độ hồi lưu trong 5 giờ. Sau đó, dung dịch được lọc để loại bỏ chất kết tủa và phần lọc được làm bay hơi. DCM và nước được bổ sung vào phần cặn và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được axit hóa HCl cc đến độ pH 3. Hỗn hợp được chiết bằng DCM. Các lớp hữu cơ được gom lại, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và dung môi được cho bay hơi. Phần cặn được tái kết tinh với EtOAc để thu được 30 mg (15%) hợp chất (F18).

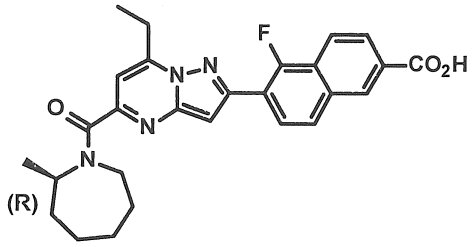


hợp chất (F18)



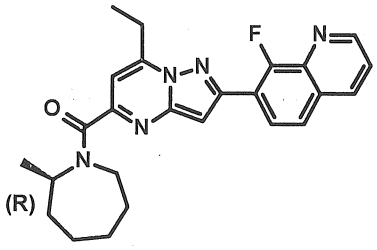
Hợp chất (F26): Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian (G77) (421 mg; 0,613 mmol), hợp chất trung gian (S3) (165 mg; 0,613 mmol) và K_3PO_4 (391 mg; 1,84 mmol) trong 1,4dioxan (8 mL) và H_2O (1,2 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (40 mg; 61 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra

nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min . Hỗn hợp được làm bay hơi trong chân không để thu được chất rắn màu nâu mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/MeOH/AcOH 100/0/0 đến 95/5/0,5), phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được chất rắn. Chất rắn được nghiền trong MeOH, được lọc, được rửa bằng MeOH và được làm khô dưới chân không cao (50°C, 2 giờ) để cho 202 mg (69%) hợp chất (F26).

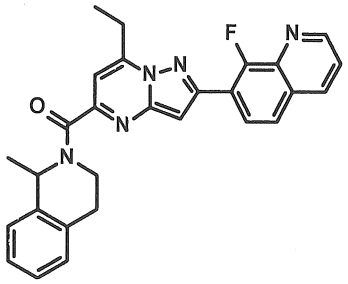


hợp chất (F26)

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên.



hợp chất (F27)

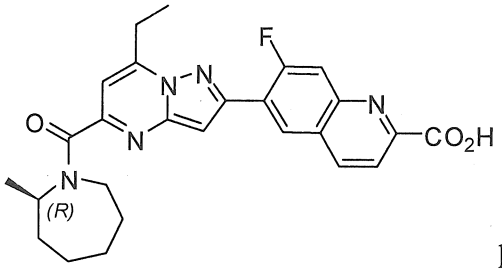


hợp chất (F28)

Hợp chất (F33): Dung dịch hợp chất trung gian (G77) (492 mg; 0,716 mmol, 60% độ tinh khiết), axit 6-brom-7-flo-2-Quinolinecarboxylic CAS [1598112-25-4] (193 mg; 0,716 mmol) và K_3PO_4 (456 mg; 2,15 mmol) trong dioxan (9,7 mL) và H_2O (3,0 mL)

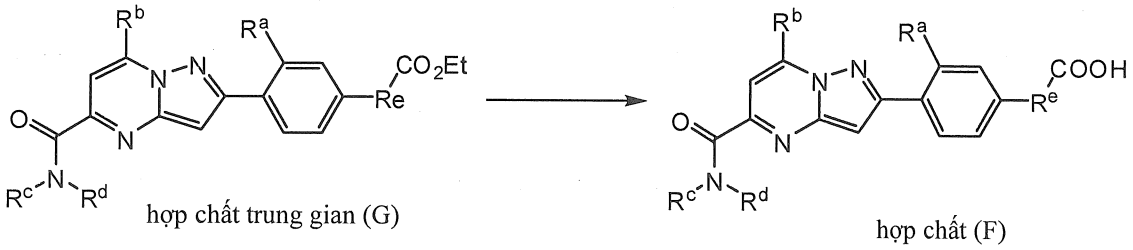
được thổi bằng quá trình thổi N_2 trong 10 min trước khi bổ sung Pd118 (47 mg; 71 µmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng quá trình thổi N_2, sau đó được làm nóng ở 80°C sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. Phần thô được làm bay hơi cho đến khi khô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 25 g Interchim®, tải khô (Xelit®), gradien pha động: từ CH_2Cl_2/MeOH/AcOH 100:0:0 đến 90:10:1) để thu được 147 mg hợp chất không tinh khiết mà được tinh chế lại bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 4 g Interchim®, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ CH_2Cl_2/MeOH 100:0 đến 95:5) để thu được

90 mg (26%) hợp chất (F33) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.



hợp chất (F33)

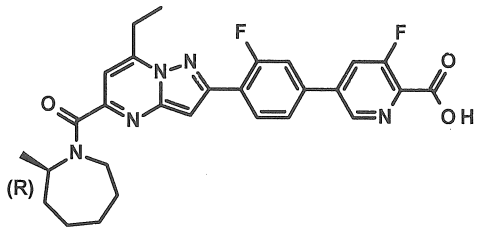
Sơ đồ phản ứng :



hợp chất trung gian (G)

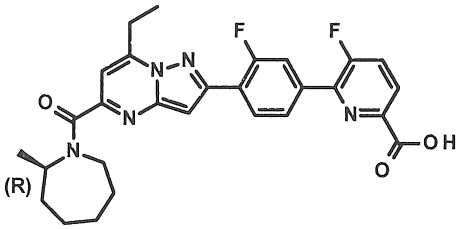
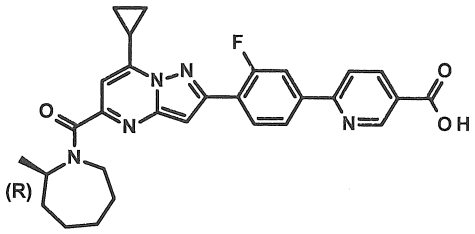
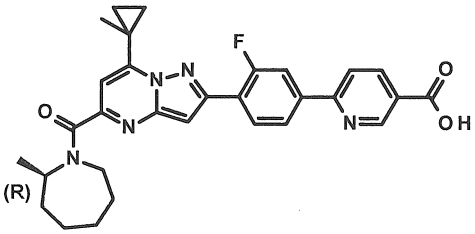
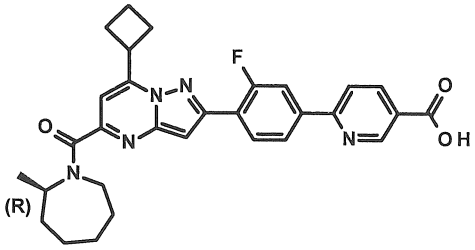
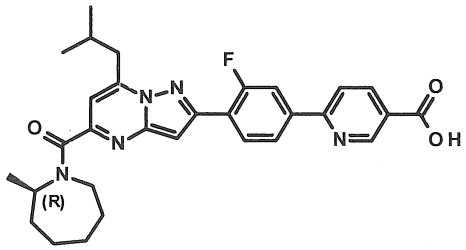
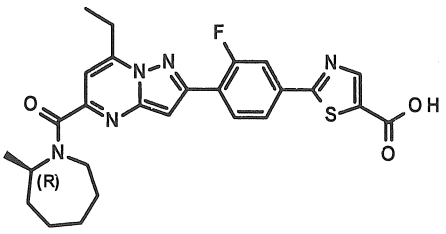
hợp chất (F)

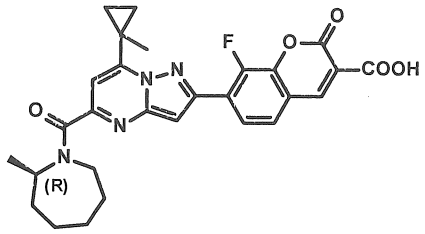
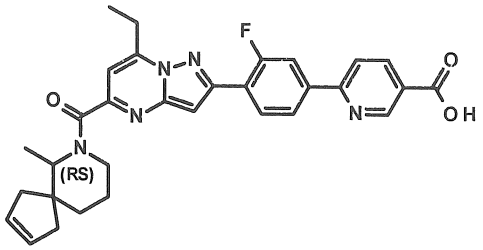
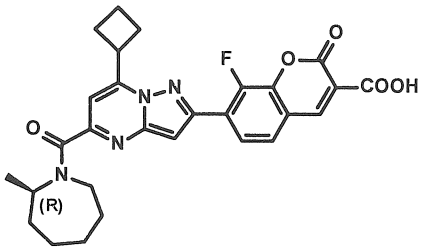
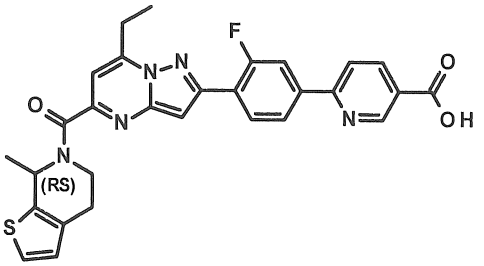
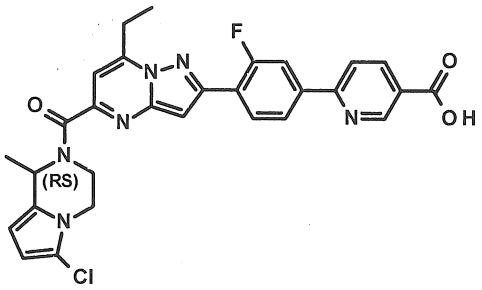
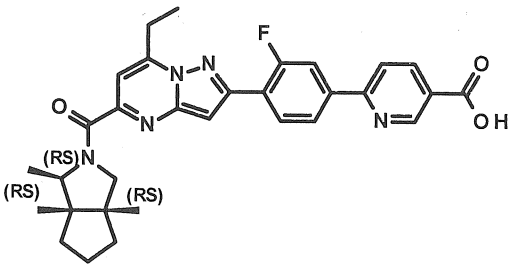
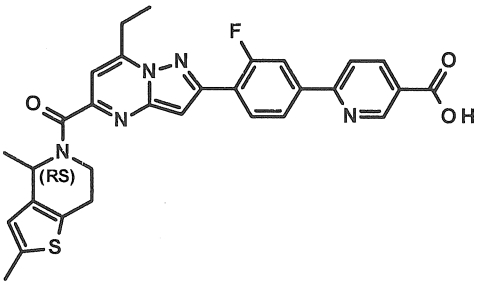
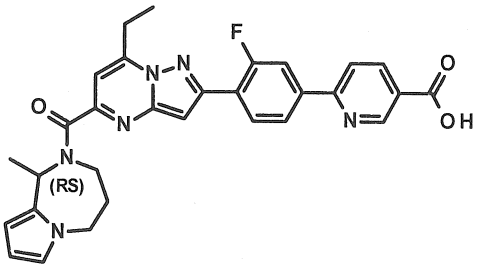
Hợp chất (F19) : Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G64) (0,18 g, 0,34 mmol) và $LiOH{\cdot}H_2O$ (0,03 g, 0,67 mmol) trong THF (3,6 mL, 44,1 mmol) và H_2O (0,3 mL) được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp được làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào nước, được axit hóa bằng HCl 3M (0,56 mL, 1,68 mmol), được lọc và được làm khô đến khi khô dưới chân không (60°C) để thu được 152 mg (87%) hợp chất (F19).

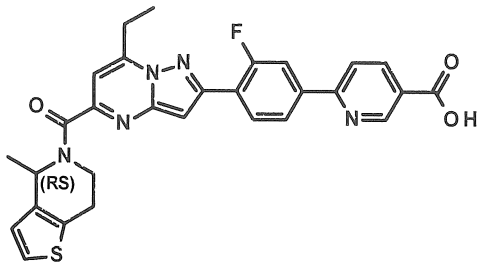
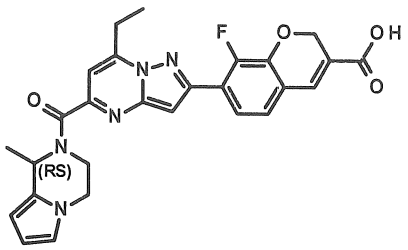


hợp chất (F19)

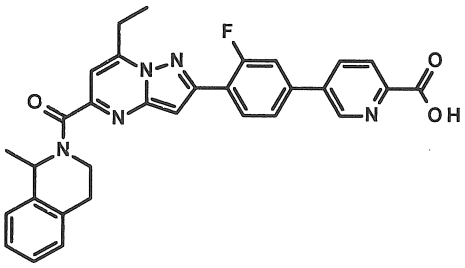
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

	
hợp chất (F20)	hợp chất (F21)
	
hợp chất (F31)	hợp chất (F32)
	
hợp chất (F41)	hợp chất (F43)

	
hợp chất (F49)	hợp chất (F50)
	
hợp chất (F53)	hợp chất (F55)
	
hợp chất (F56)	hợp chất (F57)
	
hợp chất (F58)	hợp chất (F59)

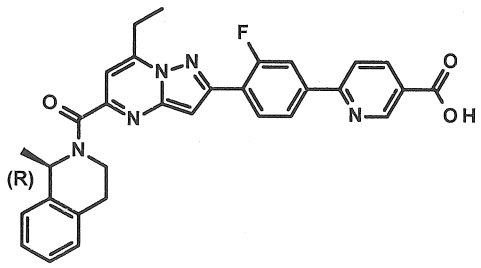
	
hợp chất (F60)	hợp chất (F61)

Hợp chất (F22): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G71) (0,085 g, 0,155 mmol) và KOH (0,043 g, 0,77 mmol) trong EtOH (5mL) được khuấy đến độ hồi lưu trong 1 giờ Hỗn hợp được làm nguội xuống RT và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được hấp thụ vào nước, HCl (3M trong H_2O) (0,26 mL, 0,77 mmol) được bổ sung, hỗn hợp dạng gel được lọc, chất rắn được rửa bằng nước và được làm khô (chân không, 60°C) để thu được 0,053g, (64%) hợp chất (F22).

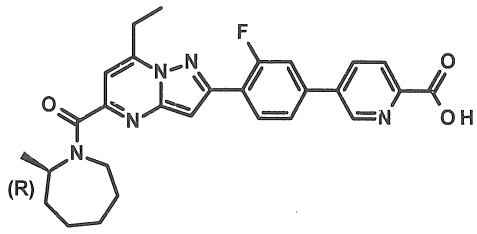


hợp chất (F22)

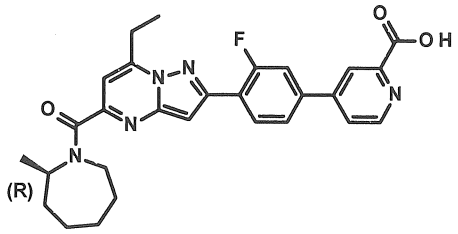
Hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



hợp chất (F23)

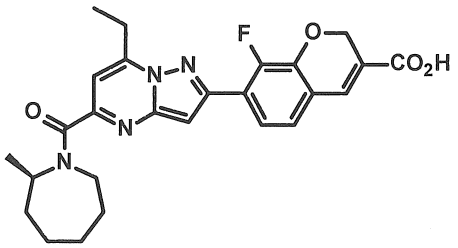


hợp chất (F24)



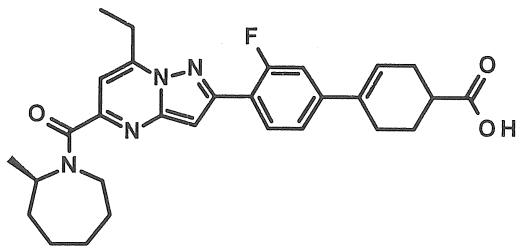
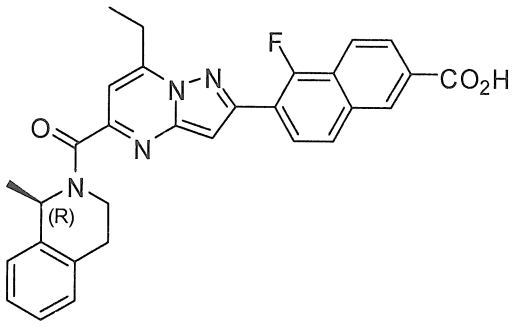
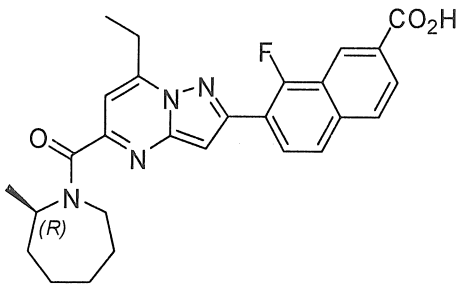
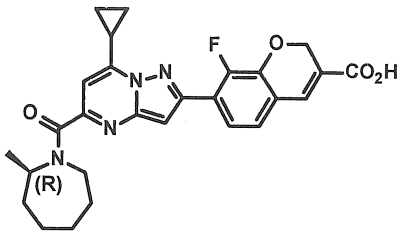
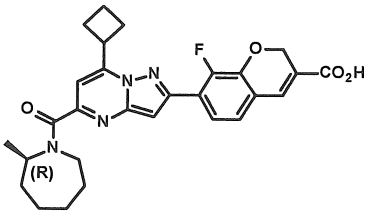
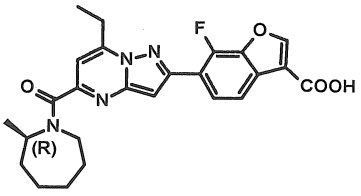
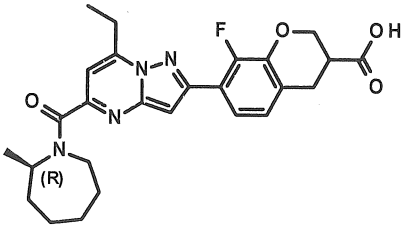
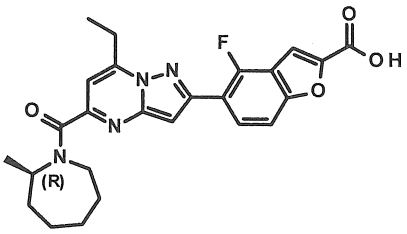
hợp chất (F25)

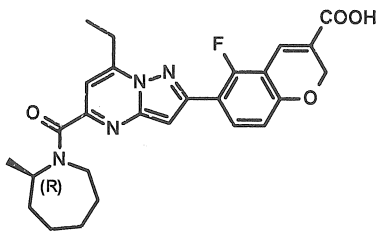
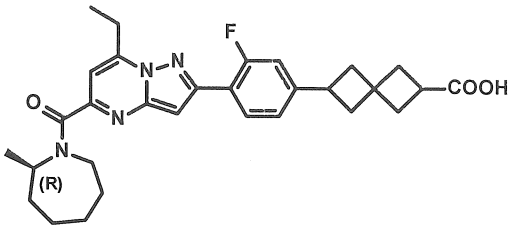
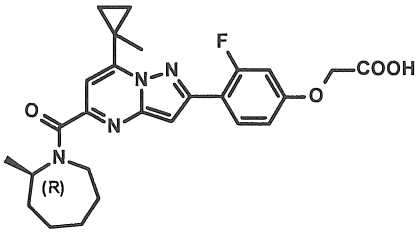
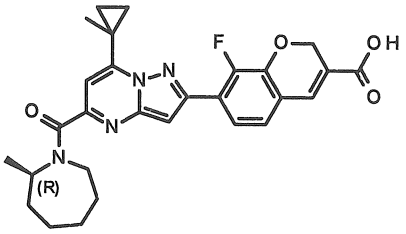
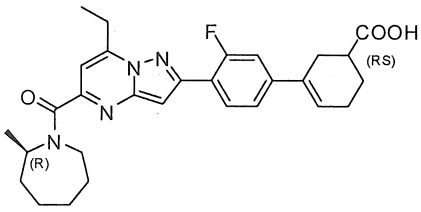
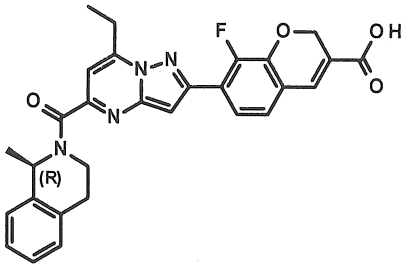
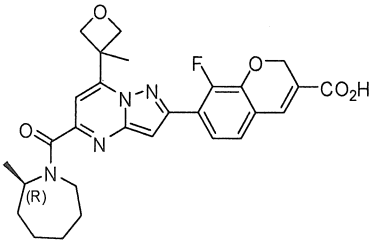
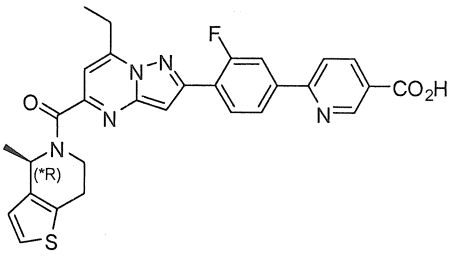
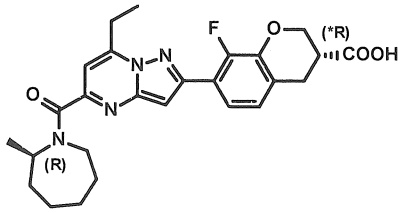
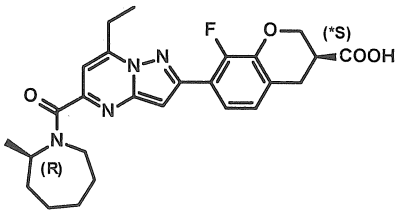
Hợp chất (F29): $LiOH{\cdot}H_2O$ (131 mg; 3,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G90) (317 mg; 0,624 mmol) trong THF (4,5 mL) và nước (1,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Sau đó dung dịch HCl 3M trong CPME (1 mL; 3,12 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô để thu được sản phẩm thô mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/MeOH 100/0 đến 80/20). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn được nghiền trong axetonitril nóng, được lọc và được làm khô trong chân không cao (50°C, 18 giờ) để thu được 143 mg (48%) hợp chất (F29) dưới dạng chất rắn màu vàng.

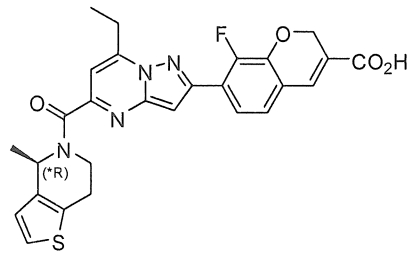
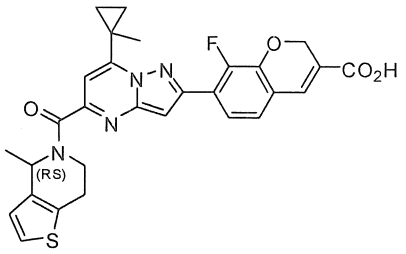
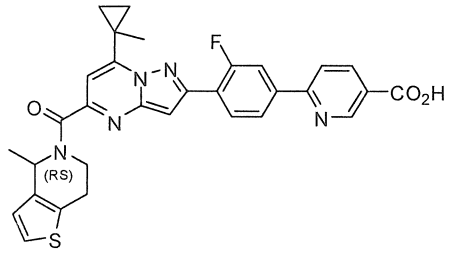
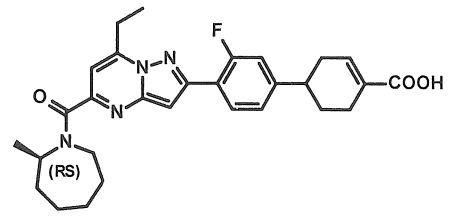


hợp chất (F29)

Hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

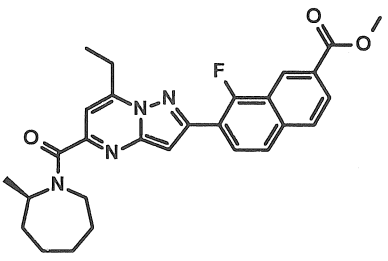
	
hợp chất (F30)	hợp chất (F34)
	
hợp chất (F36)	hợp chất (F38)
	
hợp chất (F39)	hợp chất (F40)
	
hợp chất (F42)	hợp chất (F44)

	
hợp chất (F46)	hợp chất (F47)
	
hợp chất (F48)	hợp chất (F51)
	
hợp chất (F52)	hợp chất (F54)
	
hợp chất (F62)	hợp chất (F63)
	
hợp chất (F64)	hợp chất (F65)

	
hợp chất (F66)	hợp chất (F67)
	
hợp chất (F68)	hợp chất (F69)

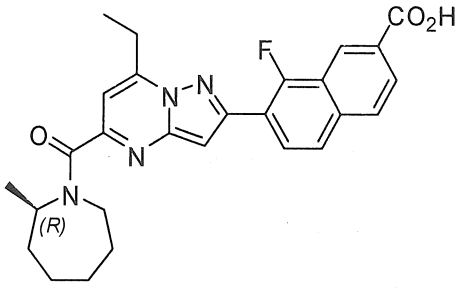
Hợp chất (F36)

Hợp chất trung gian (G105): Trong ống bịt kín, dung dịch của hợp chất trung gian (G77) (500 mg; 0,84 mmol), hợp chất trung gian (S8) (305 mg; 0,87 mmol) và K_3PO_4 (594 mg; 2,8 mmol) trong 4-dioxan (10 mL) và H_2O (1,6 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (55 mg; 84 µmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. Nước và EtOAc được bổ sung. Các lớp được tách. Lớp hữu cơ được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô. Hỗn hợp này được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 12 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 30/70) để thu được 374 mg (86%) hợp chất trung gian (G105) dưới dạng chất rắn màu trắng.



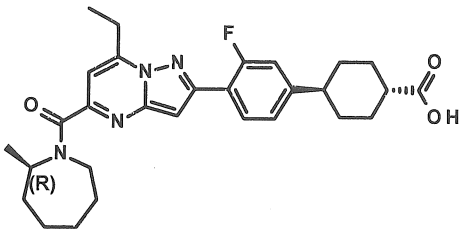
hợp chất trung gian (G105)

b) Hợp chất (F36): $LiOH{\cdot}H_2O$ (123 mg; 2,93 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G105) (286 mg; 0,58 mmol) trong H_2O (1,4 mL) và THF (4,3 mL) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Sau đó HCl 3 M (975 µL; 2,92 mmol) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp phản ứng được cô. Nó được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 12 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ DCM/EtOH 95/5 đến DCM/(EtOH/AcOH 10%) 90/10) để thu được phần cặn màu be mà được hấp thụ vào EtOH. Chất kết tủa được lọc và được làm khô trong chân không cao ở 50°C trong 16 giờ để thu được 187 mg (67%) hợp chất (F36) dưới dạng chất rắn màu trắng.



hợp chất (F36)

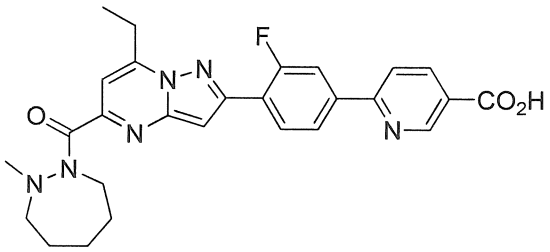
Hợp chất (F37): $LiOH{\bullet}H_2O$ (23 mg; 0,56 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G91)(199 mg; 0,372 mmol) trong THF (5 mL) và H_2O (2 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm sau đó được làm nóng ở 50°C trong 3 ngày. HCl 3M trong CMPE (100 µL; 0,3 mmol) được bổ sung (cho đến khi pH=7) và thu được hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được cô cho đến khi khô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 10 g Merck®, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ DCM/MeOH/AcOH 100:0:0 đến 95:5:0,5). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu vàng mà được tạo đồng sôi với toluen (hai lần) để thu được 130 mg hỗn hợp của 2 đồng phân không đối quang. Hỗn hợp được tinh chế qua Pha đảo (Pha tĩnh: X-Bridge-C18® 10µm 30*150 mm, pha động: gradien từ aq $HCOONH_4$ (0,6 g/L pH=3,5)/MeCN 60:40 đến 0:100) để thu được 24 mg hợp chất (F37) (13%) dưới dạng chất rắn màu vàng và 56 mg cis isome (30%) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất (F37)

Hợp chất (F35): Trong ống bịt kín, hỗn hợp của hợp chất trung gian (G104) (267 mg; 0,503 mmol) và LiOH monohydrat (42 mg; 1,0 mmol) trong THF (3 mL) và H2O (1,5 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Nước muối, dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng MgSO4, được lọc và được làm bay hơi trong chân không.

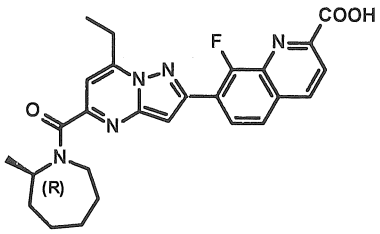
Phần cặn được nghiền trong DCM và chất rắn được lọc và được làm khô để thu được 173 mg (68%) hợp chất (F35) dưới dạng chất rắn màu trắng.



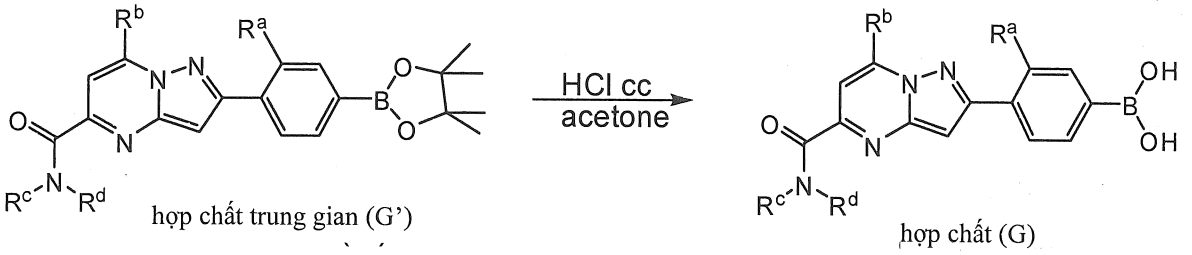
Hợp chất (F35)

Hợp chất (F45): Dung dịch huyền phù của hợp chất trung gian (G156) (662 mg; 0,857 mmol) và K_2CO_3 (142 mg; 1,03 mmol) trong H_2O (619 µL) và NMP (15 mL) được loại khí bằng quá trình thổi N_2 trong 15 min trước khi bổ sung $Pd(OAc)_2$ (19 mg; 85,7 µmol) và dppp (35 mg; 85,7 µmol). Hỗn hợp thu được được thổi bằng CO (hai lần) sau đó được tăng áp với CO (10 bar) và được làm nóng ở 120°C qua đêm. Nước và EtOAc được bổ sung và hỗn hợp được lọc qua miếng Celite® và Celite ® được rửa với hỗn hợp của nước và EtOAc. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Lớp nước được axit hóa bằng cách bổ sung HCl aq (3 N) sau đó được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh

chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 25 g Interchim®, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ DCM/MeOH 100:0 đến 90:10). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong chân không. Nước được bổ sung vào phần cặn dẫn đến kết tủa, chất rắn được lọc kỹ và được làm khô trong chân không cao. Chất rắn được hòa tan trong hỗn hợp của MeOH/THF (50:50) và sau đó nước được bổ sung. Hỗn hợp được làm bay hơi một phần dẫn đến kết tủa, chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô dưới chân không cao để thu được 27 mg (7%) hợp chất (F45) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.



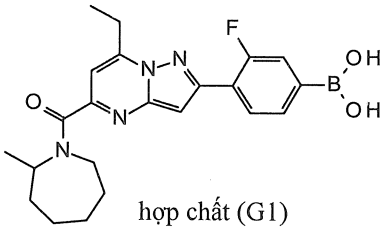
hợp chất (F45)



hợp chất trung gian (G')

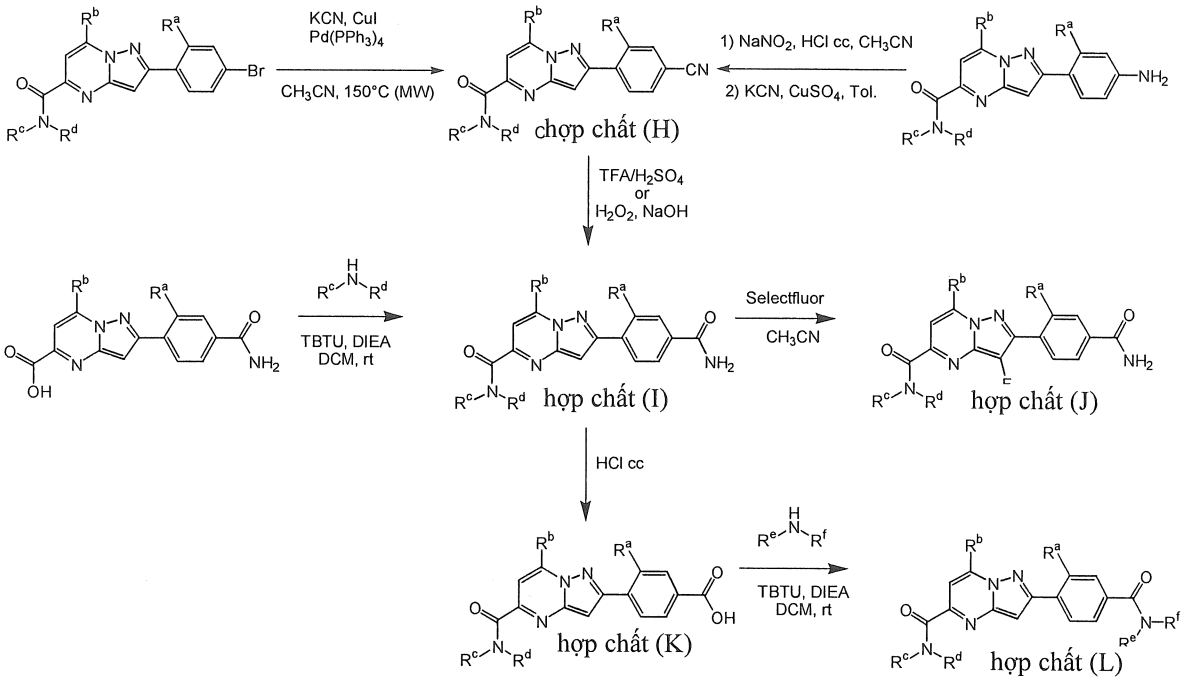
hợp chất (G)

Hợp chất (G1): HCl cc (0,1 mL) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất trung gian (G29) (0,1 g, 0,2 mmol) trong axeton (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng hexan và được làm khô để thu được 75 mg (90%) hợp chất (G1).



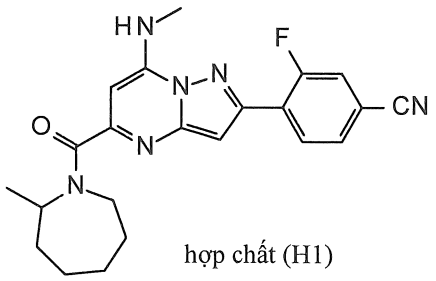
hợp chất (G1)

Hợp chất (H), (I), (J), (K) và (L)



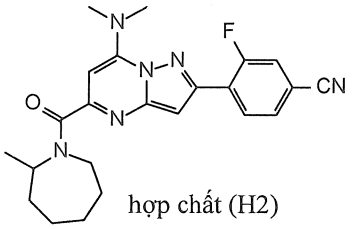
Hợp chất (H) từ brom bằng xyanat hóa:

Hợp chất (H1): Hợp chất trung gian (G8) (0,72 g, 1,56 mmol), KCN (0,407 g, 6,3 mmol), CuI (50 mg) và $Pd(PPh_3)_4$ (0,360 g, 0,31 mmol) được hòa tan trong CH_3CN khan (25 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 150°C trong 2h sử dụng một lò vi sóng đơn mode (Biotage®) bằng công suất phát ratừ 0 đến 400W. Sản phẩm thô được tinh chế bằng HPLC để thu được 325 mg (51%) hợp chất (H1).

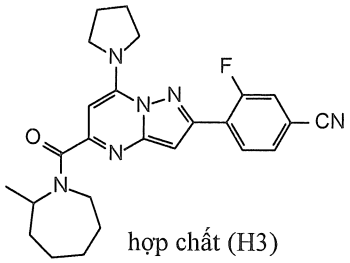


hợp chất (H1)

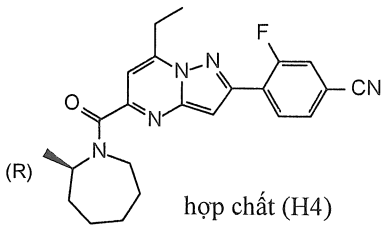
Hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



hợp chất (H2)



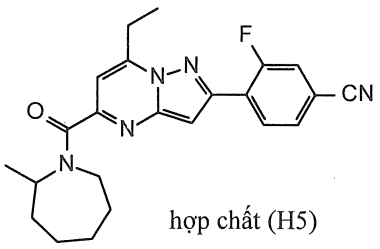
hợp chất (H3)



hợp chất (H4)

Hợp chất (H) từ amino qua diazoni:

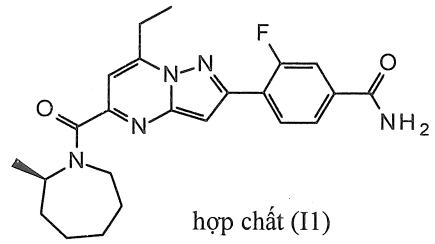
Hợp chất (H5): Natri nitrit (0,12 g, 1,74 mmol) trong nước (4 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch huyền phù của hợp chất trung gian (G45) (0,54 g, 1,4 mmol), HCl cc (1,7 mL) trong nước (3,4 mL) và CH_3CN (6,5 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 1h cho đến khi hòa tan chất rắn sau đó dung dịch nước Na_2CO_3 được bổ sung đến khi độ pH 6-7. Đồng thời, dung dịch $CuSO_4,5H_2O$ (0,45 g, 1,8 mmol) trong nước (2 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch KCN (0,45 g, 6,9 mmol) trong nước (3 mL) ở 0°C. Toluen (6 mL) sau đó được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 60°C trong 1 giờ. Dung dịch muối diazoni được bổ sung từng giọt hơn 15min vào hỗn hợp đồng xyanua này ở 60°C. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70°C trong 1,5h, được phép làm nguội đến RT, được phân chia giữa EtOAc và nước và lớp nước được chiết bằng EtOAc (x3). Phần chiết hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Chất rắn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, DCM/EtOAc (5/1)). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 0,28 g hợp chất (H5).



hợp chất (H5)

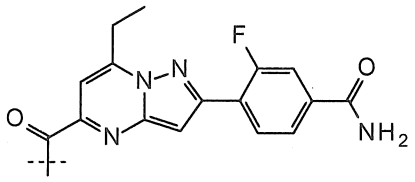
Hợp chất (I1): TBTU (0,05 g, 0,33 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất trung gian (E2) (0,1 g, 0,3 mmol), (2R)-2-metylazepan hydroclorua CAS ([331994-00-4], 0,045 g, 0,3 mmol) và DIEA (0,15 mL, 0,9 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước.

Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, DCM). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 76 mg (61%) hợp chất (I1).

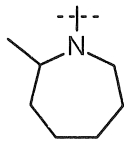
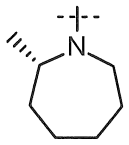
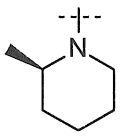
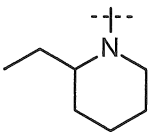
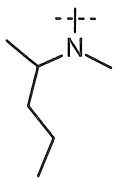
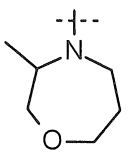
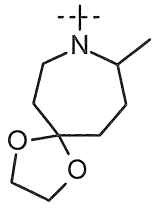
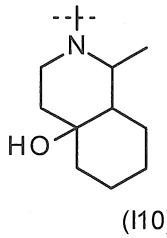
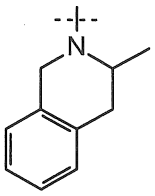
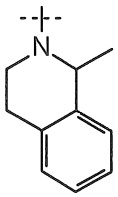
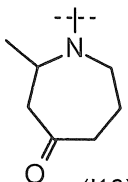
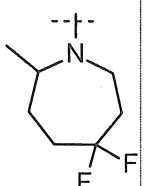
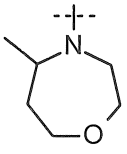
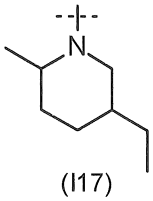
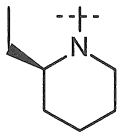
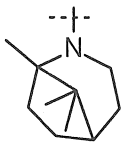
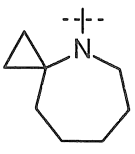
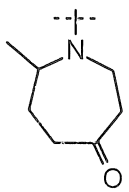


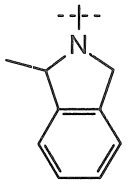
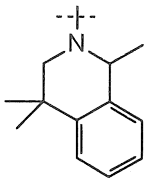
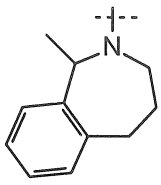
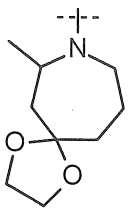
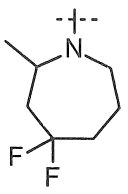
hợp chất (I1)

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

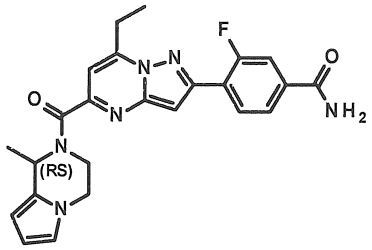
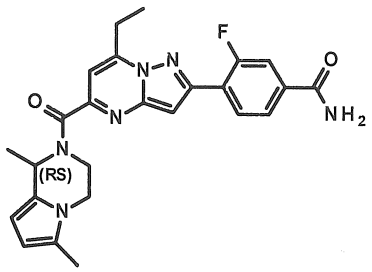
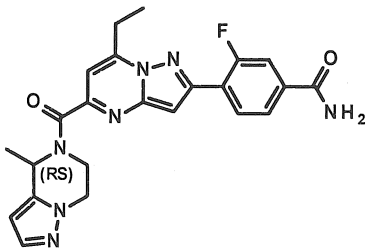
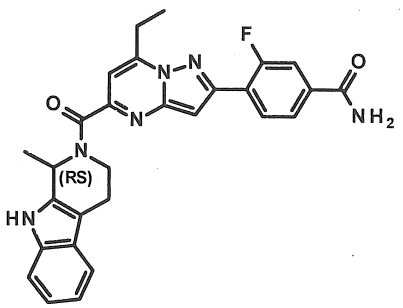


hợp chất (I)

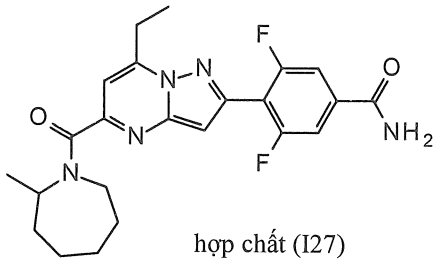
 (I2)	 (I3)	 (I4)	 (I5)	 (I6)	 (I7)
 (I9)	 (I10)	 (I11)	 (I12)	 (I13)	 (I14)
 (I16)	 (I17)	 (I19)	 (I20)	 (I21)	 (I22)

				
(I23)	(I24)	(I26)	(I33)	(I34)

Các hợp chất sau được điều chế theo hợp chất (I1) :

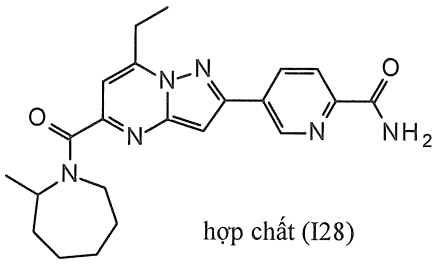
	
hợp chất (I35)	hợp chất (I36)
	
hợp chất (I37)	hợp chất (I38)

Hợp chất (I27): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G57) (120 mg, 0,28 mmol) trong TFA/H_2SO_4 (2,5 mL, 4/1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 116 mg (93%) hợp chất (I27).



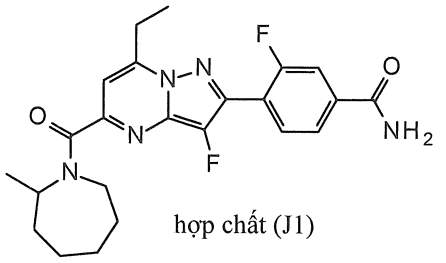
hợp chất (I27)

Hợp chất (I28) cũng được điều chế theo quy trình nêu trên.



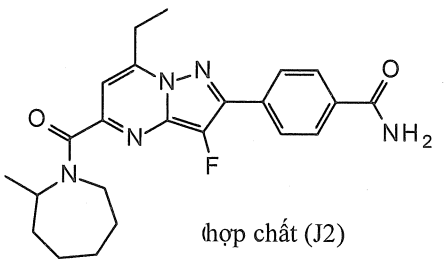
hợp chất (I28)

Hợp chất (J1): Hợp chất (I) (0,2 g, 0,47 mmol) và $NaHCO_3$ (0,04 g, 4,8mmol) trạng thái huyền phù in CH_3CN (5 mL) và được làm nóng ở 60°C. Dung dịch chất Selectfluor® (0,334 g, 0,94 mmol) trong CH_3CN (3 mL) được bổ sung từng giọt trong 1,5h vào hỗn hợp trước. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ đó thêm nhiều giờ và được làm nguội đến RT. Dung dịch được pha loãng bằng EtOAc và được rửa bằng nước. Lớp hữu cơ được tách ra, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 29 mg hợp chất (J1).



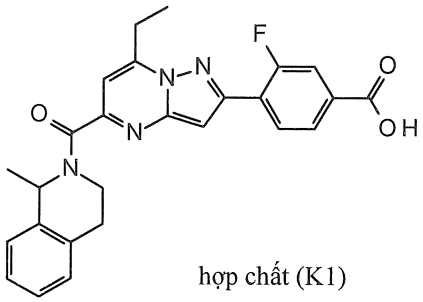
hợp chất (J1)

Hợp chất (J2) cũng được điều chế theo quy trình nêu trên.



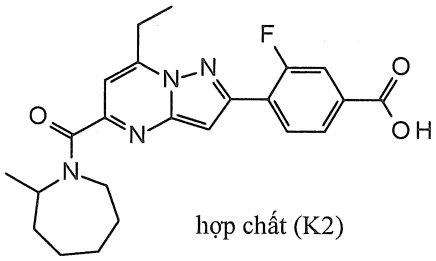
hợp chất (J2)

Hợp chất (K1): Hỗn hợp của hợp chất (I) (100 mg, 0,22 mmol) trong HCl cc (1 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và dung dịch huyền phù thu được được lọc. Chất kết tủa được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 40 mg (40%) hợp chất (K1).



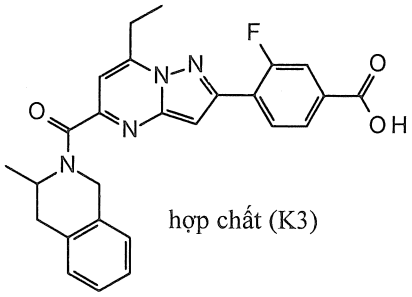
hợp chất (K1)

Hợp chất (K2): Hỗn hợp của hợp chất (I) (200 mg, 0,47 mmol) trong HCl cc (2 mL) được làm nóng đến độ hồi lưu trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và dung dịch huyền phù thu được được lọc. Chất kết tủa được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 160 mg (80%) hợp chất (K2).

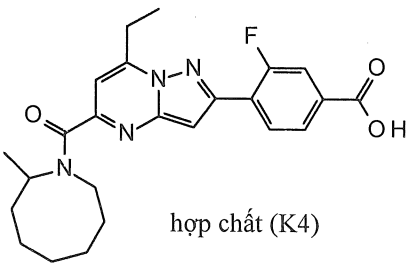


hợp chất (K2)

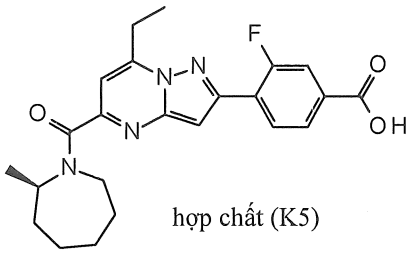
Các hợp chất (K3) đến (K9) được điều chế theo quy trình nêu trên:



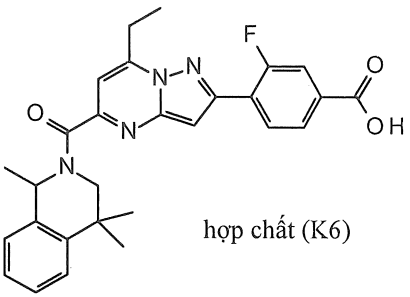
hợp chất (K3)



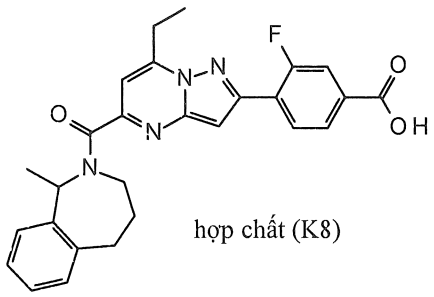
hợp chất (K4)



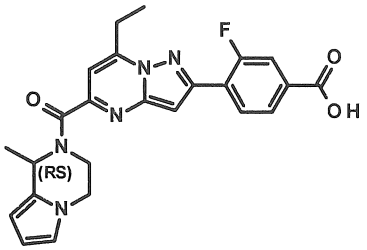
hợp chất (K5)



hợp chất (K6)

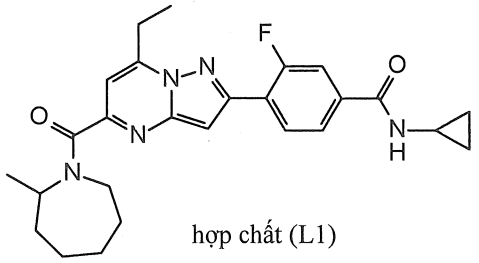


hợp chất (K8)



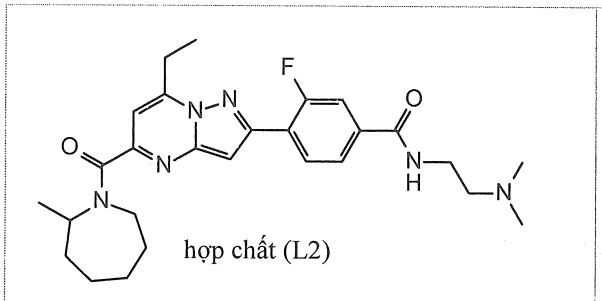
hợp chất (K9)

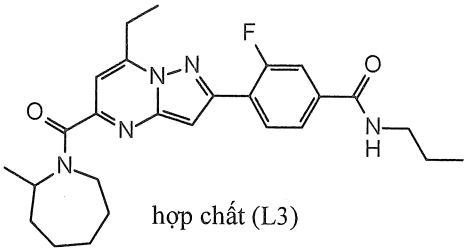
Hợp chất (L1): Hợp chất (K2) (90 mg, 0,21 mmol), TBTU (0,31 mmol), DIEA (0,1 mL) và xyclopropylamin (0,26 mmol) được hòa tan trong DCM. Phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được (78%) hợp chất (L1).

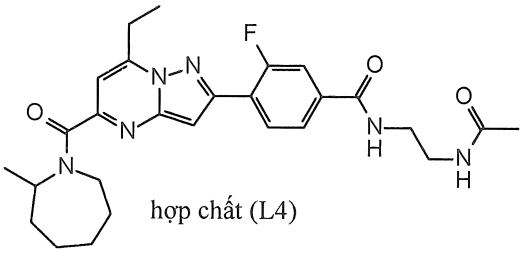


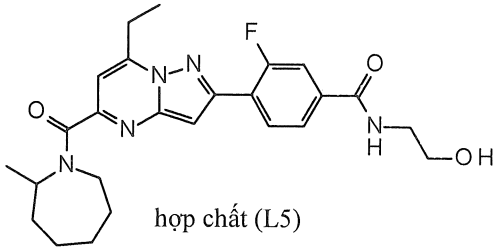
hợp chất (L1)

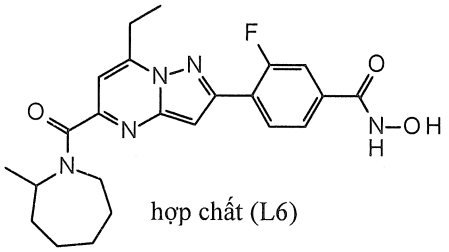
Các hợp chất (L2) đến (L9) được điều chế theo quy trình nêu trên.

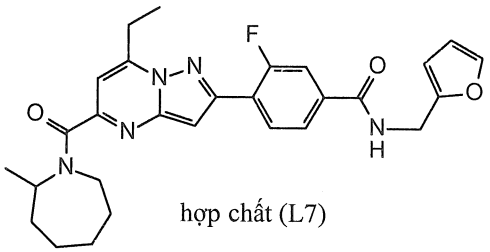

hợp chất (L2)

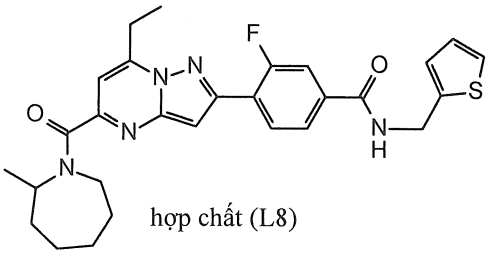

hợp chất (L3)

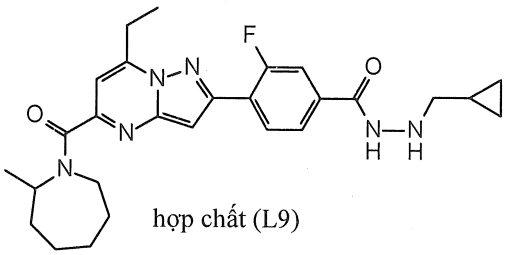

hợp chất (L4)


hợp chất (L5)

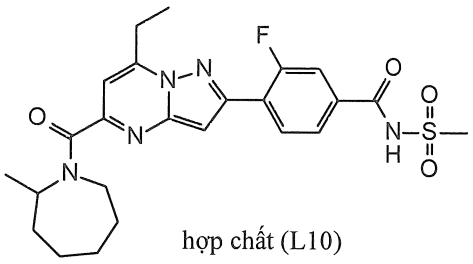

hợp chất (L6)


hợp chất (L7)


hợp chất (L8)

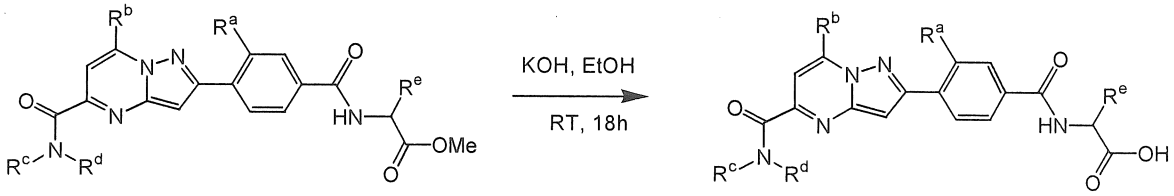

hợp chất (L9)

Hợp chất (L10): Hợp chất (K2) (0,1 g, 0,24 mmol), TBTU (0,1 g, 0,31 mmol), DIEA (0,12 mL), metansulfonamit (0,03 g, 0,32 mmol) và DMAP (0,1 g, 0,82 mmol) được hòa tan trong DCM. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột để thu được 0,65 g hợp chất (L10).

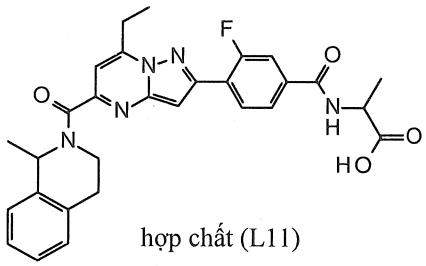


hợp chất (L10)

Sơ đồ phản ứng :



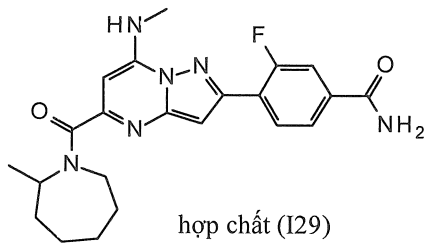
Hợp chất (L11): KOH (26 mg, 0,4 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G59) (100 mg, 0,19 mmol) trong EtOH. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước và được axit hóa bằng HCl to pH 3. Chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 56 mg (56%) hợp chất (L11).



hợp chất (L11)

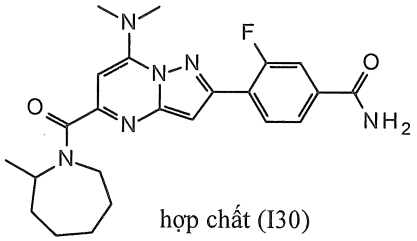
Hợp chất (I) từ xyano (H) bằng thủy phân axit

Hợp chất (I29): Dung dịch của hợp chất (H1) (0,150 g, 0,37 mmol) trong hỗn hợp của TFA/H_2SO_4 (4/1) (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Hỗn hợp được rót vào nước và chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 80 mg (51%) hợp chất (I29).

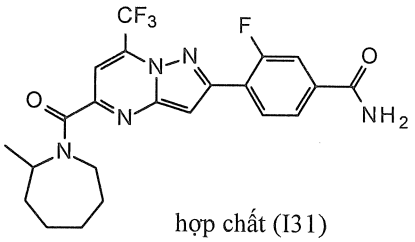


hợp chất (I29)

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



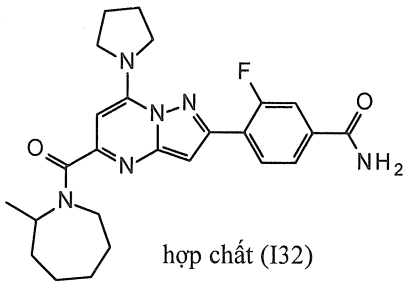
hợp chất (I30)



hợp chất (I31)

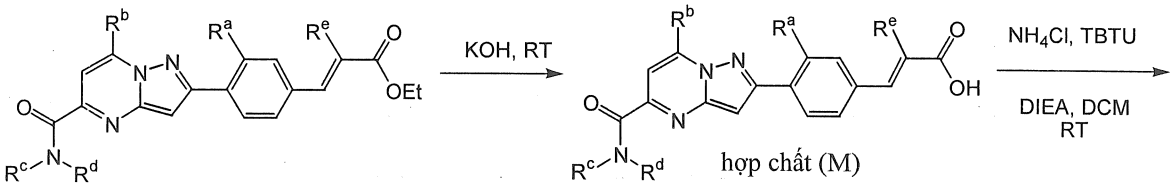
Hợp chất (I) từ xyano (H) bằng thủy phân bazơ

Hợp chất (I32): Hợp chất (H3) (0,1 g, 0,23 mmol) được hòa tan trong MeOH, hydro peroxide 35% (0,025 mL, 0,025 mmol) và NaOH (5%, 0,1 mL) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 40°C trong 4 giờ. Nước được bổ sung và chất kết tủa được lọc kỹ để thu được 55 mg (50%) hợp chất (I32).

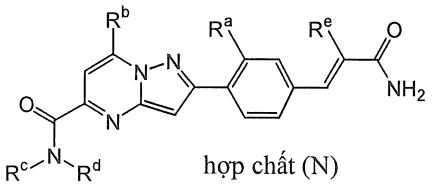


hợp chất (I32)

Hợp chất (M) và (N)



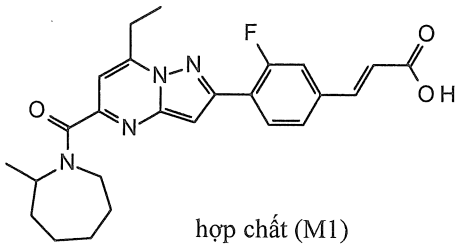
hợp chất (M)



hợp chất (N)

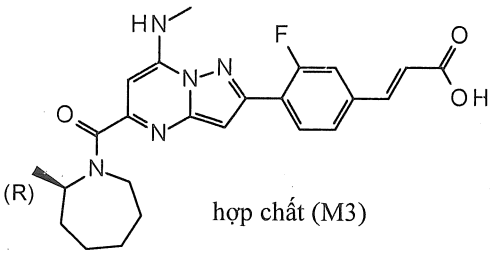
Hợp chất (M1): KOH (40 mg, 7,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch đã khuấy hợp chất trung gian (G31) (170 mg, 3,6 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi và phần cặn được rót vào nước và được chiết bằng ete. Lớp hữu cơ được tách và nước one was

được axit hóa bằng HCl cc (0,1 mL) đến pH 3. Chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 150 mg (94%) hợp chất (M1).

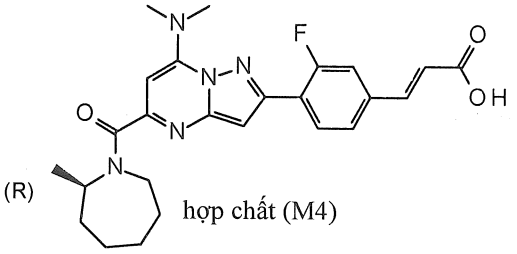


hợp chất (M1)

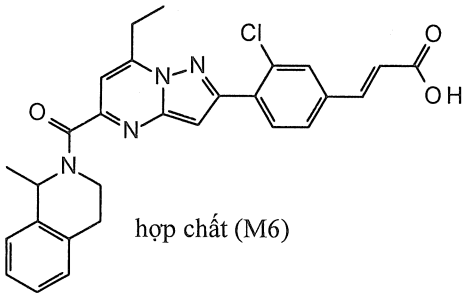
Các hợp chất (M2) đến (M13) được điều chế theo quy trình nêu trên.



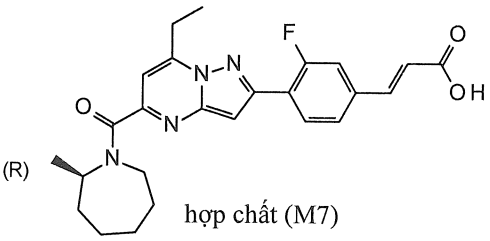
hợp chất (M3)



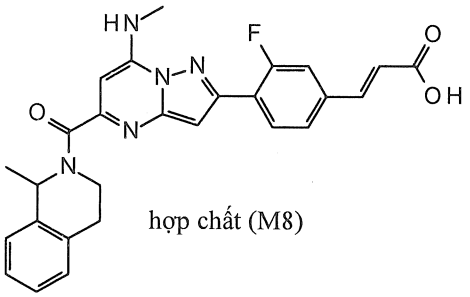
hợp chất (M4)



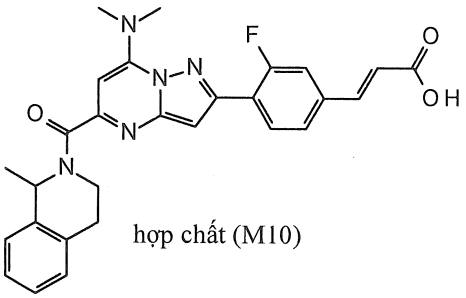
hợp chất (M6)



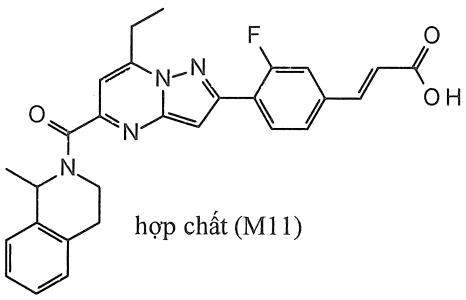
hợp chất (M7)



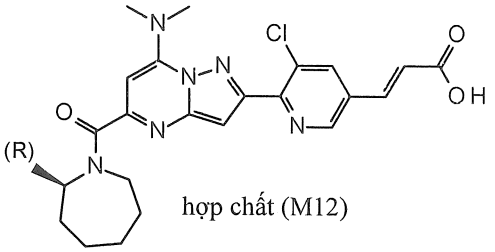
hợp chất (M8)



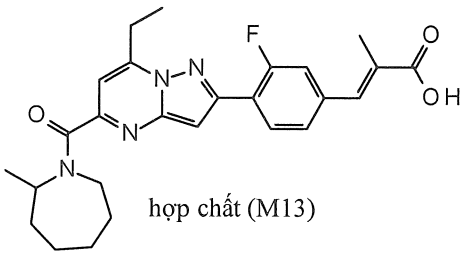
hợp chất (M10)



hợp chất (M11)

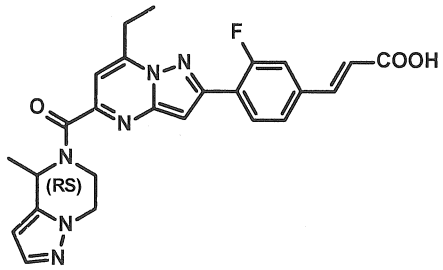


hợp chất (M12)

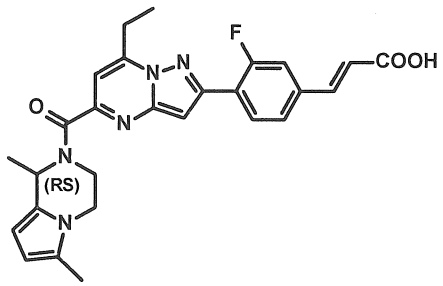


hợp chất (M13)

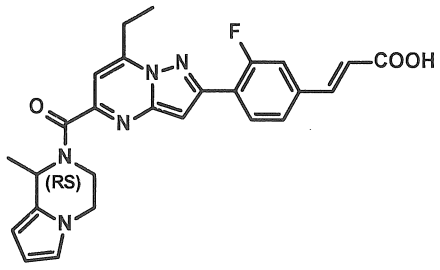
Các hợp chất sau được điều chế theo hợp chất (M1):



hợp chất (M41)

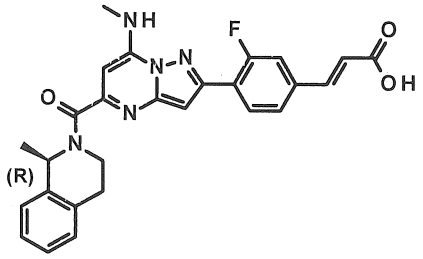


hợp chất (M42)



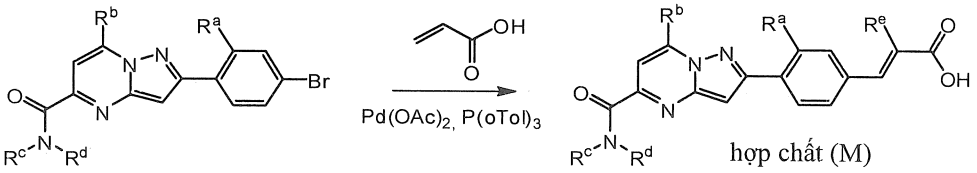
hợp chất (M43)

Hợp chất (M14): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G61) (0,35 g, 0,68 mmol) và $LiOH{\cdot}H_2O$ (57,2 mg, 1,36 mmol) trong THF (2 mL), MeOH (2 mL) và H_2O (0,1 mL) được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống RT, dung môi được làm bay hơi, phần cặn được hấp thụ vào một vài H_2O và HCl (3M trong H_2O)(0,45 mL, 1,36 mmol) được bổ sung. Lớp nước được tách được chiết bằng CH_2Cl_2 và MeOH (50/50), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm cho bay hơi cho đến khô, kết tinh từ EtOH, được lọc và được làm khô để cho 220 mg phần cặn mà được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ 98/2 đến 95/5 CH_2Cl_2/MeOH). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để cho 170 mg hợp chất trung gian mà kết tinh trong EtOH, được lọc và được làm khô dưới chân không (50°C). Hợp chất này và lớp cái được tinh chế qua SFC achiral (Pha tĩnh: XYANO® 6µm 150x21,2mm, Pha động: 70% CO_2, 30% EtOH(0,3% $iPrNH_2$). Các phần tốt được thu gom và dung môi được cho bay hơi để cho 150 mg sản phẩm thô mà kết tinh trong Et_2O, được lọc và được làm khô dưới chân không (50°C) để cho hợp chất trung gian mà được rửa bằng DCM và 1 mL HCl 1N, được lọc trên hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước, được làm cho bay hơi cho đến khô, được hấp thụ trong Et_2O, được lọc và được làm khô dưới chân không để cho 78 mg (24%) hợp chất (M14).



hợp chất (M14)

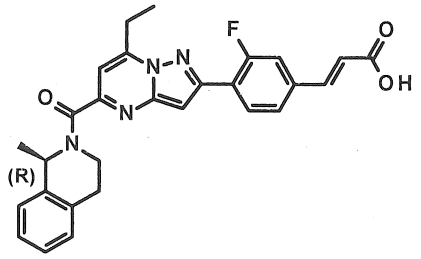
Sơ đồ phản ứng :



hợp chất (M)

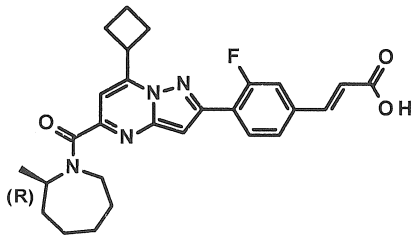
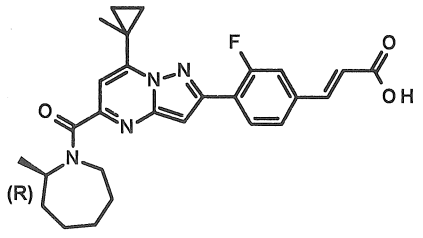
Hợp chất (M15) : Dung dịch của hợp chất trung gian (G62) (0,73 g, 1,48 mmol) trong CH_3CN (8 mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 min. Axit acrylic (0,2 mL, 2,96

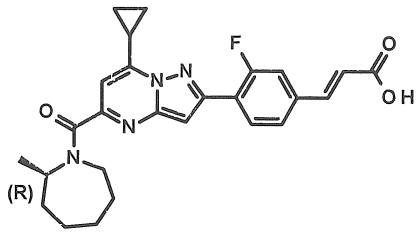
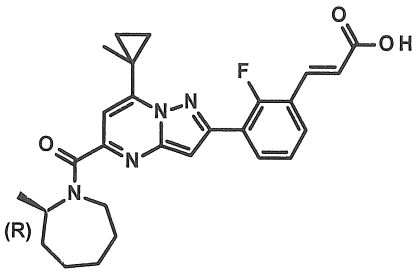
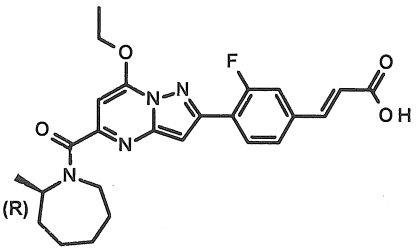
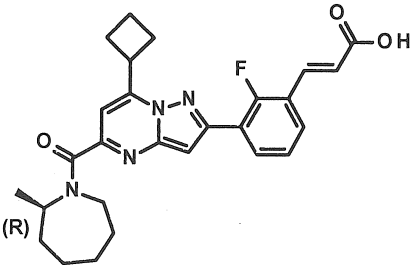
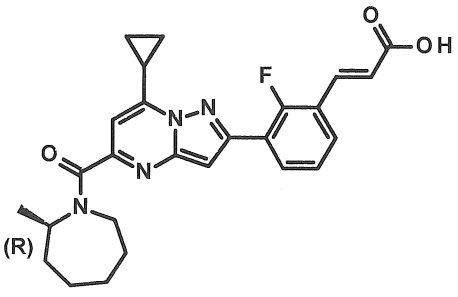
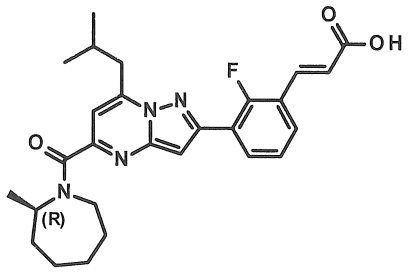
mmol), $Pd(OAc)_2$ (0,033 g, 0,15 mmol), tri-o-tolylphosphin (0,067 g, 0,22 mmol) và Et_3N (0,42 mL, 2,96 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage®initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 20 min. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng ngắn Celite®, được rửa bằng DCM, nước và HCl (3M trong H_2O) được bổ sung vào phần lọc, lớp hữu cơ được tách (hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước) và được làm bay hơi để cho 980 mg phần cặn. Quá trình tinh chế phần cặn được thực hiện bằng sắc ký nhanh (silica gel, DCM/MeOH 97/3). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để cho 610 mg hợp chất tốt. Hợp chất này được kết tinh trong CH_3CN, được lọc và được làm khô dưới chân không (50°C) để cho 352 mg (49%) (M15).

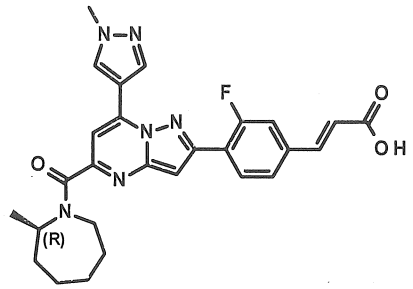
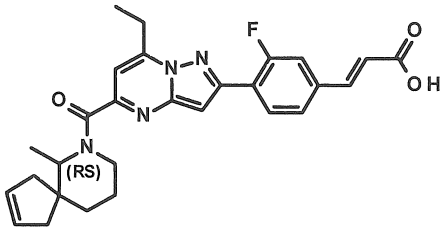
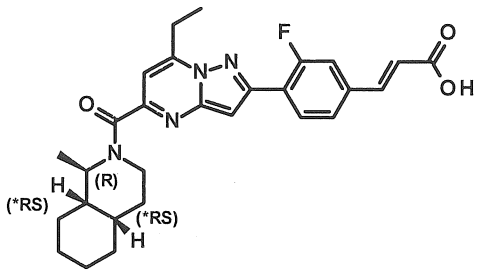
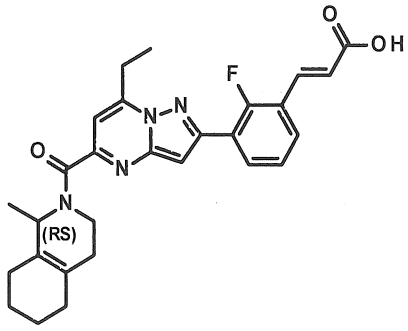


hợp chất (M15)

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên.

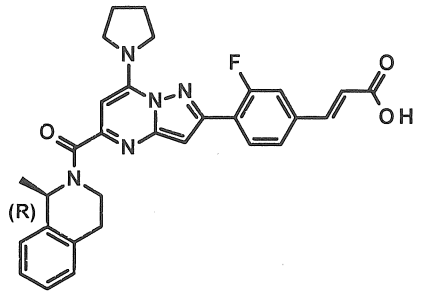
	hợp chất (M19)
	hợp chất (M20)

	hợp chất (M21)
	hợp chất (M22)
	hợp chất (M24)
	hợp chất (M23)
	hợp chất (M28)
	hợp chất (M29)

	hợp chất (M30)
	hợp chất (M35)
	hợp chất (M50)
	hợp chất (M51)

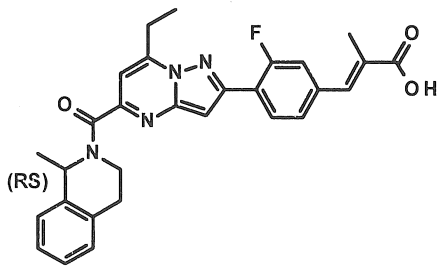
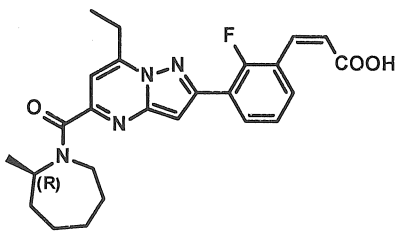
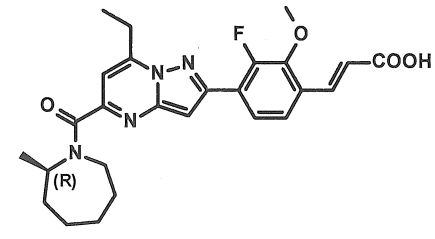
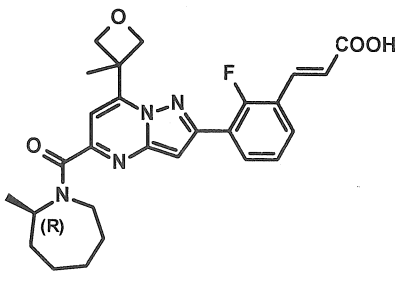
Hợp chất (M16): Dung dịch hợp chất trung gian (G63) (0,3 g, 0,56 mmol) trong CH_3CN (8 mL) được loại khí bằng nitơ trong 10 min. Axit acrylic (0,08 mL, 1,12 mmol) , $Pd(OAc)_2$ (12,60 mg, 0,056 mmol), tri-o-tolylphosphin (25,63 mg, 0,084 mmol) và Et_3N (0,16 mL, 0,72 g/mL, 1,12 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được làm nóng ở 120°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® initiator60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 60 min. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua miếng ngắn Celite®, được rửa bằng DCM, nước và HCl 3N được bổ sung vào phần lọc, lớp hữu cơ được tách (hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước) và được làm bay hơi. Quá trình tinh chế phần

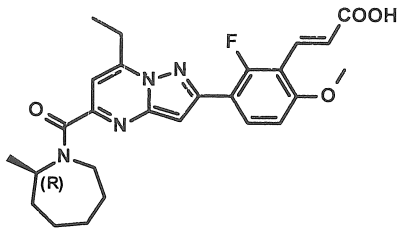
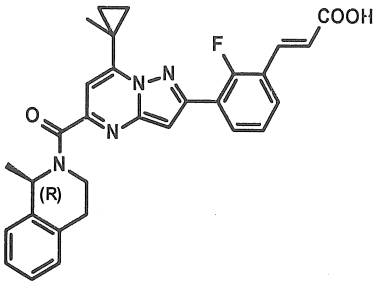
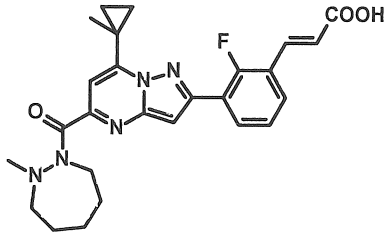
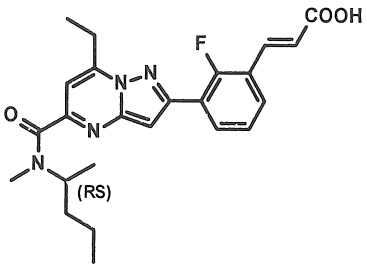
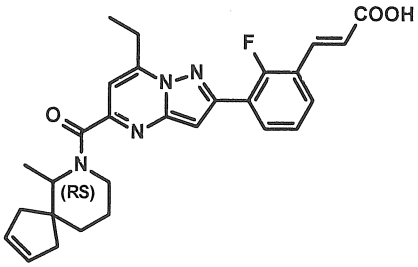
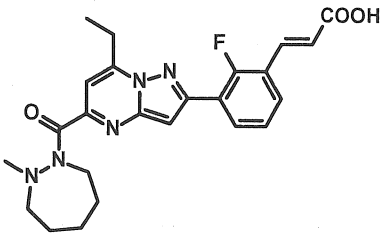
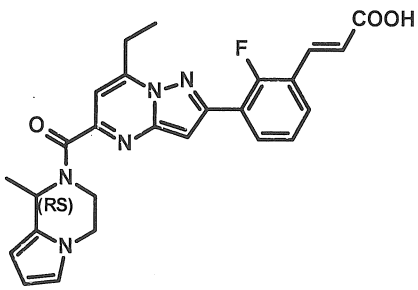
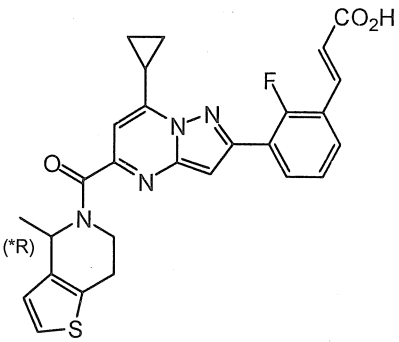
cặn được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (Grace Resolve® 24 g, 15-40µm, DCM/MeOH 97/3). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô. Hợp chất thô được hấp thụ vào DIPE, được lọc và được làm khô dưới chân không (50°C) để cho 46 mg (16%) hợp chất (M16).

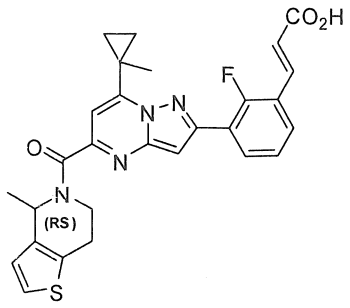
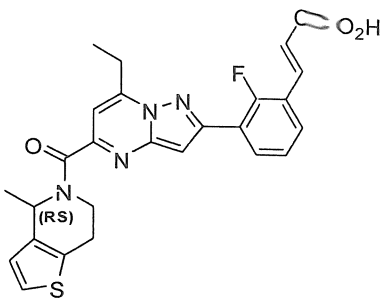


hợp chất (M16)

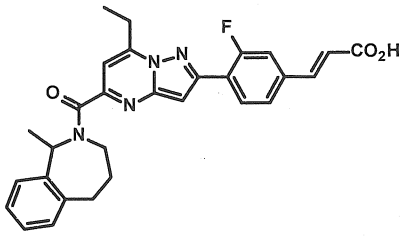
Hợp chất (M17): Dung dịch của hợp chất trung gian (G73) (0,19 g, 0,36 mmol) và $LiOH{\cdot}H_2O$ (0,030 g, 0,722 mmol) trong THF (4 mL) và nước (0,4 mL) được làm nóng ở 60°C trong 8 giờ. Hỗn hợp được làm nguội xuống RT, chất kết tủa (lithium carboxylat) được lọc kỹ, được rửa bằng THF, được hấp thụ vào nước, HCl (3M trong H_2O) (0,241 mL, 0,722 mmol) được bổ sung và chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng nước và được làm khô (60°C, chân không) để thu được 0,066g (37%) hợp chất (M17).

	
hợp chất (M17)	hợp chất (M31)
	
hợp chất (M32)	hợp chất (M33)

	
hợp chất (M34)	hợp chất (M36)
	
hợp chất (M37)	hợp chất (M38)
	
hợp chất (M39)	hợp chất (M40)
	
hợp chất (M45)	hợp chất (M46)

	
hợp chất (M47)	hợp chất (M48)

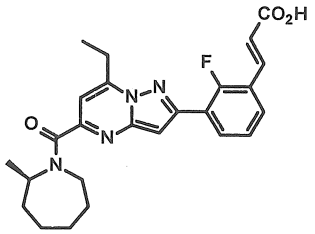
Hợp chất (M18): H_2SO_4 (0,060 mL; 1,12 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G82) (220 mg; 0,397 mmol) trong DCM (4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm (kết tủa xuất hiện). Dung dịch huyền phù được phân bố giữa DCM và nước. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng DCM (một lần). Lớp hữu cơ được lọc để thu được chất rắn màu vàng và phần lọc được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô trong chân không. Chất rắn và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/MeOH/AcOH 100:0:0 đến 90:10:1). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được loại bỏ để thu được dầu không màu, mà được tạo đồng sôi với toluen (hai lần). Phần cặn được hấp thụ vào CH_3CN, chất rắn được lọc và được làm khô in chân không để thu được 52 mg (26%) hợp chất (M18) dưới dạng chất rắn màu trắng.



hợp chất (M18)

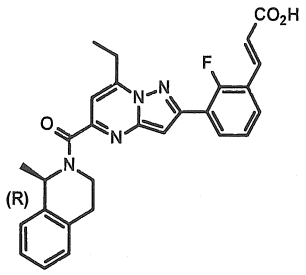
Hợp chất (M25): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G81) (223 mg; 0,466 mmol) và $LiOH{\cdot}H_2O$ (29 mg; 0,70 mmol) trong THF (2,5 mL) và H_2O (1,3 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 64 giờ. HCl 3M trong CPME (0,1 mL; 0,3 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/MeOH/AcOH 100/0/0,1 đến 95/5/0,5) để thu được gôm

mà được hấp thụ bằng CH_3CN. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô để cho 148 mg (71%) hợp chất (M25) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.



hợp chất (M25)

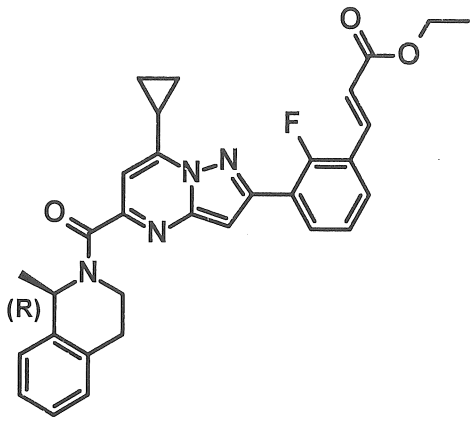
Hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:



hợp chất (M26)

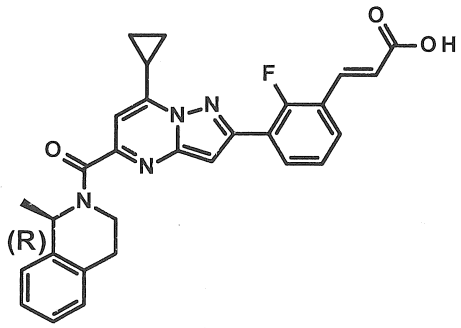
Hợp chất (M27)

a) Hợp chất trung gian (G318): Trong ống Schlenk, dung dịch hợp chất trung gian (G152) (1,46 g; 1,98 mmol; 62%), hợp chất trung gian (R4) (0,65 g; 2,37 mmol) và K_3PO_4 (1,26 g; 5,93 mmol) trong 1,4-dioxan (30 mL) và nước (5 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (0,13 g; 0,2 mmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C trong 2 h. EtOAc và nước được bổ sung. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối (hai lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được dầu màu nâu. Dầu này được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 50 g Grace Resolv®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan 90% / EtOAc 10% đến heptan 50% / EtOAc 50%) để thu được 943 mg (86%) hợp chất trung gian (G318) dưới dạng gôm màu nâu nhạt.



hợp chất trung gian (G318)

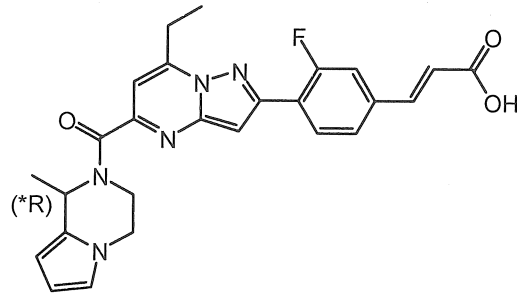
b) Hợp chất (M27): $LiOH.H_2O$ (0,22 g; 5,14 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G314) (0,94 g; 1,71 mmol) trong nước (7 mL) và THF (19 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Nước muối, dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước/nước muối 1/1, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được gôm màu vàng mà được nghiền trong CH_3CN, được lọc và được làm khô trên hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 0,77 g (90%) hợp chất (M27) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.



hợp chất (M27)

Hợp chất (M44): Quá trình tách hợp chất (M43) (1,755 g) được tiến hành qua SFC không đối xứng (Pha tĩnh: ChiralpakAD-H® 5µm 250*30mm, Pha động: 45% CO_2, 55% MeOH). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để cho 0,88 g chất đồng phân đối ảnh thứ nhất (*R) dưới dạng muối $iPrNH_2$ và 0,948 g chất đồng phân đối ảnh thứ hai (*S) dưới dạng muối $iPrNH_2$. Quá trình tinh chế phần thứ nhất được tiến hành qua LC điều chế (Pha tĩnh: bất quy tắc 15-40µm 50g Merck®, Pha động:

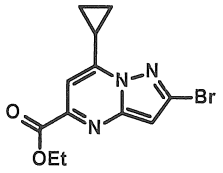
Gradien từ 95% DCM, 5% MeOH đến 0,1% H_2O, 90% DCM, 10% MeOH) để thu được 0,73 g (42%). Phần cặn được hòa tan trong EtOH nóng, quá trình kết tinh xuất hiện khi ở rt, chất rắn được lọc kỹ và được làm khô (60°C, chân không) để thu được 0,558 g (32%) hợp chất (M44).



hợp chất (M44)

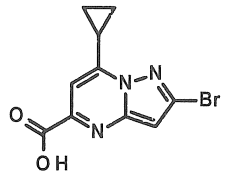
Hợp chất (M46)

a) Hợp chất trung gian (D55): Hỗn hợp của axit 2-Butenoic, 4-cyclopropyl-2-hydroxy-4-oxo-, etyl este (11,4 g, 61,89 mmol) và 5-brom-1H-pyrazol-3-amin (12,19 g, 47,61 mmol) trong EtOH (90 mL) được khuấy đến độ hồi lưu trong 2h. Hỗn hợp được làm nguội đến 5°C và chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng EtOH lạnh và được làm khô. Quá trình tinh chế được tiến hành qua LC điều chế (Pha tĩnh: SiOH bất quy tắc 40µm 200g, Pha động: 100% DCM). Các phần tốt được thu gom và dung môi được cho bay hơi để cho 9,4 g (49%) hợp chất trung gian (D55).



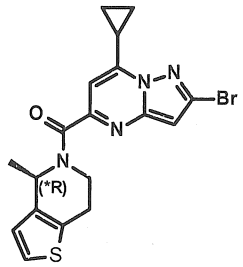
hợp chất trung gian (D55)

b) Hợp chất trung gian (E56): KOH (10,4 g; 16 mmol) được hòa tan trong EtOH (340 mL) sau đó hợp chất trung gian (E56) (15,5 g; 52,3 mmol) được bổ sung từng phần và dung dịch huyền phù được khuấy đến độ hồi lưu trong 4 h. Hỗn hợp được làm nguội, chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng EtOH lạnh sau đó Et_2O và được làm khô dưới chân không để thu được 16,5 g (98%) hợp chất trung gian (E56) dưới dạng chất rắn màu trắng.



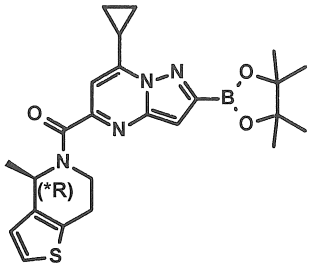
hợp chất trung gian (E56)

c) Hợp chất trung gian (G257): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E56) (2 g; 6,25 mmol), hợp chất trung gian (F22) (1,15 g; 7,50 mmol), HATU (4,6 g; 12,1 mmol) và DIEA (4,3 mL; 25,0 mmol) trong DMF (36 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 h. Dung dịch sat. aq. của $NaHCO_3$, nước muối và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết hai lần bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối (4 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 50 g Grace Resolv®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan 90%, EtOAc 10% đến Heptan 50%, EtOAc 50%) để thu được 2,9 g hợp chất trung gian (G257) dưới dạng gôm màu vàng.



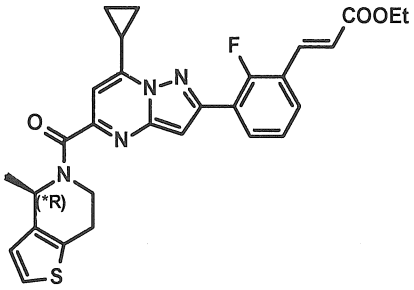
hợp chất trung gian (G257)

d) Hợp chất trung gian (G267): Dưới N_2, trong ống bịt kín, bispin (2,2 g; 8,66 mmol) và KOAc (1,13 g; 11,6 mmol) được bổ sung vào dung dịch hợp chất trung gian (G 257) (2,41 g; 5,78 mmol) trong 1, 4-dioxan (27 mL). Dung dịch được thổi bằng nitơ và được nạp bằng $PdCl_2$(dppf) (473 mg; 0,58 mmol). Dung dịch thu được lại được thổi bằng nitơ và được khuấy ở 100°C trong 5 h. EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối (hai lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được cô để thu được 5,14 g hợp chất trung gian (G267).



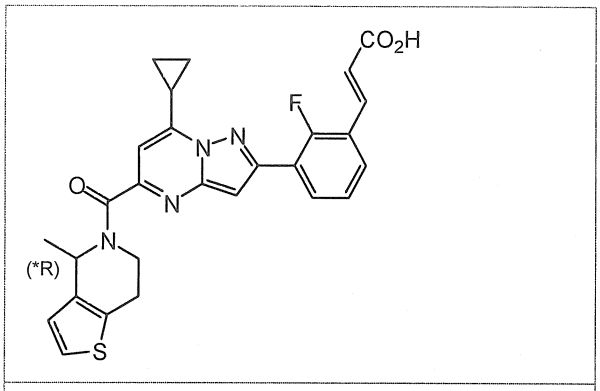
hợp chất trung gian (G267)

e) Hợp chất trung gian (G276): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (R4) (0,200 g, 0,72 mmol), hợp chất trung gian (G267) (0,52 g, 0,80 mmol ở độ tinh khiết 72% khối lượng), K_3PO_4 (0,47 g, 2,2 mmol) và $PdCl_2$(dtbpf) (0,048 g, 0,07 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H_2O (1 mL) được khuấy ở 90°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 30 mL DCM, được rửa lần lượt bằng 15 mL nước và 15 mL nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng silica gel (dung môi rửa giải: DCM/EtOAc 100/0 đến 90/10) để thu được 0,36 g (91%) hợp chất trung gian (G276) dưới dạng chất rắn màu nâu.



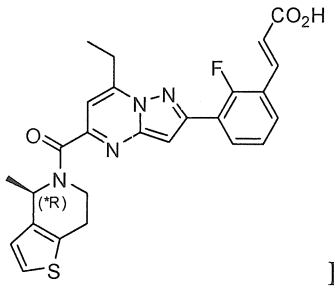
hợp chất trung gian (G276)

f) Hợp chất (M46) : $LiOH{\cdot}H_2O$ (80 mg; 1,90 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G276) (337 mg; 0,64 mmol) trong H_2O (1,9 mL) và THF (5,7 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Sau đó HCl 3M (0,8 mL; 2,4 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô để thu được phần cặn màu be được hấp thụ vào nước và EtOAc. Dung dịch nước $KHSO_4$ 10% được bổ sung và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được chất rắn màu be. Chất rắn này được nghiền trong MeOH, được lọc và được làm khô bằng hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 168 mg (53%) hợp chất (M46) dưới dạng chất rắn màu trắng.



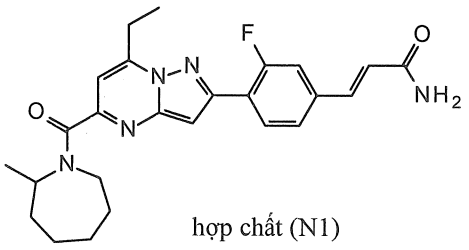
hợp chất (M46)

Hợp chất (M49): hợp chất (M48) được tinh chế bằng SFC không đối xứng (Pha tĩnh: ChiralpakAS-H® 5µm 250*20mm, Pha động: 60% CO_2, 40% MeOH) để thu được 101 mg đồng phân không đối quang thứ nhất (Hợp chất (M49)) dưới dạng chất rắn màu trắng và 103 mg đồng phân không đối quang thứ hai dưới dạng chất rắn màu trắng.



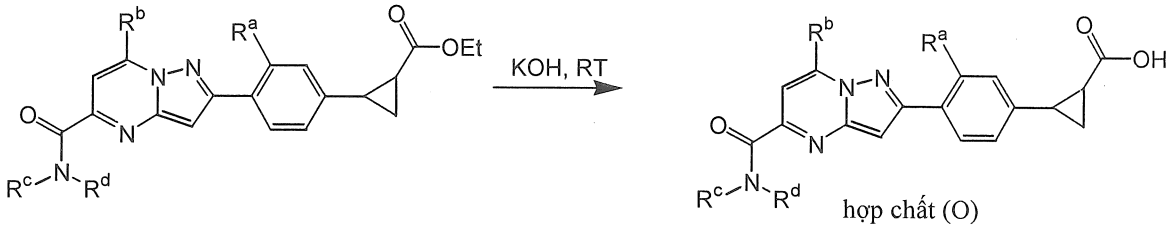
Hợp chất (M49)

Hợp chất (N1): TBTU (75 mg, 1,0 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất (M1) (100 mg, 0,2 mmol), NH_4Cl (50 mg, 1,0 mmol) và DIEA (0,2 mL, 1,0 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, sau đó lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng tái kết tinh từ EtOAc, được rửa bằng hexan và được làm khô để thu được 22 mg (22%) hợp chất (N1).



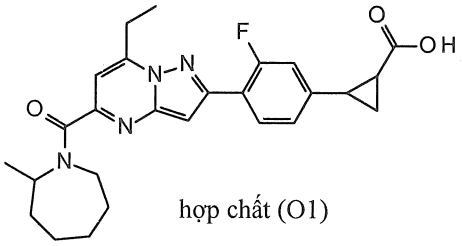
hợp chất (N1)

Hợp chất (O)



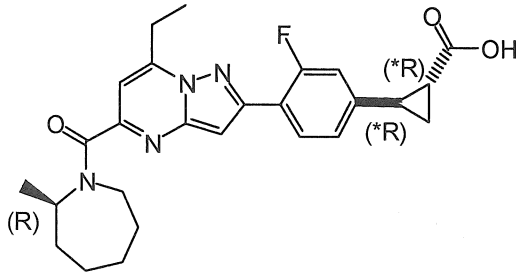
hợp chất (O)

Hợp chất sau được điều chế theo quy trình đã mô tả trước.



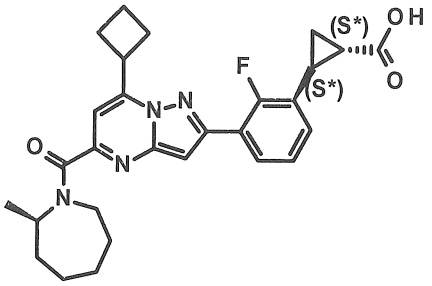
hợp chất (O1)

Hợp chất (O2): $LiOH{\cdot}H_2O$ (21 mg; 0,498 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G80) (72 mg; 0,146 mmol) trong THF (1 mL) và nước (360 µL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60°C trong 4 h 30 sau đó được làm nguội xuống. Sau đó HCl 3M trong CPME (195 µL; 0,585 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silca gel, từ DCM/(EtOH/AcOH 10%) 100/0 đến 90/10) để thu được 50 mg chất rắn mà được đồng bay hơi (3x) bằng hỗn hợp của DCM/EtOH/CH_3CN sau đó được làm khô dưới chân không cao ở 50°C trong 16 giờ để thu được 42 mg (62%) hợp chất (O2) dưới dạng chất rắn màu be.

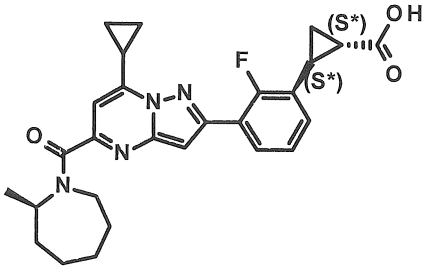


hợp chất (O2)

Hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

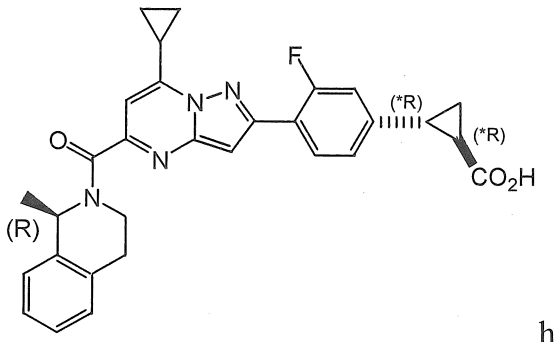


hợp chất (O3)



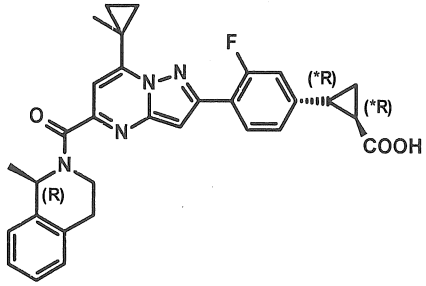
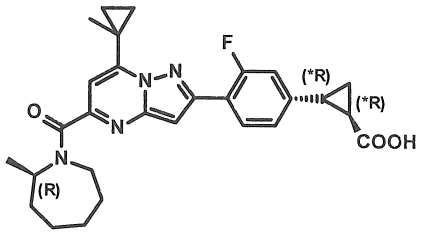
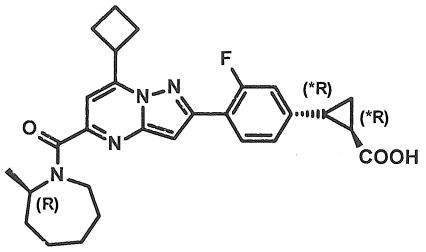
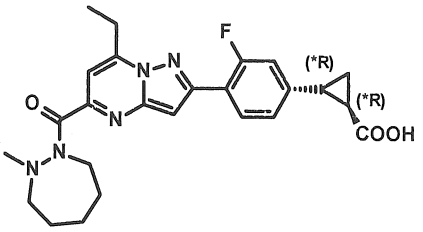
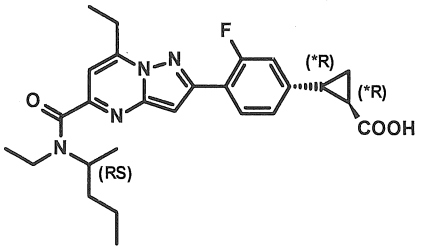
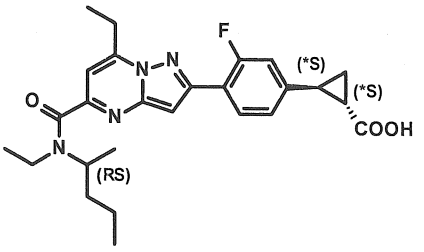
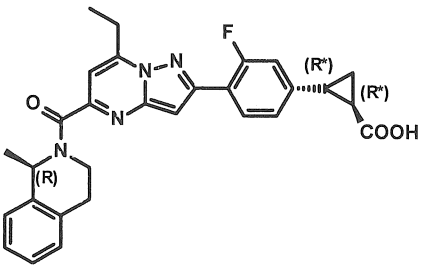
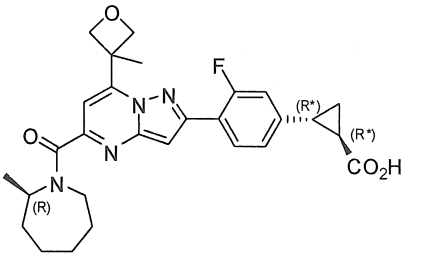
hợp chất (O4)

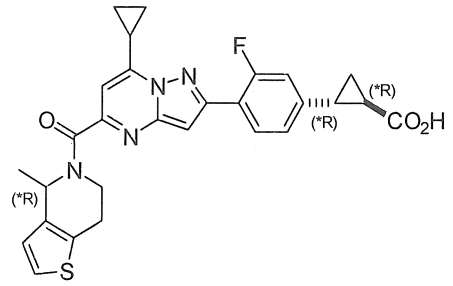
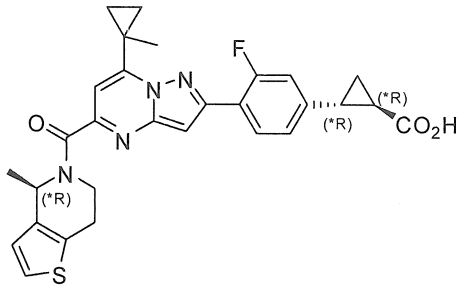
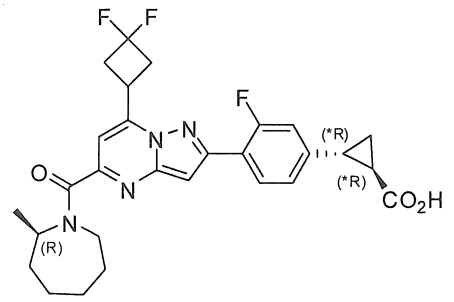
Hợp chất (O5): Trong ống Schlenk, NaOH (104 mg; 2,60 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G153) (842 mg; 1,30 mmol) trong EtOH (18 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 3 h. Dung dịch $KHSO_4$ 10% được bổ sung và hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 30 g Grace® Resolv, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ DCM 100%, đến DCM 95%, MeOH 5%, sau đó DCM 90%, MeOH/AcOH (90:10) 10%) để thu được 650 mg chất rắn. Chất rắn được nghiền trong MeOH, được lọc kỹ và được làm khô trên hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 322 mg mẻ thứ nhất của hợp chất (O5) dưới dạng chất rắn màu be. Nước cái được làm bay hơi trong chân không và phần cặn được nghiền trong MeOH, được lọc và được làm khô trên hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 120 mg hợp chất (O5) (thứ hai mẻ) dưới dạng chất rắn màu be. (Toàn cầu thu được 67%).



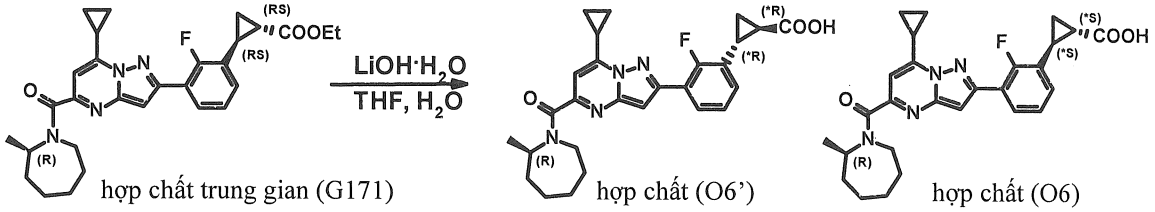
hợp chất (O5)

Các hợp chất sau được điều chế theo hợp chất (O5) :

	
hợp chất (O8)	hợp chất (O10)
	
hợp chất (O11)	hợp chất (O12)
	
hợp chất (O13)	hợp chất (O14)
	
hợp chất (O15)	hợp chất (O17)

	
hợp chất (O20)	hợp chất (O21)
	
hợp chất (O23)	

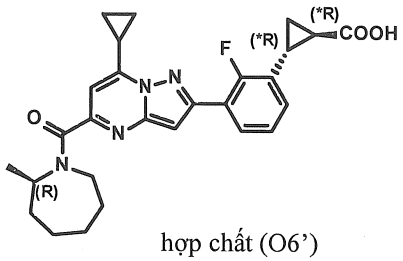
Sơ đồ phản ứng cho hợp chất (O6) :



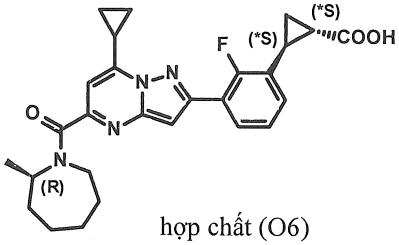
hợp chất trung gian (G171) hợp chất (O6') hợp chất (O6)

Hợp chất (O6): $LiOH·H_2O$ (46 mg; 1,09 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G171) (367 mg; 0,727 mmol) trong THF (7,3 mL) và H_2O (4 mL). Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Nước muối và dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được 388 mg hỗn hợp thô. Hỗn hợp này được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 25 g Interchim®, tải lỏng (CH_2Cl_2), gradien pha động: từ CH_2Cl_2/MeOH/AcOH 100:0:0 đến 95:5:0,5). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu không màu mà được tạo đồng sôi với toluen (hai lần) sau đó với MeCN (một lần) để thu được 254 mg dầu không màu. Dầu này được tinh chế qua SFC achiral (Pha tĩnh: Chiralpak® AD-H 5µm 250*30 mm ,

pha động: CO_2/EtOH 65:35) để thu được 144 mg xốp màu trắng (*R,*R) (đồng phân không đối quang thứ nhất) và 149 mg xốp màu trắng (*S,*S) (đồng phân không đối quang thứ hai).Đồng phân không đối quang thứ nhất được hòa tan trong MeCN và dung dịch được giãn bằng nước cất. Hỗn hợp thu được được làm đông khô để thu được 118 mg (34%) hợp chất (O6') (*R,*R) dưới dạng chất rắn màu trắng. Đồng phân không đối quang thứ hai được hòa tan trong MeCN và dung dịch được giãn bằng nước cất. Hỗn hợp thu được được làm đông khô để thu được 136 mg (39%) hợp chất (O6) (*S,*S) dưới dạng chất rắn màu trắng.

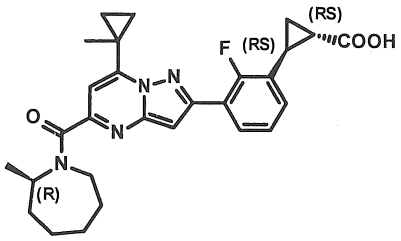


hợp chất (O6')

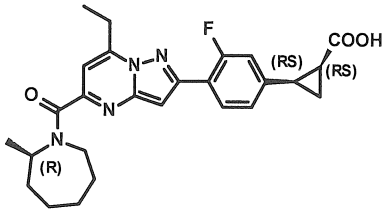


hợp chất (O6)

Các hợp chất trung gian sau đây được điều chế theo quy trình trên :



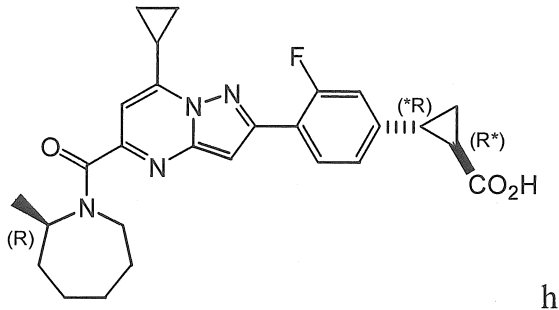
hợp chất (O9)



hợp chất (O16)

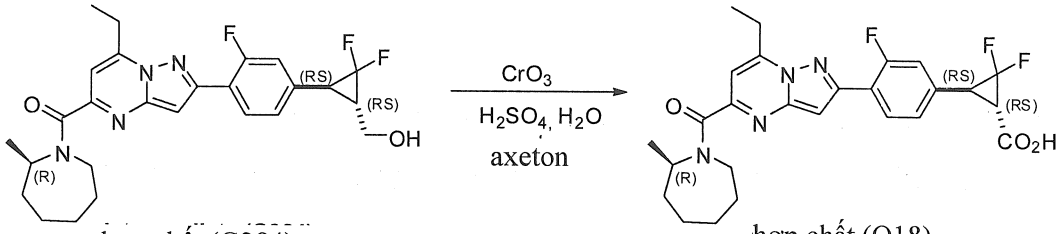
Hợp chất (O7): Trong ống bịt kín, NaOH (17,9 mg; 0,446 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G173) (183 mg; 0,298 mmol) trong iPrOH (8,6 mL) và H_2O (100 µL). Hỗn hợp được khuấy ở 85°C trong 4 giờ. Nước muối và dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được 281 mg hợp chất thô. Hợp chất này được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều 30 µm, 12 g Interchim®, tải khô (Celite®), gradien pha động: từ CH_2Cl_2/MeOH 100:0 đến 98:2). Phần chứa sản phẩm được gom lại và dung môi được

loại bỏ trong chân không để thu được 143 mg chất rắn màu vàng mà được hấp thụ vào MeCN, chất rắn được lọc kỹ và được làm khô dưới chân không cao để thu được 101 mg (71%) hợp chất (O7) dưới dạng chất rắn màu trắng.



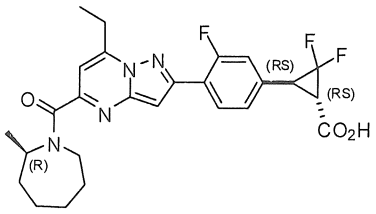
hợp chất (O7)

Sơ đồ phản ứng cho hợp chất (O18):



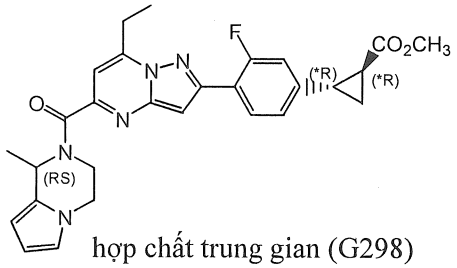
hợp chất (G284) hợp chất (O18)

Hợp chất (O18): H_2SO_4 (96%) (0,28 mL; 5,3 mmol) được bổ sung vào CrO_3 (318 mg; 3,18 mmol) sau đó H_2O (0,31 mL) và axeton (2 mL) được bổ sung lần lượt ở 0°C. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 0°C trong 5 min và hỗn hợp này được bổ sung hỗn hợp của Hợp chất trung gian (G284) (313 mg; 0,643 mmol) và axeton (10 mL). iPrOH được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 min. Hỗn hợp thu được được lọc bằng Celite® và được rửa bằng DCM. Phần lọc được làm bay hơi đến khi khô và được hấp thụ bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 40 g Interchim®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: DCM/MeOH/aqNH_3 98/2/0,2 đến 95/5/0,5) để thu được chất rắn mà được hấp thụ bằng EtOH và nước và được làm bay hơi đến khi khô. Chất rắn được làm khô dưới chân không cao ở 50°C trong 16 h để thu được 75 mg Hợp chất (O18).



hợp chất (O18)

Sơ đồ phản ứng cho hợp chất (O19):

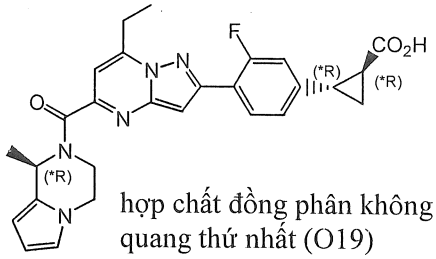


hợp chất trung gian (G298)

1) KOH, EtOH

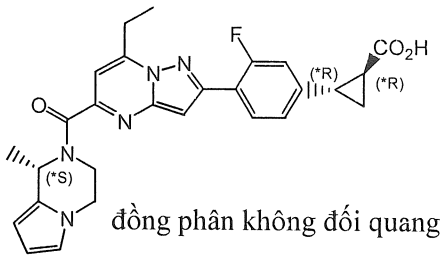
2) $LiOH•H_2O$ THF/H_2O

3) tách không đối xứng



hợp chất đồng phân không đối quang thứ nhất (O19)

+

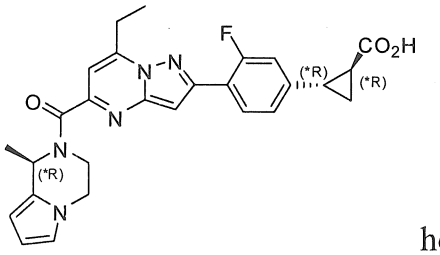


đồng phân không đối quang thứ hai

Hợp chất (O19): KOH (55 mg; 0,827 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G298) (345 mg; 0,551 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 50°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống rt và HCl 3M trong CPME (150 µL; 0,45 mmol) được bổ sung (pH=6). Hỗn hợp phản ứng được cô. Phần cặn được pha loãng trong hỗn hợp của THF (4 mL) và H_2O (1 mL) và $LiOH•H_2O$ (13 mg; 0,55 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 56 h. Dung dịch nước $KHSO_4$ 10% được bổ sung cho đến khi pH=6. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 12 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ DCM/EtOH 100/0 đến 90/10) để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn được tinh chế lại bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 10 g Merck®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ DCM/MeOH 100/0 đến 80/20) để thu được 112 mg hỗn hợp của đồng phân không đối quang sau khi sấy khô dưới chân không cao ở 50°C dưới dạng chất rắn màu vàng (42%). Hỗn hợp này được tinh chế qua SFC không đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak® AS-H 5µm 250*20mm, Pha động: 60% CO_2, 40%

iPrOH) để thu được 222 mg đồng phân không đối quang ở dạng muối dưới dạng xốp màu trắng và 215 mg đồng phân không đối quang thứ hai ở dạng muối dưới dạng xốp màu vàng (được bỏ).

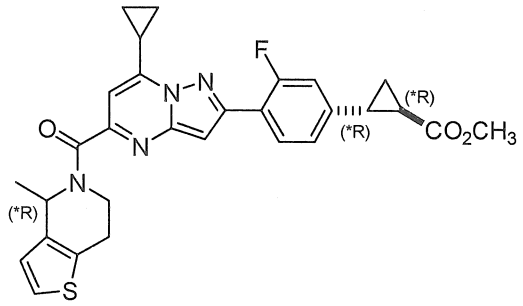
Đồng phân không đối quang thứ nhất được cho vào dung dịch nước $KHSO_4$ 10% và EtOAc. Các lớp được tách ra và các lớp hữu cơ được rửa bằng nước (hai lần), được làm khô bằng $MgSO_4$, được cô và được làm khô dưới chân không cao ở 60°C trong 48 h để thu được 148 mg (27%) Hợp chất (O19) dưới dạng chất rắn màu trắng.



hợp chất (O19)

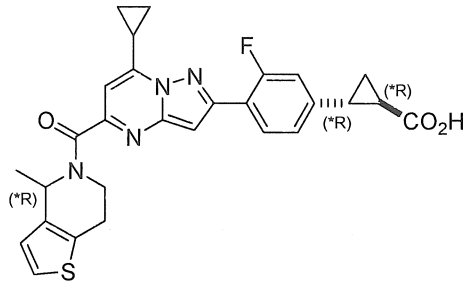
Hợp chất (O20)

a) Hợp chất trung gian (G277): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (R10) (0,200 g, 0,50 mmol), hợp chất trung gian (G267) (0,36 g, 0,56 mmol ở độ tinh khiết72% khối lượng), K_3PO_4 (0,32 g, 1,51 mmol) và $PdCl_2$(dtbpf) (0,03 g, 0,05 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H_2O (1 mL) được khuấy ở 90°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 30 mL DCM, được rửa lần lượt bằng 15 mL nước và 15 mL nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng silica gel (dung môi rửa giải: DCM/EtOAc 100/0 đến 90/10) để thu được 0,207 g (63%) hợp chất trung gian (G277) dưới dạng chất rắn màu nâu.



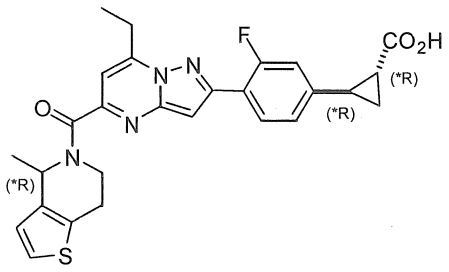
hợp chất trung gian (G277)

b) Hợp chất (O20): Trong ống bịt kín, NaOH (21 mg; 0,52 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G277) (167 mg; 0,26 mmol) trong EtOH (3,5 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 85°C trong 1 h và ở nhiệt độ trong phòng trong 17 h. Nước muối và dung dịch HCl 1N được bổ sung và hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được 114 mg chất rắn màu cam. Chất rắn này được nghiền trong MeCN, được lọc và được làm khô trên hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 97 mg (74%) hợp chất (O20) dưới dạng chất rắn màu cam nhạt.



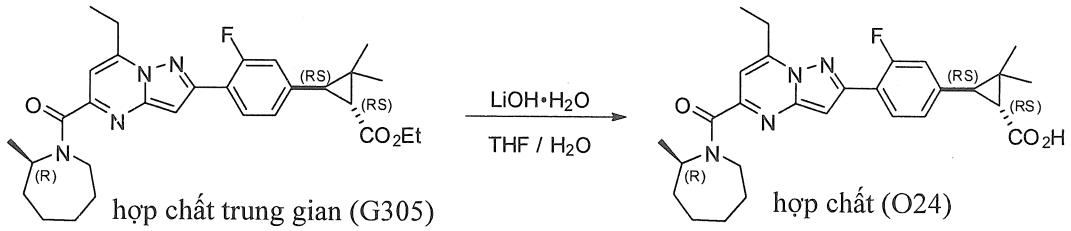
hợp chất (O20)

Hợp chất (O22): Trong lọ nắp có ren, NaOH (36 mg; 0,912 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G279) (293 mg; 456 µmol) trong iPrOH (3,8 mL) và H_2O (0,8 mL) ở rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 80°C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội xuống rt và được cô. Dung dịch nước $KHSO_4$ 10% được bổ sung cho đến khi pH=6. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách ra và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc, được cô và được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 12 g Grace® Resolv, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ DCM/(EtOH-AcOH 10%) 100/0 đến 90/10) để thu được chất rắn mà được làm khô dưới chân không cao ở 50°C trong 24 h để thu được 147 mg (64%) hợp chất (O22) dưới dạng chất rắn màu vàng.



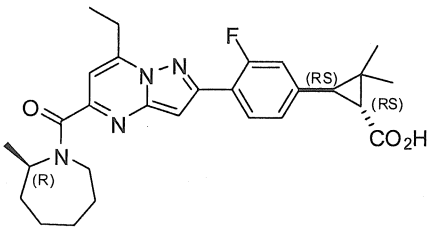
hợp chất (O22)

Sơ đồ phản ứng cho hợp chất (O24):



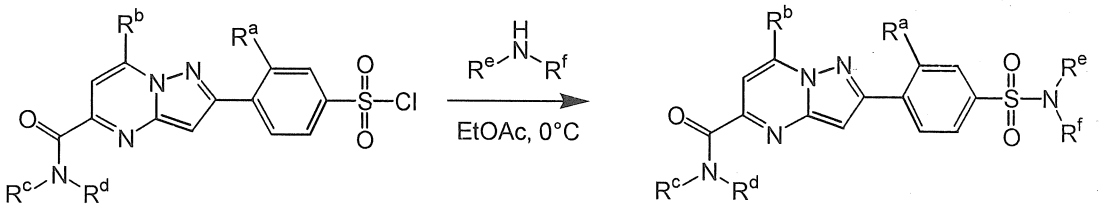
hợp chất trung gian (G305) hợp chất (O24)

Hợp chất (O24): $LiOH•H_2O$ (8 mg; 0,19 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G305) (18 mg; 35 µmol) trong THF (0,3 mL) và H_2O (0,1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h sau đó ở 40°C trong 3 ngày. $LiOH•H_2O$ (8 mg; 0,19 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 2 ngày. HCl 3M trong CPME được bổ sung cho đến khi pH 7. Tải khô bằng Celite® được tiến hành và được tinh chế bằng LC điều chế (hình cầu C18 25 µm, 40 g YMC-ODS-25®, tải khô (Celite®), gradien pha động: 0,2% aq. NH_4HCO_3/ MeCN từ 70:30 đến 30:70). Phần chứa sản phẩm được làm đông khô để thu được 15 mg (88%) hợp chất (O24) dưới dạng chất rắn màu trắng.



Hợp chất (O24)

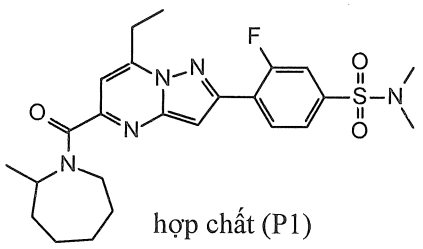
Hợp chất (P)



hợp chất (P)

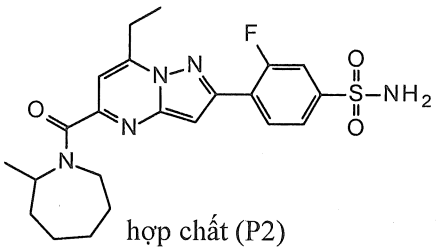
Hợp chất (P1): Hợp chất trung gian (G49) (0,17 mmol) được hòa tan trong EtOAc (1 mL) và dung dịch được làm nguội đến 0°C. Sau đó lượng dư lớn của dimetylamin

trong THF được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước, lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi để thu được (84%) hợp chất (P1).

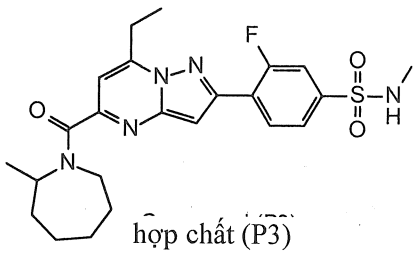


hợp chất (P1)

Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

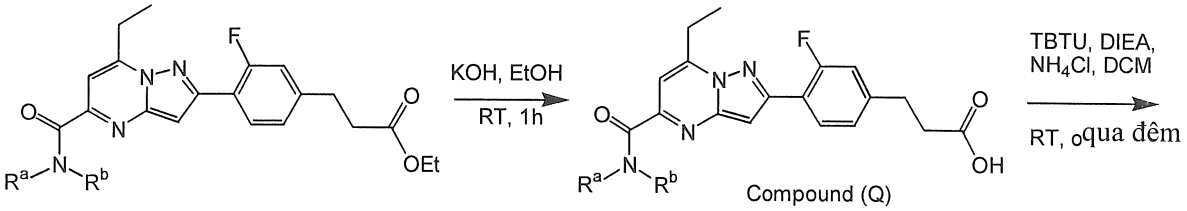


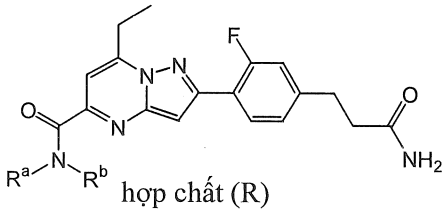
hợp chất (P2)



hợp chất (P3)

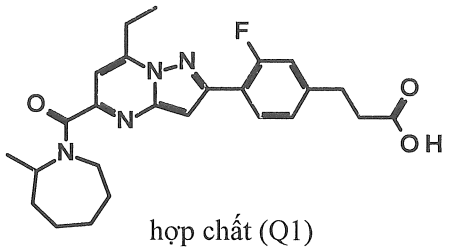
Hợp chất (Q) và (R)





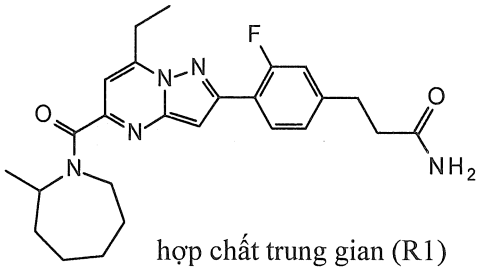
hợp chất (R)

Hợp chất (Q1): KOH (40 mg, 7,1 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G43) (160 mg, 0,33 mmol) trong EtOH (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Dung môi được cho bay hơi và nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng ete, lớp hữu cơ được tách và lớp nước được axit hóa bằng HCl cc (0,05 mL) đến pH 3. Chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô để thu được 120 mg (79%) hợp chất (Q1).



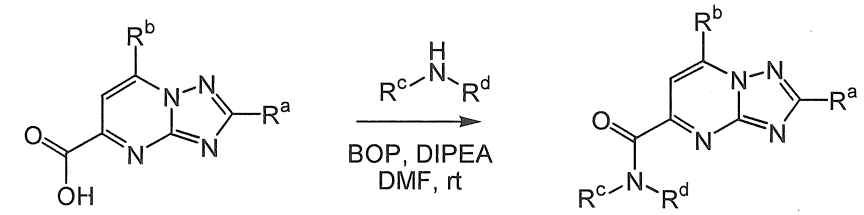
hợp chất (Q1)

Hợp chất (R1): TBTU (55 mg, 0,17 mmol) được bổ sung hỗn hợp của hợp chất (Q1) (70 mg, 0,15 mmol), NH_4Cl (42 mg, 0,8 mmol) và DIEA (0,13 mL, 0,8 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp được rót vào nước. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tái kết tinh bằng EtOAc, được rửa bằng hexan và được làm khô để thu được 46 mg (66%) hợp chất (R1).



hợp chất trung gian (R1)

Hợp chất (S)

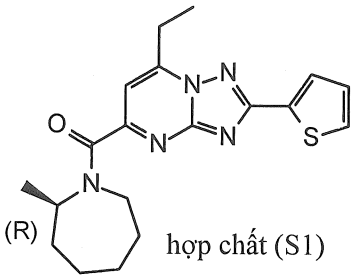


hợp chất trung gian (M)

hợp chất (S)

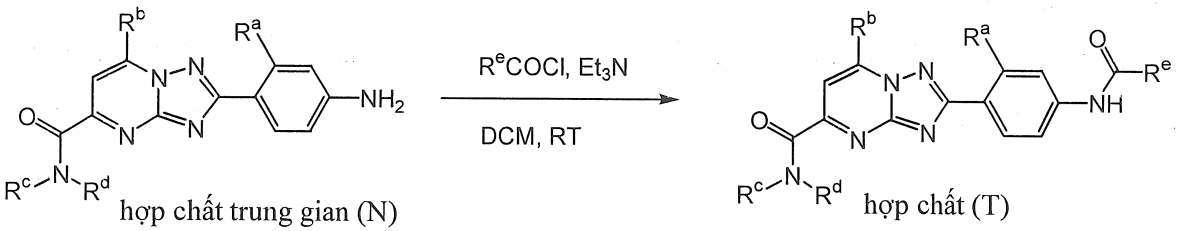
Hợp chất (S1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (M2) (0,100 g, 0,36 mmol), BOP (0,181 g, 0,40 mmol), DIEA (71 mg, 0,55 mmol) và 2-metylazepan (45 mg, 0,40 mmol) trong DMF khan (25 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng $CHCl_3$. Lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, $CHCl_3/Et_2O$). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi. Phần cặn kết tinh từ hexan/Et_2O (1/1) để thu được hợp chất raxemat.

Hỗn hợp raxemat được tách bằng kỹ thuật sắc ký cột không đối xứng (Phenomenex Lux® 3 µm 4,5x0,5 Cellulose-1, dung môi rửa giải: heptan/$iPrNH_2$ 95/5, 22°C). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được hợp chất (S1) (35%, ee 86%).

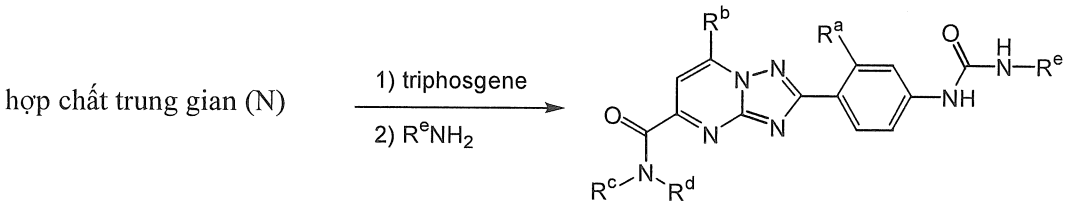


(R) hợp chất (S1)

Hợp chất (T) và (U)



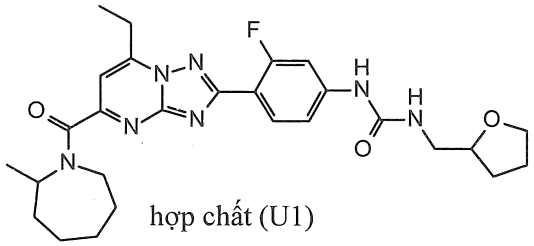
hợp chất trung gian (N) hợp chất (T)



hợp chất trung gian (N) hợp chất (U)

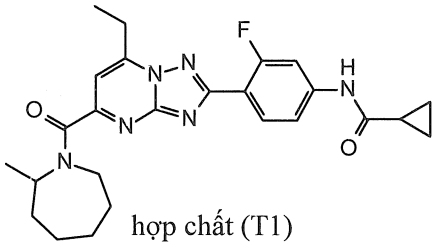
Hợp chất (U1): Triphosgen (23 mg, 0,08 mmol) được bổ sung ở 0°C vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (N2) (100 mg, 0,25 mmol) và DIEA (0,125 mL, 0,75 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 15min. Sau đó (tetrahydrofuran-2-ylmetyl)-amin (28 mg, 0,27 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng

kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, DCM/EtOAc). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được 42 mg (36%) hợp chất (U1).



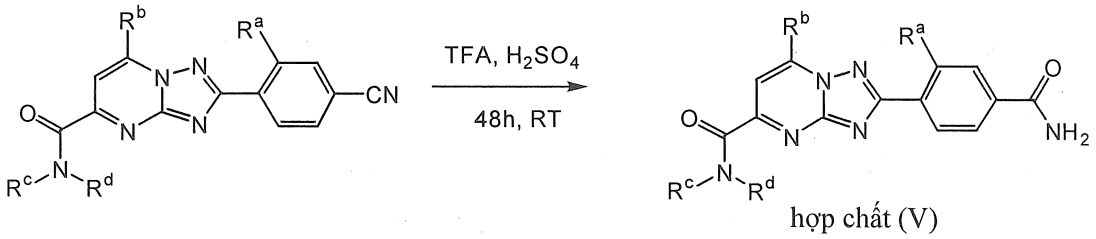
hợp chất (U1)

Hợp chất (T1): Xyclopropancacbonyl clorua (30 mg, 0,28 mmol) được bổ sung vào hỗn hợp của hợp chất trung gian (N2) (80 mg, 0,2 mmol) và Et_3N (0,04 mL, 0,28 mmol) trong DCM (1 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Dung dịch nước bão hòa $NaHCO_3$ được bổ sung và lớp hữu cơ được tách, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn được tinh chế bằng cách tái kết tinh từ EtOAc/ete để thu được 65 mg (70%) hợp chất (T1).



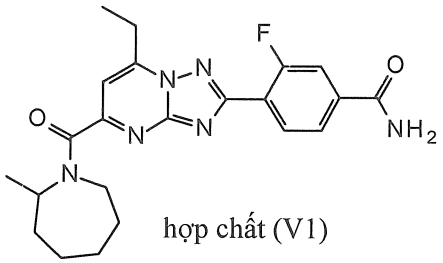
hợp chất (T1)

Hợp chất (V)



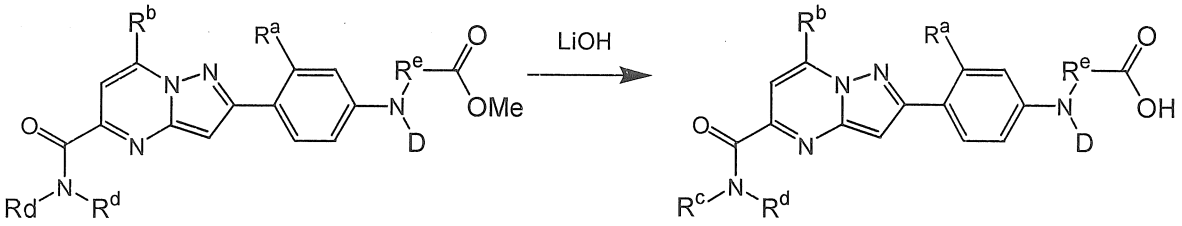
hợp chất (V)

Hợp chất (V1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (N4) (170 mg, 0,42 mmol) trong TFA/H_2SO_4 (2,5 mL, 4/1) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 48 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng bằng nước và chất kết tủa được lọc kỹ, được rửa bằng nước và được làm khô để thu được 100 mg (57%) hợp chất (V1).

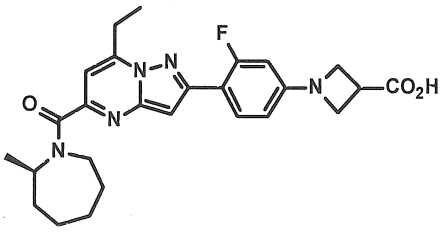


hợp chất (V1)

Hợp chất (W):

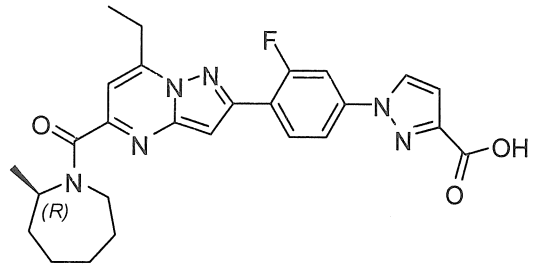
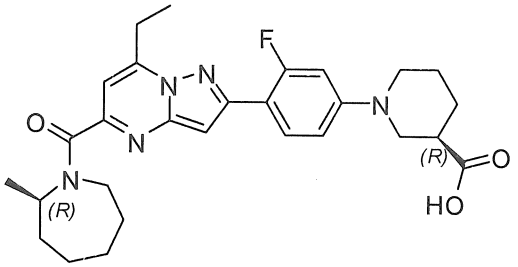
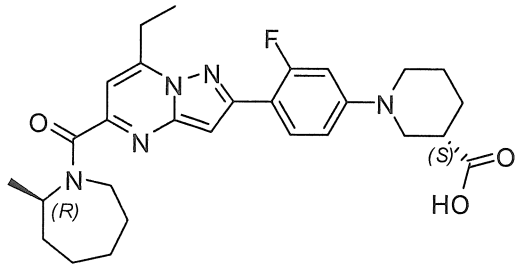
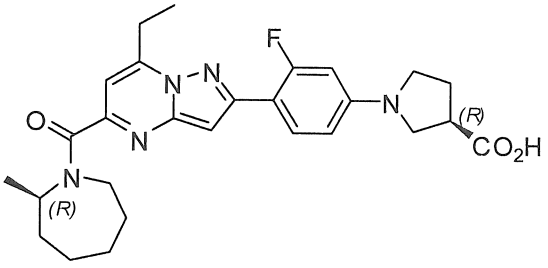
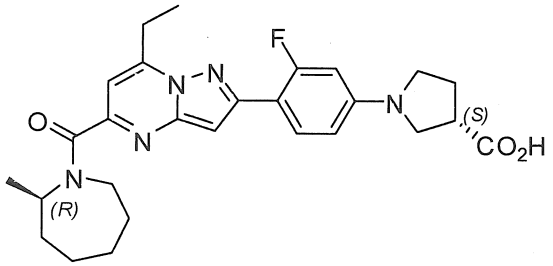
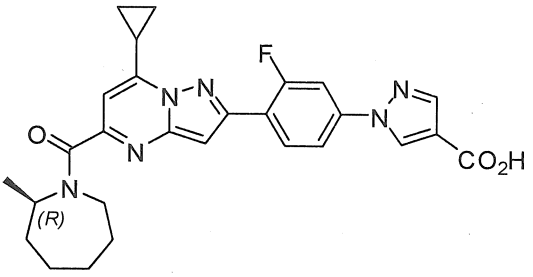
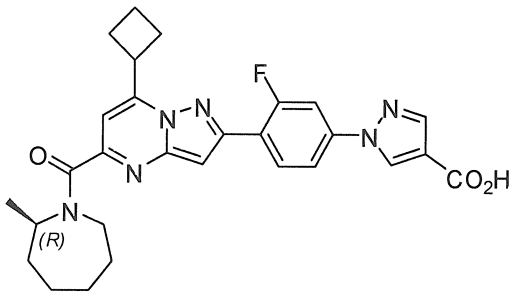
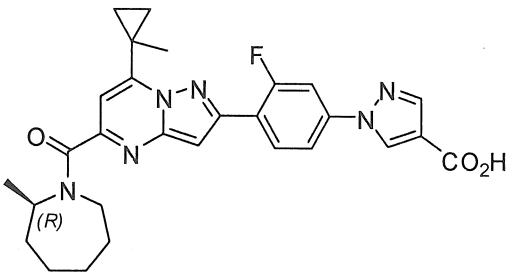


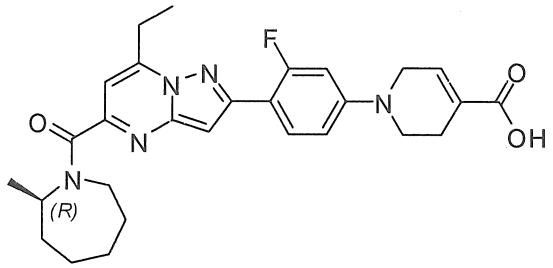
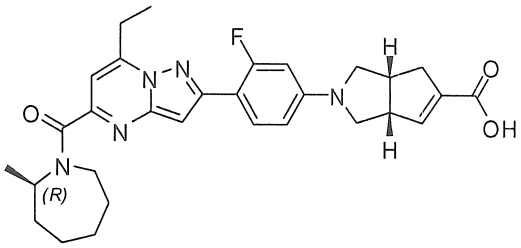
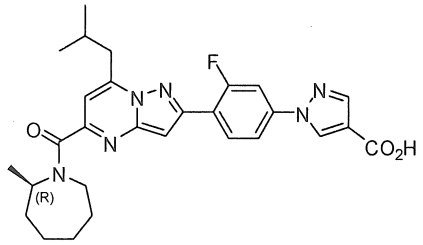
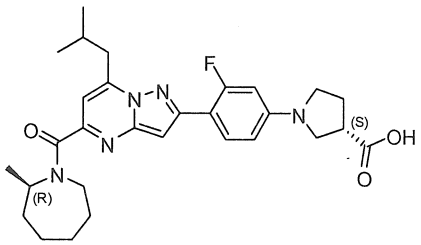
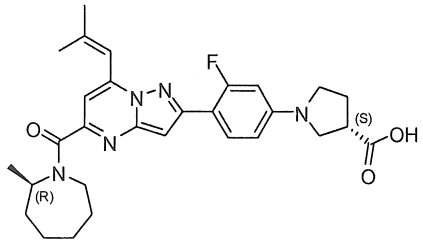
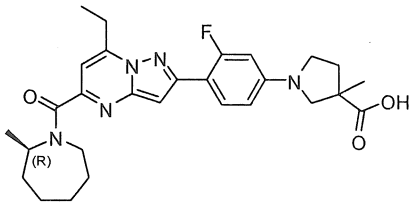
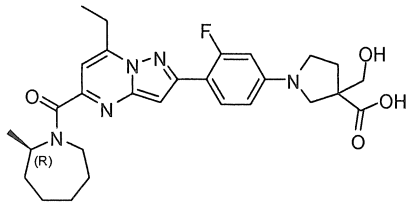
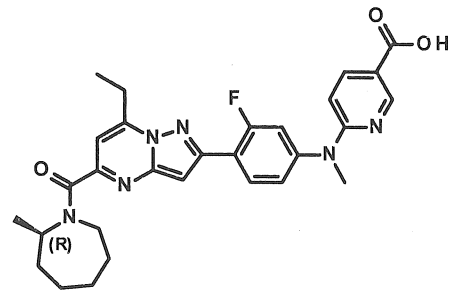
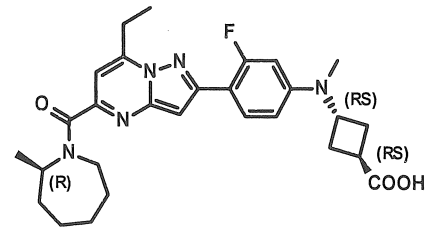
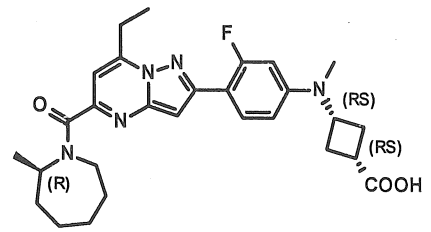
Hợp chất (W1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G89) (407 mg, 0,825 mmol) và $LiOH{\cdot}H_2O$ (52 mg, 1,2 mmol) trong THF (17 mL) và H_2O (17 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. HCl 3M trong CPME (0,246 mL; 0,739 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô và phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ DCM/MeOH/AcOH 99/1/0,1 đến 95/5/0,5). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,5 g gôm mà được hấp thụ bằng heptan và DCM. Hỗn hợp được làm bay hơi đến khi khô và chất rắn được làm khô dưới chân không cao ở 60°C trong 24 giờ để thu được 240 mg (61%) hợp chất (W1) dưới dạng chất rắn màu trắng nhạt.

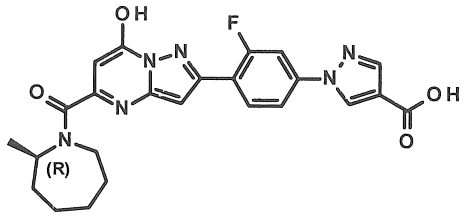
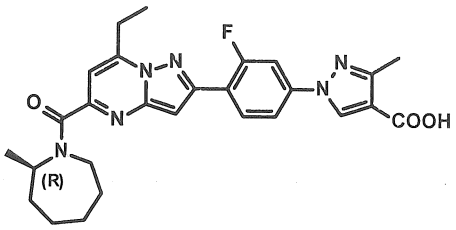
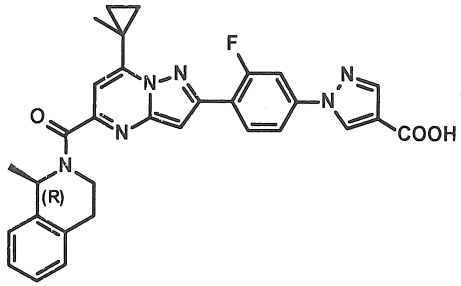
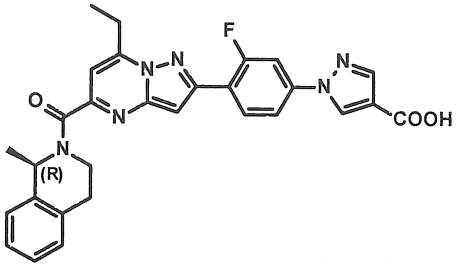
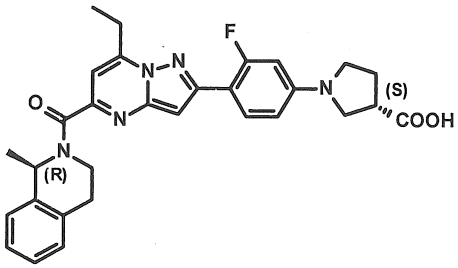
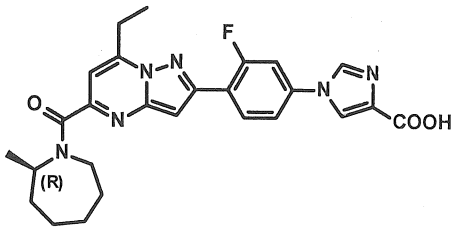
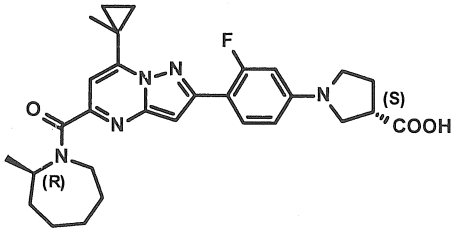
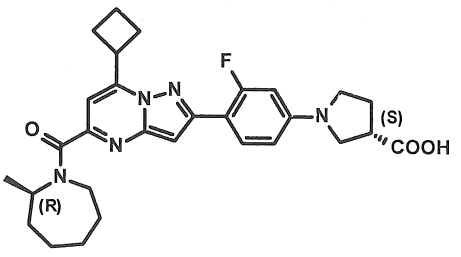


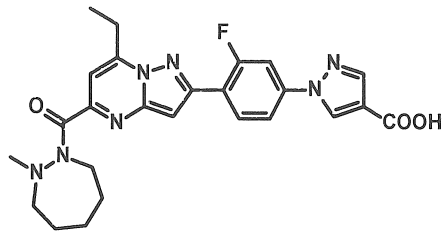
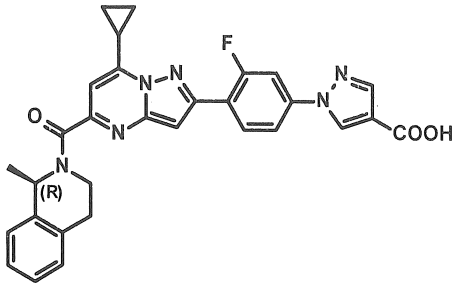
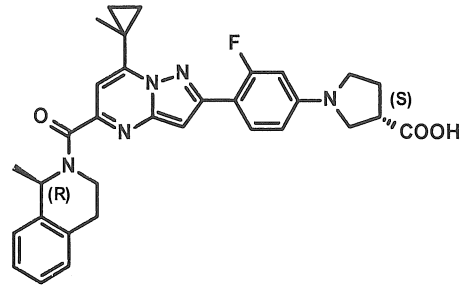
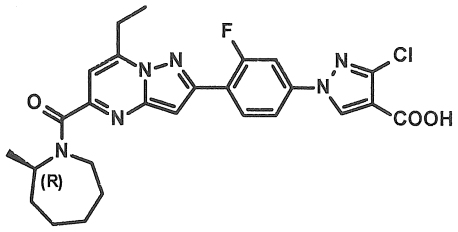
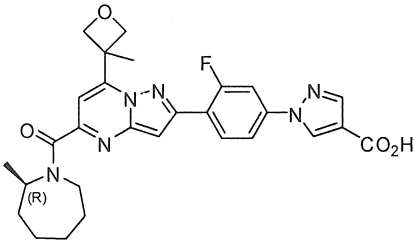
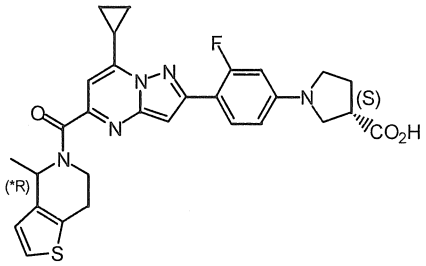
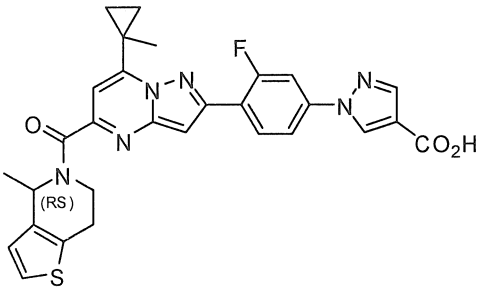
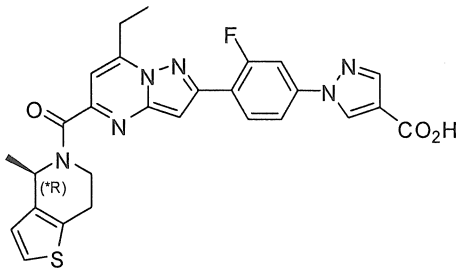
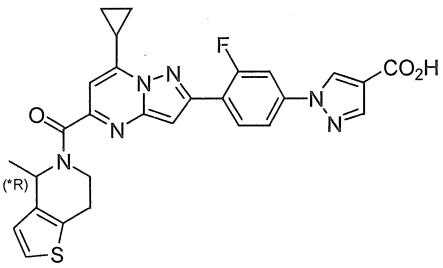
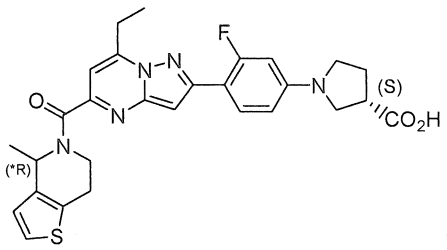
hợp chất (W1)

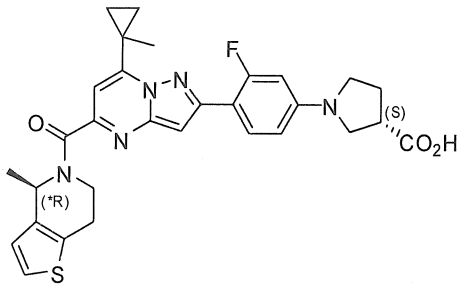
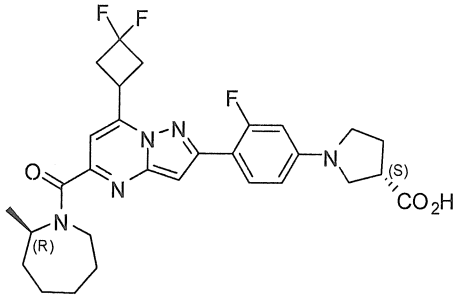
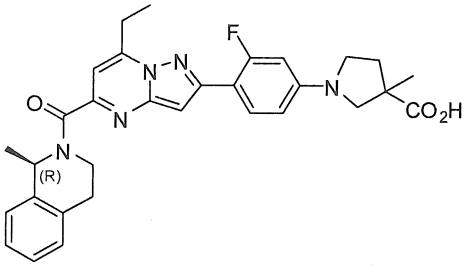
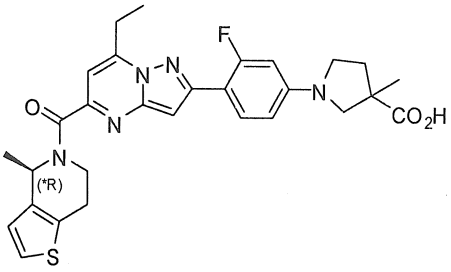
Các hợp chất sau được điều chế theo quy trình nêu trên:

	
Hợp chất (W3)	hợp chất (W4)
	
hợp chất (W5)	hợp chất (W6)
	
hợp chất (W7)	hợp chất (W8)
	
hợp chất (W9)	hợp chất (W10)

	
Hợp chất (W11)	hợp chất (W12)
	
hợp chất (W13)	hợp chất (W14)
	
hợp chất (W15)	hợp chất (W17)
	
hợp chất (W18)	hợp chất (W20)
	

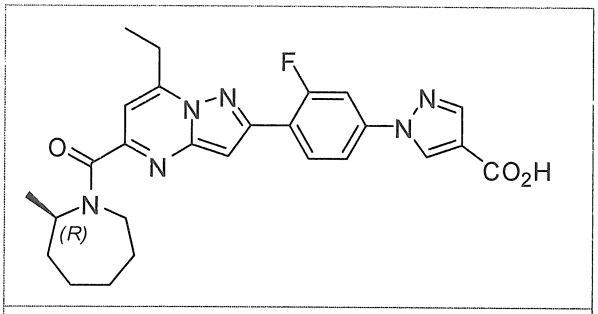
hợp chất (W22)	hợp chất (W23)
	
hợp chất (W24)	hợp chất (W25)
	
hợp chất (W26)	hợp chất (W27)
	
hợp chất (W28)	hợp chất (W29)
	
hợp chất (W30)	hợp chất (W31)

	
hợp chất (W32)	hợp chất (W33)
	
hợp chất (W34)	hợp chất (W35)
	
hợp chất (W36)	hợp chất (W37)
	
hợp chất (W39)	hợp chất (W40)
	

hợp chất (W41)	hợp chất (W43)
	
hợp chất (W44)	hợp chất (W46)
	
hợp chất (W47)	hợp chất (W48)

Hợp chất (W2)

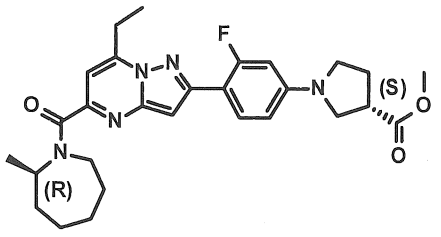
$LiOH{\cdot}H_2O$ (210 mg; 5,01 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G106) (87 mg; 1,67 mmol) trong H_2O (5 mL) và THF (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 50°C trong 16 h, được làm nguội xuống rt. Sau đó HCl 3M (1,7 mL; 5 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được cô. Hợp chất được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 30 µm, 25 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ DCM/(MeOH/AcOH 10%) 100/0 đến 80/20) để thu được chất rắn màu vàng nhạt. Hợp chất này được tái kết tinh trong EtOH nóng (20 mL) và hỗn hợp được cô đến khi khô để thu được 783 mg chất rắn màu vàng nhạt mà được làm khô dưới chân không cao để thu được 586 mg (66%) hợp chất (W2) dưới dạng chất rắn màu trắng.



Hợp chất (W2)

Hợp chất (W7)

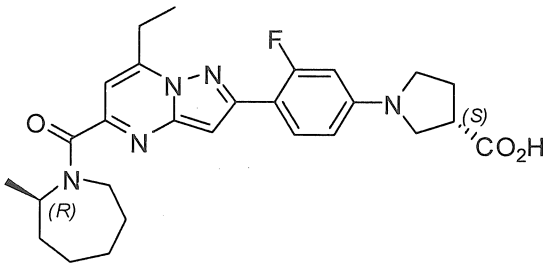
a) Hợp chất trung gian (G111): Ống schlenk được nạp bằng hợp chất trung gian (G1) (1 g; 2,18 mmol), (S)-metyl pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (433 mg; 2,61 mmol), Cs_2CO_3 (2,13 g; 6,53 mmol) và XantPhos (126 mg; 0,22 mmol) và được thổi bằng N_2. 1,4-dioxan (30 mL) được bổ sung và hỗn hợp lại được thổi bằng N_2, sau đó $Pd(OAc)_2$ (49 mg; 0,22 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 100°C trong 17 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất đã giảm. Phần hỗn hợp thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 50 g Grace®, tiêm chất lỏng (DCM), gradien pha động: từ Heptan 90%, EtOAc 10% đến heptan 50%, EtOAc 50%) để thu được 887 mg (80%) hợp chất trung gian (G111) dưới dạng xốp màu vàng.



hợp chất trung gian (G111)

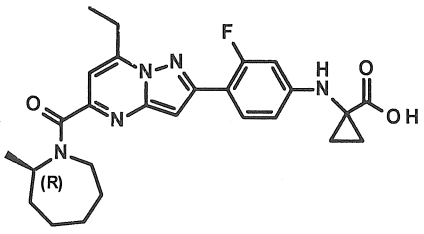
b) Hợp chất (W7): $LiOH{\cdot}H_2O$ (213 mg; 5,08 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G110) (857 mg; 1,69 mmol) trong H_2O (7,8 mL) và THF (19 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Nước muối, dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước/nước muối

1/1, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được gôm màu vàng mà được hấp thụ vào MeCN và được làm bay hơi để thu được 761 mg (91%) hợp chất (W7) dưới dạng chất rắn màu vàng.



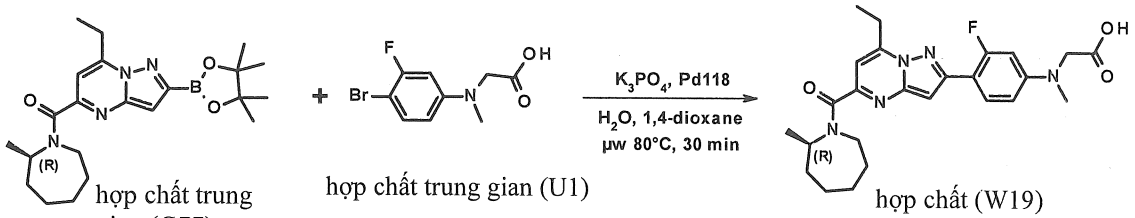
hợp chất (W7)

Hợp chất (W16): Hỗn hợp đã loại khí của hợp chất trung gian (G1) (300 mg, 0,653 mmol), axit 1-aminoxyclopropan-1-carboxylic (198,1 mg, 1,95 mmol) và K_2CO_3 (180,5 mg, 1,31 mmol) trong DMSO (10 mL) được bổ sung lần lượt CuI (37,3 mg, 0,196 mmol) ở nhiệt độ trong phòng và hỗn hợp được loại khí trong 5 min bằng N_2. Hỗn hợp thu được được làm nóng ở 110°C trong 16 h. Nước và DCM được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách qua hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước và được cô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh (silica gel, Heptan/EtOAc, 90/10) để thu được 168 mg (54%) hợp chất (W16) dưới dạng chất rắn màu vàng.



Hợp chất (W16)

Sơ đồ phản ứng cho hợp chất (W19):

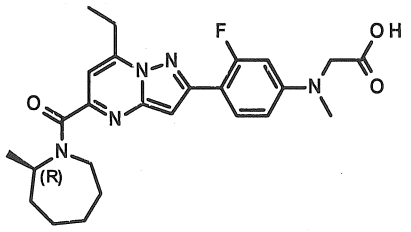


hợp chất trung gian (G77)

hợp chất trung gian (U1)

hợp chất (W19)

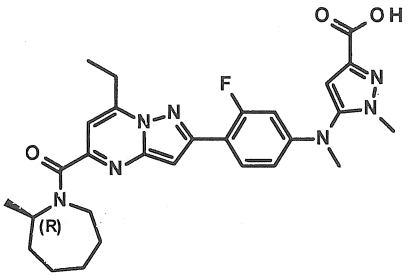
Hợp chất (W19): Trong ống bịt kín, dung dịch hợp chất trung gian (G77) (0,05 g, 0,079 mmol), hợp chất trung gian (U1) (0,021 g; 0,079 mmol) và K_3PO_4 (0,05 g; 0,24 mmol) trong 1,4-dioxan (1 mL) và nước (0,14 mL) được thổi bằng N_2. $PdCl_2$(dtbpf) (0,005 g; 0,0079 mmol) được bổ sung, hỗn hợp lại được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 80°C sử dụng lò vi sóng đơn mode (Biotage® Initiator EXP 60) với công suất phát ra nằm trong khoảng từ 0 đến 400W trong 30 min [thời gian giữ cố định]. Nước được bổ sung và lớp nước được axit hóa bằng HCl 1N. Lớp hữu cơ được chiết bằng DCM, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi để thu được hợp chất thô. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (Grace® Resolv, 15-35µM, 40 g, DCM/MeOH từ 100/0 đến 95/5). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được dầu, 0,189 g. Quá trình tinh chế được tiến hành qua Pha đảo (Pha tĩnh: YMC-actus® Triart-C18 10µm 30*150mm, Pha động: Gradien từ 85% NH_4HCO_3 0,2%, 15% ACN đến 45% NH_4HCO_3 0,2% , 55% ACN). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,066 g. Phần này được kết tinh từ DIPE, được lọc kỹ và được làm khô dưới chân không ở 60°C cho 0,053 g (20%) hợp chất (W19) dưới dạng bột màu trắng.



Hợp chất (W19)

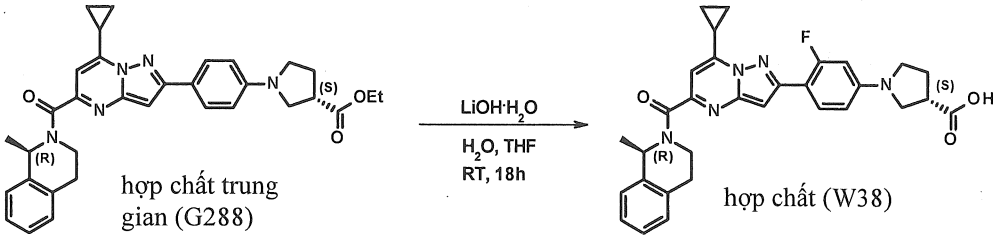
Hợp chất (W21): Hỗn hợp đã loại khí của hợp chất trung gian (G1) (0,42 g, 0,91 mmol), hợp chất trung gian (U2) (0,22 g, 1,1 mmol) và Cs_2CO_3 (0,89 g, 2,74 mmol) trong 1,4-dioxan (16,8 mL) được bổ sung lần lượt XPhos (0,033 g, 0,037 mmol) sau đó Pd_2dba_3 (0,039 g, 0,082 mmol) ở nhiệt độ trong phòng. Hỗn hợp thu được được khuấy ở 100°C trong 16 h. Dung dịch được làm nguội xuống nhiệt độ trong phòng và nước được bổ sung. Hỗn hợp được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không để thu được dầu màu vàng. Quá trình tinh chế được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (GraceResolv®, 15-35 µM, 40 g, DCM/MeOH từ 100/0 đến 98/2). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,366 g. Quá trình tinh chế phần cặn được tiến hành qua LC điều chế (Pha tĩnh: silic oxit vừa đủ bất quy

tắc 40g, Pha động: 61% Heptan, 4% MeOH, 35% AcOEt). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,08 g. Quá trình tinh chế được tiến hành qua Pha đảo (Pha tĩnh: X-Bridge-C18® 10µm 30*150mm, Pha động: Gradien từ 60% H_2O, 40% ACN đến 0% H_2O, 100% ACN). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi để thu được 0,032 g (7%) Hợp chất (W21) dưới dạng chất rắn màu trắng.



Hợp chất (W21)

Sơ đồ phản ứng cho hợp chất (W38):

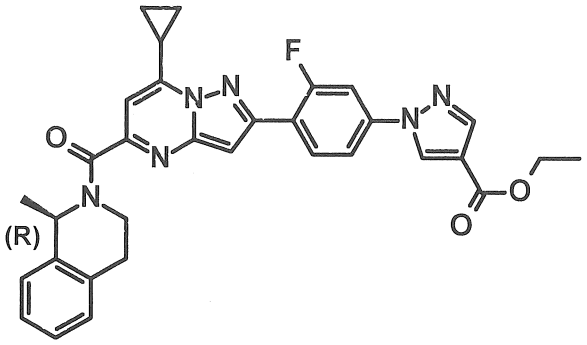


hợp chất trung gian (G288)

hợp chất (W38)

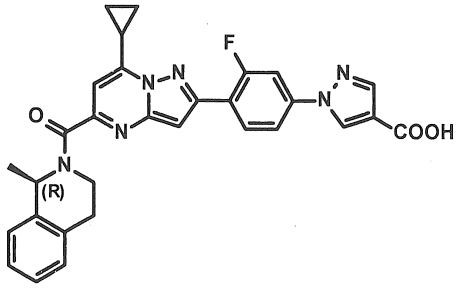
Hợp chất (W33)

a) Hợp chất trung gian (G222): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (U5) (0,20 g, 0,64 mmol), hợp chất trung gian (G152) (0,57 g, 0,78 mmol ở độ tinh khiết 63% khối lượng), K_3PO_4 (0,41 g, 1,92 mmol) và $PdCl_2$(dtbpf) (0,04 g, 0,06 mmol) trong 1,4-dioxan (15 ml) và nước (1 ml) được khuấy ở 90°C trong 1,5 h dưới Ar. Hỗn hợp phản ứng được rót vào diclometan, được rửa lần lượt bằng nước và nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng silica gel (dung môi rửa giải: diclometan/EtOAc 100/0 đến 90/10) để thu được 0,27 g (75%) hợp chất trung gian (G222) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất trung gian (G222)

b) Hợp chất (W33): $LiOH.H_2O$ (0,059 g; 1,40 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G222) (0,26 g; 0,76 mmol) trong nước (1,4 mL) và THF (4,2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h sau đó ở 50°C trong 4 h. Sau đó HCl (3M trong CPME) (0,6 mL; 1,8 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được cô để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH đều, 15-30 µm, 12 g Interchim®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/(EtOAc/AcOH 2,5%) 80/20 đến 20/80) để thu được phần cặn màu trắng mà được hấp thụ vào MeOH và được cô để thu được 0,18 g (71%) hợp chất (W33) dưới dạng chất rắn màu trắng.

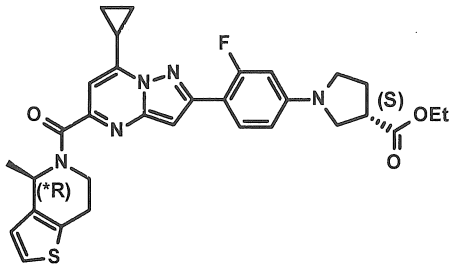


hợp chất (W33)

Hợp chất (W37)

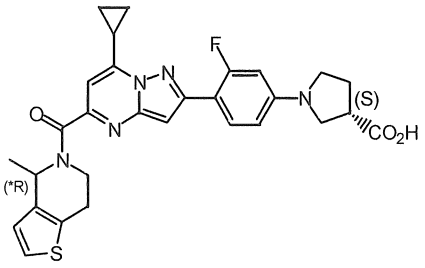
a) Hợp chất trung gian (G289): Ống nắp có ren được nạp bằng hợp chất trung gian (G263) (0,69 g, 1,207 mmol), (S)-metyl pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua CAS [81049-27-6] (0,26 g, 1,45 mmol), Cs_2CO_3 (0,59 g, 1,810 mmol), Pd_2dba_3 (0,03 g, 0,03 mmol) và Xantphos (0,04 g, 0,06 mmol). Ống được bịt nắp với màng ngăn và được thổi bằng argon. 1,4- dioxan (5 mL) được bổ sung bằng ống tiêm qua màng ngăn. Bình phản

ứng bịt kín và được đặt trong bể dầu đã làm nóng trước ở 100°C và đã khuấy trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ trong phòng và 10 mL EtOAc được bổ sung. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng 5 mL nước và 5 mL nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không để thu được dầu màu vàng. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng silica gel (dung môi rửa giải: DCM/EtOAc, gradien: 100/00 đến 90/10) để thu được 0,15 g (22%) hợp chất trung gian (G289) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất trung gian (G289)

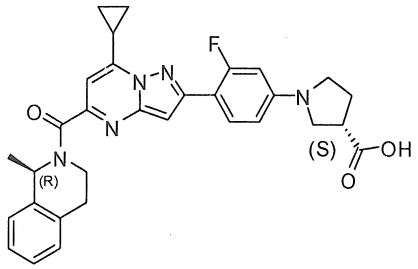
b) Hợp chất (W37): $LiOH.H_2O$ (31 mg; 0,73 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G289) (140 mg; 0,24 mmol) trong H_2O (0,7 mL) và THF (2,2 mL) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 h. Dung dịch nước $KHSO_4$ 10% được bổ sung và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được cô để thu được dầu màu vàng. Dầu này được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 12 g Grace Resolv®, tải khô (trên SiOH), gradien pha động: từ heptan/(EtOAc/AcOH 2,5%) 80/20 đến 20/80) để thu được 95 mg dầu dính màu vàng. Nó được hấp thụ vào axetonitril và được nghiền bằng sóng âm (kết tủa xuất hiện). Hỗn hợp được cô để thu được 88 mg (66%) hợp chất (W37) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất (W37)

Hợp chất (W38): $LiOH·H_2O$ (38 mg; 0,897 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G288) (166 mg; 0,292 mmol) trong nước (1,5 mL) và THF (3,7

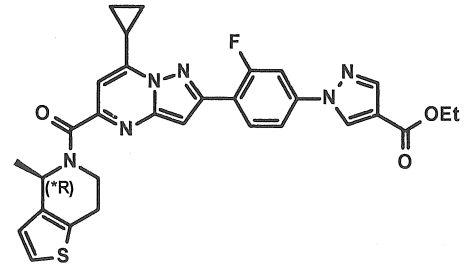
mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Nước muối, dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước/nước muối 1/1, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được gôm màu vàng mà được hấp thụ vào MeCN và được làm bay hơi dưới áp suất đã giảm để thu được 145 mg chất rắn màu vàng. Hợp chất được nghiền trong MeCN, được lọc kỹ và được làm khô trên hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 115 mg (73%) hợp chất (W38) dưới dạng chất rắn màu vàng.



Hợp chất (W38)

Hợp chất (W41)

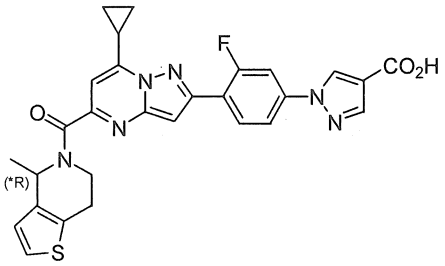
a) Hợp chất trung gian (G278): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (U5) (0,22 g, 0,70 mmol), hợp chất trung gian (G267) (0,51 g, 0,8 mmol ở 72 % khối lượng độ tinh khiết), K_3PO_4 (0,45 g, 2,11 mmol) và $PdCl_2$(dtbpf) (0,05 g, 0,07 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) và H_2O (1 mL) được khuấy ở 90°C trong 1,5 h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào 30 mL DCM, được rửa lần lượt bằng 15 mL nước và 15 mL nước muối, được làm khô bằng Na_2SO_4, được lọc và được cô trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột bằng silica gel (dung môi rửa giải: DCM/EtOAc 100/0 đến 90/10) để thu được 0,398 g (99%) hợp chất trung gian (G278) dưới dạng chất rắn màu nâu.



hợp chất trung gian (G278)

b) Hợp chất (W41): $LiOH.H_2O$ (138 mg; 3,29 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G278) (35 mg; 0,61 mmol) trong H_2O (1,5 mL) và THF (5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 h. Sau đó HCl 3M (1,1

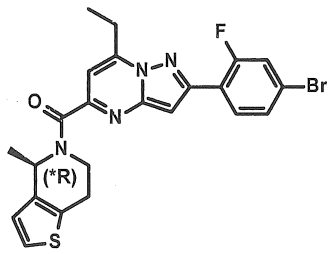
mL; 3,3 mmol) được bổ sung và hỗn hợp phản ứng được làm bay hơi và được tinh chế bằng LC điều chế (hình cầu C18 25 µm, 120 g YMC-ODS-25®, tải khô (xelit), gradien pha động: 0,2% aq. NH_4+HCO_3- / MeOH từ 80:20 đến 30:70 trong 15 CV). Phần tinh khiết được thu gom và được cô và được chiết bằng AcOEt và $KHSO_4$ aq. 10%. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối, được làm khô ($MgSO_4$) và được làm bay hơi để thu được 215 mg (65%) hợp chất (W41) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất (W41)

Hợp chất (W43):

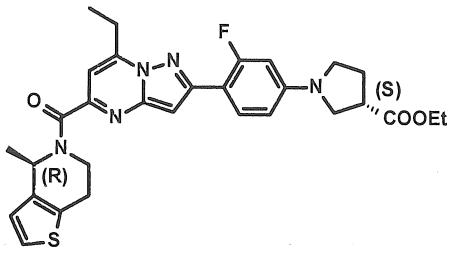
a) Hợp chất trung gian (G264): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (E1) (1,04 g; 2,58 mmol), hợp chất trung gian (F22) (538 mg; 2,84 mmol), COMU® (1,66 g; 3,87 mmol; 1,5 eq) và DIEA (1,3 mL; 7,54 mmol) trong DMF (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng trong etyl axetat, được rửa bằng dung dịch sat. aq. của $NaHCO_3$ (hai lần), nước muối (3 lần), được làm khô bằng $MgSO_4$ và được làm bay hơi trong chân không. Hợp chất thô được tinh chế bằng LC điều chế (SiOH bất quy tắc 15-40 µm, 40 g Grace Resolv®, tải lỏng (DCM), gradien pha động: từ heptan 90%, EtOAc 10% đến Heptan 70%, EtOAc 30%) để thu được 1,04 g (81%) hợp chất trung gian (G264) dưới dạng chất rắn màu hồng.



hợp chất trung gian (G264)

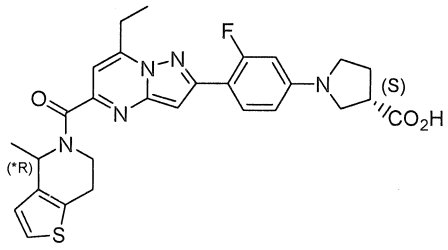
b) Hợp chất trung gian (G290): Ống bịt kín được nạp bằng hợp chất trung gian (G264) (478 mg; 0,96 mmol), (S)-metyl pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (169 mg; 1,18 mmol), Cs_2CO_3 (624 mg; 1,91 mmol) và XantPhos (55 mg; 0,1 mmol) và được thổi

bằng N_2. 1, 4-dioxan (13 mL) được bổ sung và hỗn hợp lại được thổi bằng N_2, sau đó $Pd(OAc)_2$ (21 mg; 0,1 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 100°C trong 17 h. Hỗn hợp được pha loãng bằng EtOAc và nước. Các lớp được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất đã giảm. Hợp chất thô was được tinh chế bằng điều chế LC (SiOH bất quy tắc, 15-40 µm, 24 g Grace®, chất lỏng tiêm (DCM), gradien pha động: từ Heptan 90%, EtOAc 10% đến heptan 70%, EtOAc 30%) để thu được 273 mg (51%) hợp chất trung gian (G290) dưới dạng xốp màu vàng.



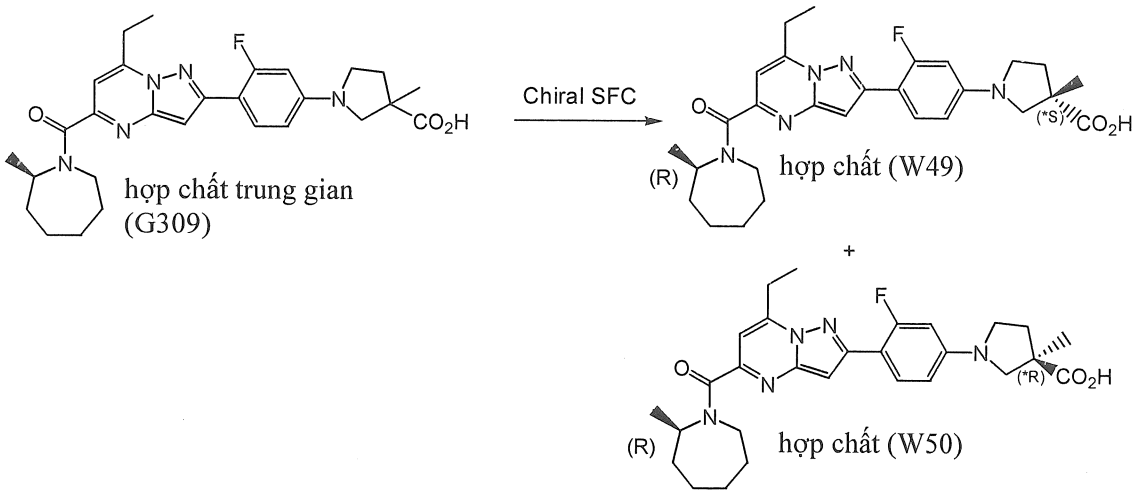
hợp chất trung gian (G290)

c) Hợp chất (W43): $LiOH \cdot H_2O$ (61 mg; 1,46 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G290) (273 mg; 0,49 mmol) trong H_2O (2,1 mL) và THF (5,5 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 h. Nước muối, dung dịch nước $KHSO_4$ (10%) và EtOAc được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được rửa bằng nước/nước muối 1/1, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và được làm bay hơi trong chân không để thu được gôm màu vàng mà được hấp thụ vào MeCN và được làm bay hơi để thu được 237 mg (91%) hợp chất (W43) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất (W43)

Sơ đồ phản ứng cho các hợp chất (W49) và (W50):



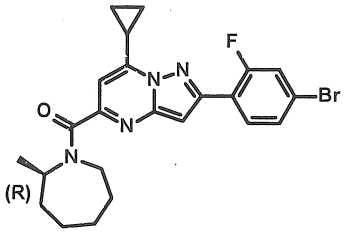
Các hợp chất (W49) và (W50): Hợp chất trung gian (G309) được tinh chế qua SFC không đối xứng (Pha tĩnh: Chiralpak® AD-H 5µm 250*30mm, Pha động: 55% CO_2, 45% hỗn hợp của EtOH/iPrOH 50/50 v/v(+0,3%iPrNH_2)) để thu được 256 mg đồng phân không đối quang thứ nhất dưới dạng muối iPrNH_2 và 245 mg đồng phân không đối quang thứ hai dưới dạng muối iPrNH_2. Đồng phân không đối quang thứ nhất được hấp thụ bằng EtOAc và dung dịch nước $KHSO_4$ (10%). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm kết tinh (3 lần) từ MeOH để thu được 3 mẻ đồng phân không đối quang thứ nhất. Các mẻ này ở trạng thái huyền phù trong nước, được lọc kỹ và được làm khô bằng hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 160 mg hợp chất (W49).

Đồng phân không đối quang thứ hai được hấp thụ bằng EtOAc và dung dịch nước $KHSO_4$ (10%). Các lớp được tách ra và lớp nước được chiết bằng EtOAc (một lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại được làm khô bằng MgSO4, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Sản phẩm kết tinh (3 lần) từ MeOH để thu được 3 mẻ đồng phân không đối quang thứ hai. Các mẻ này ở trạng thái huyền phù trong nước, được lọc kỹ và được làm khô bằng hỗn hợp nấu thủy tinh để thu được 202 mg hợp chất (W50).

Hợp chất (W51)

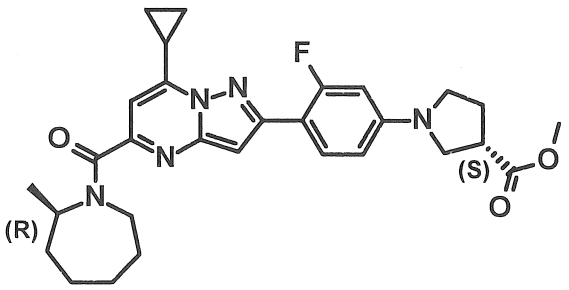
a) Hợp chất trung gian (G66): DIEA (2,28 mL, 13,035 mmol) sau đó HATU (2,15g,

5,65 mmol) được bổ sung hỗn hợp của (R)-2-metylazepan hydroclorua (0,78 g, 5,21 mmol) và hợp chất trung gian (E46) (1,8 g, 4,35 mmol) trong DMF (50 mL) sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3h. Hỗn hợp được rót vào nước từng giọt cùng với khuấy (20min), chất kết tủa được lọc kỹ và được rửa bằng nước. Chất rắn được hòa tan trong DCM, được rửa bằng HCl 1N và nước, được làm khô (MgSO4) và được làm cho bay hơi cho đến khô để cho 1,75g (85%) hợp chất trung gian (G66).



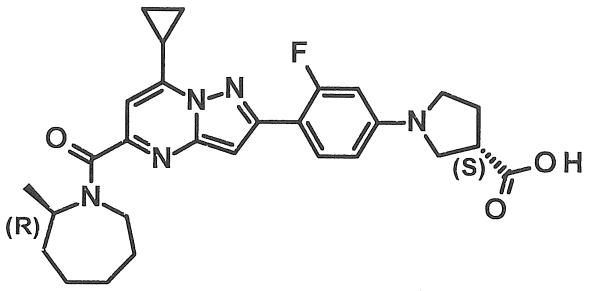
hợp chất trung gian (G66)

b) Hợp chất trung gian (G317): Ống nắp có ren được nạp bằng hợp chất trung gian (G66) (0,76 g, 1,61 mmol), (S)-metyl pyrolidin-3-carboxylat hydroclorua (0,39 g, 1,94 mmol) và xesi cacbonat (1,57 g, 4,84 mmol) và được thổi bằng N_2. 1,4-dioxan (8 mL) được bổ sung và hỗn hợp được loại khí bằng N_2 sau đó paladi axetat (0,036 g, 0,16 mmol) và XantPhos (0,093 g, 0,16 mmol) được bổ sung. Hỗn hợp phản ứng được thổi bằng N_2 và được làm nóng ở 100°C trong 4h. Lượng bổ sung của paladi axetat (0,036 g, 0,161 mmol) và XantPhos (0,093 g, 0,16 mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 4h. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được chiết bằng EtOAc. Hỗn hợp được lọc qua miếng Celite®, Celite® được rửa bằng EtOAc và lớp hữu cơ được tách. Lớp nước được chiết bằng EtOAc. Các lớp hữu cơ đã kết hợp được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng MgSO4, được lọc và dung môi được loại bỏ dưới áp suất đã giảm để thu được phần cặn (1,1 g). Quá trình tinh chế phần cặn được thực hiện bằng sắc ký nhanh bằng silica gel (ống 40 g, 15-40µm, từ Heptan/EtOAc 70/30 đến 50/50). Phần tinh khiết được thu gom và được làm bay hơi đến khi khô để thu được 0,44g (52%) hợp chất trung gian (G317).



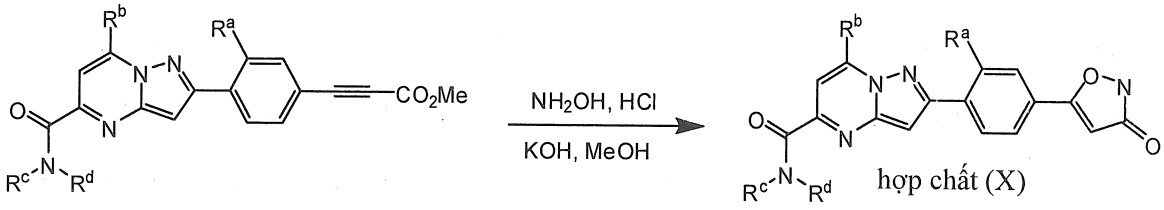
hợp chất trung gian (G317)

Hợp chất (W51): LiOH monohydrat (0,107 g, 2,54 mmol) được bổ sung vào dung dịch của hợp chất trung gian (G313) (0,44 g, 0,847 mmol) trong nước (0,87 mL) và THF (4,4 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2h. Hỗn hợp được rót vào $KHSO_4$ (10% aq.) và được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được tách (hỗn hợp nấu thủy tinh kỵ nước) và được làm cho bay hơi cho đến khô. Phần cặn kết tinh từ iPrOH, chất kết tủa được lọc kỹ và được làm khô (60°C, chân không) để thu được 0,25 g (60%) hợp chất (W51).

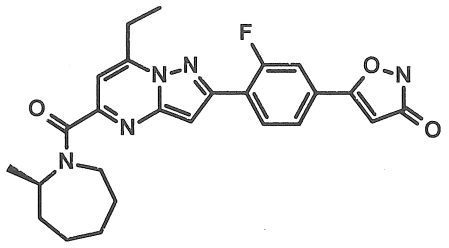


Hợp chất (W51)

Hợp chất (Y) (X):



Hợp chất (X1): Hỗn hợp của hợp chất trung gian (G79) (449 mg; 0,971 mmol) và hydroxylamin hydroclorua (236 mg; 3,40 mmol) trong MeOH (8 mL) được bổ sung KOH (327 mg; 5,83 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng DCM (một lần) (lớp hữu cơ DCM được bỏ). Lớp nước được axit hóa bằng dung dịch nước HCl (dung dịch 1N trong H_2O) và được chiết bằng EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã gom lại (EtOAc) được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng $MgSO_4$, được lọc và dung môi được loại bỏ trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng kỹ thuật sắc ký cột (silica gel, từ heptan/EtOAc 80/20 đến 0/100). Phần tinh khiết được thu gom và dung môi được cho bay hơi để thu được chất rắn màu vàng. Chất rắn này được nghiền trong CH_3CN, được lọc và được làm khô dưới chân không cao ở 50°C trong 16 giờ để thu được 98 mg (22%) hợp chất (X1) dưới dạng chất rắn màu vàng.



hợp chất (X1)

D. Phát hiện hợp chất

NMR

Đối với một số hợp chất, phổ NMR được ghi sử dụng phổ kế Bruker Avance 500 có đầu dò cộng hưởng ba ngược (^{1}H, ^{13}C, ^{15}N TXI) với gradien z và hoạt động ở 500 MHz với proton và 125 MHz với cacbon; phổ kế Bruker DPX 400 có 5mm đầu dò cộng hưởng ba ngược (^{1}H, ^{13}C, ^{19}F BBI) hoạt động ở 400 MHz với proton và 100 MHz với cacbon; hoặc phổ kế Bruker DPX 300 có đầu dò dò kép 5mm (^{1}H, ^{13}C, QNP) với gradien z và hoạt động ở 300 MHz với proton và 75 MHz với cacbon.

Dung môi được đơteri hóa là clorofom-d (clorofom được đơteri hóa, $CDCl_3$) hoặc DMSO-d_6 (DMSO được đơteri hóa, dimetyl-d6 sulfoxit). Chuyển vị hóa học (δ) được báo cáo theo phần với mỗi triệu (ppm) tương ứng với tetrametylsilan (TMS), được sử dụng làm chất chuẩn nội.

Hợp chất (B1)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom -d) δ ppm 8,07 (s, 1 H) 7,39 - 7,65 (m, 2 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,18 - 6,46 (m, 1 H) 4,28 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 4,06 - 4,11 (m, 1 H) 3,73 - 3,98 (m, 3 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 2,86 - 3,32 (m, 4 H) 1,57 - 2,23 (m, 10 H) 1,17 - 1,51 (m, 9 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,07 (s, 1 H) 7,39 - 7,65 (m, 2 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 6,76 (s, 1 H) 6,18 - 6,46 (m, 1 H) 4,68 (br s, 1 H) 4,06 - 4,11 (m, 1 H) 3,73 - 3,98 (m, 3 H) 3,53 - 3,65 (m, 1 H) 2,86 - 3,32 (m, 4 H) 1,57 - 2,23 (m, 10 H) 1,17 -

1,51 (m, 9 H)

Hợp chất (B3)

Đồng phân hình học lớn (80%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 1 H) 8,02 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 6,86 - 7,27 (m, 3 H) 6,34 (br s, 1 H) 3,55 - 4,02 (m, 6 H) 2,95 - 3,27 (m, 3 H) 1,75 - 2,05 (m, 4 H) 1,35 - 1,70 (m, 12 H) 0,97 - 1,29 (m, 5 H)

Đồng phân hình học nhỏ (20%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,98 (s, 1 H) 8,02 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 6,86 - 7,27 (m, 3 H) 6,34 (br s, 1 H) 4,43 - 4,56 (m, 1 H) 3,55 - 4,02 (m, 5 H) 2,95 - 3,27 (m, 3 H) 1,75 - 2,05 (m, 4 H) 1,35 - 1,70 (m, 12 H) 0,97 - 1,29 (m, 5 H)

Hợp chất (C4)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (br s, 1 H) 8,06 (br t, J=8,3 Hz, 1 H) 7,56 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 7,39 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 2 H) 4,78 - 4,93 (m, 1 H) 4,15 (br s, 2 H) 3,99 (br d, J=12,5 Hz, 1 H) 3,36 - 3,78 (m, 3 H) 3,01 - 3,29 (m, 2 H) 2,92 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,86 - 2,11 (m, 1 H) 1,51 - 1,82 (m, 4 H) 1,08 - 1,43 (m, 9 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,15 (br s, 1 H) 8,06 (br t, J=8,3 Hz, 1 H) 7,56 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 7,39 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,01 - 7,08 (m, 2 H) 4,78 - 4,93 (m, 1 H) 4,35 - 4,52 (m, 1 H) 4,15 (br s, 2 H) 3,36 - 3,78 (m, 3 H) 3,01 - 3,29 (m, 3 H) 1,86 - 2,11 (m, 1 H) 1,51 - 1,82 (m, 4 H) 1,08 - 1,43 (m, 9 H)

Hợp chất (D3)

Đồng phân hình học lớn (70%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,25 (s, 1 H) 8,11 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 6,86 - 7,24 (m, 4 H) 3,37 - 3,84 (m, 3 H) 3,24 (q, J=7,7 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 0,99 - 2,06 (m, 16 H)

Đồng phân hình học nhỏ (30%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,25 (s, 1 H) 8,11 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 6,86 - 7,24 (m, 4 H) 4,44 - 4,58 (m, 1 H) 3,37 - 3,84 (m, 2 H) 3,24 (q, J=7,7 Hz, 2 H) 3,13 (s, 3 H) 0,99 - 2,06 (m, 16 H)

Hợp chất (E2)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,64 (s, 1 H), 8,52 (d, J=4,8Hz, 2 H) 8,12 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 7,35 (d, J=4,6 Hz, 2H), 6,98 - 7,15 (m, 2 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,46- 3,73 (m, 1 H) 3,30 - 3,50 (m, 2 H) 2,91 (br t, J=12,7 Hz, 1 H) 0,97 - 2,12 (m, 14 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,64 (s, 1 H), 8,52 (d, J=4,8Hz, 2 H) 8,12 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,75 - 7,85 (m, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 7,35 (d, J=4,6 Hz, 2H), 6,98 - 7,15 (m, 2 H) 4,5 - 4,60 (m, 1 H) 3,77 (s, 2 H) 3,52 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,20 - 3,50 (m, 3 H) 0,97 - 2,12 (m, 14 H)

Hợp chất (E3)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 8,14 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 7,19 (s, 1 H), 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H) 3,95 (br d, J=13,1 Hz, 1 H) 3,60 - 3,75 (m, 1 H) 2,85 - 3,27 (m, 3 H) 1,03 - 2,12 (m, 14 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,70 (s, 1 H), 8,14 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,70 - 7,80 (m, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,40 - 7,50 (m, 1 H) 7,19 (s, 1 H), 6,99 - 7,12 (m, 2 H) 6,92 (s, 1 H), 4,96 (s, 2 H) 4,35 - 4,70 (m, 1 H) 3,52 (br d, J=13,1 Hz, 1 H) 2,85 - 3,27 (m, 3 H) 1,03 - 2,12 (m, 14 H)

Hợp chất (E5)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,36 (br s, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 7,67 - 7,95 (m, 1 H) 7,44 (br s, 1 H) 6,70 - 7,17 (m, 2 H) 5,83 - 6,25 (m, 1 H) 5,06 - 5.34 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=9,4 Hz, 1 H) 3,45 - 3,81 (m, 1 H) 3,09 - 3,25 (m, 6 H) 1,53 - 2,19 (m, 6 H) 1,41 (br s, 3 H) 1,22 - 1,34 (m, 2 H) 1,13 (br s, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,36 (br s, 1 H) 8,10 (br s, 1 H) 7,67 - 7,95 (m, 1 H) 7,44 (br s, 1 H) 6,70 - 7,17 (m, 2 H) 5,83 - 6,25 (m, 1 H) 5,06 - 5.34 (m, 1 H) 4,33 - 4,54 (m, 1 H) 3,45 - 3,81 (m, 1 H) 3,09 - 3,25 (m, 6 H) 1,53 - 2,19 (m, 6 H) 1,41 (br s, 3 H) 1,22 - 1,34 (m, 2 H) 1,13 (br s, 3 H)

Hợp chất (E7)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (s, 1 H) 8,10 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 7,81 (br d, J=13,4 Hz, 1 H) 7,43 (br d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 3,99 (br d, J=12,7 Hz, 1 H) 3,49 - 3,76 (m, 3 H) 2,73 - 3,26 (m, 6 H) 2,59 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 1,88 - 2,13 (m, 1 H) 1,53 - 1,85 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 3 H) 1,10 - 1,20 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (s, 1 H) 8,10 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 7,81 (br d, J=13,4 Hz, 1 H) 7,43 (br d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,03 - 7,10 (m, 2 H) 4,39 - 4,49 (m, 1 H) 3,49 - 3,76 (m, 3 H) 2,73 - 3,26 (m, 6 H) 2,59 (t, J=6,1 Hz, 2 H) 1,88 - 2,13 (m, 1 H) 1,53 - 1,85 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 3 H) 1,10 - 1,20 (m, 3 H)

Hợp chất (E10)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,58 (s, 1 H) 8,10 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 1 H) 6,97 - 7,11 (m, 2 H) 4,00 (br d, J=12,9 Hz, 1 H)

3,70 - 3,78 (m, 1 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 2,90 (t, J=12,2 Hz, 1 H) 1,06 - 2,16 (m, 15 H) 0,76 - 0,91 (m, 4 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,58 (s, 1 H) 8,10 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 7,72 - 7,82 (m, 1 H) 7,35 - 7,50 (m, 1 H) 6,97 - 7,11 (m, 2 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,07 - 3,20 (m, 3 H) 1,06 - 2,16 (m, 15 H) 0,76 - 0,91 (m, 4 H)

Hợp chất (E25)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (br s, 1 H) 8,09 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 7,29 - 7,44 (m, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 6,77 (br s, 1 H) 3,94 - 4,04 (m, 1 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,05 - 3,27 (m, 3 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 1,49 - 2,12 (m, 5 H) 1,03 - 1,45 (m, 10 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (br s, 1 H) 8,09 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 7,29 - 7,44 (m, 2 H) 7,01 - 7,10 (m, 2 H) 6,77 (br s, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 3,62 - 3,77 (m, 1 H) 3,44 - 3,57 (m, 1 H) 3,05 - 3,27 (m, 3 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 1 H) 1,49 - 2,12 (m, 5 H) 1,03 - 1,45 (m, 10 H)

Hợp chất (E27)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 8,05 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,75 - 7,90 (m, 2 H) 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,95 - 7,12 (m, 2 H), 3,90 - 4,05 (m, 1H), 3,62 - 3,75 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 2,91 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 2,35 - 2,70 (m, 6 H) 1,06 - 2,15 (m, 15 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (s, 1 H), 8,05 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,75 - 7,90 (m, 2 H) 7,41 (d, J=7,9 Hz, 1H), 6,95 - 7,12 (m, 2 H) 4,38 - 4,53 (m, 1 H) 3,52 - 3,61 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,05 - 3,20 (m, 1 H) 2,35 - 2,70 (m, 6 H) 1,06 - 2,15 (m, 15 H)

Hợp chất (E28)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (br s, 1 H) 8,09 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,43 (br d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 2 H) 3,93 - 4,06 (m, 1 H) 3,61 - 3,77 (m, 1 H) 3,24 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 2,88 - 3,18 (m, 4 H) 2,82 (s, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 4 H) 1,86 - 2,13 (m, 1 H) 1,51 - 1,85 (m, 4 H) 1,41 (br t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,36 (m, 3 H) 1,07 - 1,19 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 10,34 (br s, 1 H) 8,09 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,43 (br d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,05 (br t, J=7,2 Hz, 2 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=14,9 Hz, 1 H) 3,24 (q, J=7,0 Hz, 2 H) 2,88 - 3,18 (m, 4 H) 2,82 (s, 3 H) 2,56 - 2,66 (m, 4 H) 1,86 - 2,13 (m, 1 H) 1,51 - 1,85 (m, 4 H) 1,41 (br t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,36 (m, 3 H) 1,07 - 1,19 (m, 3 H)

Hợp chất (F15)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,5 (br s, 1 H) 9,18 - 9,20 (m, 1 H) 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,34 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 3 H) 7,21 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,13 (br s, 1 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,68 - 3,75 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 2,94 (t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 1,55 - 1,86 (m, 5 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,23 - 1,39 (m, 2 H) 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,5 (br s, 1 H) 9,18 - 9,20 (m, 1 H) 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,34 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 3 H) 7,23 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,14 (br s, 1 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,11 - 3,18 (m, 1 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 1,55 - 1,86 (m, 5 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,23 - 1,39 (m, 2 H) 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (F16)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,05 - 8,16 (m, 1 H) 7,78 (br s, 1 H) 7,37 - 7,53 (m, 2 H) 7,32 (br d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=4,3 Hz, 1 H) 6,58 - 6,96 (m, 2 H) 4,26 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,92 - 4,02 (m, 1 H) 2,87 - 3,26 (m, 3 H) 1,93 - 2,21 (m, 1 H) 1,64 - 1,75 (m, 1H) 1,21 - 1,49 (m, 12 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,05 - 8,16 (m, 1 H) 7,78 (br s, 1 H) 7,37 - 7,53 (m, 2 H) 7,32 (br d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,15 (t, J=4,3 Hz, 1 H) 6,58 - 6,96 (m, 2 H) 4,61 - 4,74 (m, 1 H) 3,85 (br d, J=15,3 Hz, 1 H) 2,87 - 3,26 (m, 3 H) 1,93 - 2,21 (m, 1 H) 1,64 - 1,75 (m, 1H) 1,21 - 1,49 (m, 12 H)

Hợp chất (F19):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,69 (br s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 8,38 (dd, J=11,7, 1,3 Hz, 1 H) 8,32 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=12,3, 1,3 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,20- 7,24 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 4,00 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 3,28 (q, J=7,4 Hz, 2 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,55 - 1,86 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,40 (m, 3 H) 1,10 - 1,19 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,69 (br s, 1 H) 9,01 (s, 1 H) 8,38 (dd, J=11,7, 1,3 Hz, 1 H) 8,32 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=12,3, 1,3 Hz, 1 H) 7,93 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,20- 7,24 (m, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 4,39 - 4,49 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,28 (q, J=7,4 Hz, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 1,55 - 1,86 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,40 (m, 3 H) 1,10 - 1,19 (m, 3 H)

Hợp chất (F20):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,50 (br s, 1 H) 8,23 - 8,38 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 1 H) 7,94 - 8,07 (m, 3 H) 7,21- 7,25 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 3,97 - 4,04

(m, 1 H) 3,67 - 3,76 (m, 1 H) 3,28 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 2,94 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,92 - 1,97 (m, 1 H) 1,54 - 1,87 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,12 - 118 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,50 (br s, 1 H) 8,23 - 8,38 (m, 1 H) 8,12 - 8,17 (m, 1 H) 7,94 - 8,07 (m, 3 H) 7,21- 7,25 (m, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 1 H) 4,40 - 4,50 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,28 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 1,54 - 1,87 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,12 - 118 (m, 3 H)

Hợp chất (F21):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1 H) 9,19 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,34 - 8,41 (m, 2 H) 8,27 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 3,98 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,58 - 3,69 (m, 1 H) 2,85 - 3,05 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,19 - 1,87 (m, 11 H) 1,07 - 1,19 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1 H) 9,19 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,34 - 8,41 (m, 2 H) 8,27 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,17 - 8,25 (m, 2 H) 7,17 - 7,22 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 4,39 - 4,49 (m, 1 H) 3,48 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 2,95 - 3,05 (m, 1 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 1,19 - 1,87 (m, 11 H) 1,07 - 1,19 (m, 3 H)

Hợp chất (F22):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,31 (br s, 1 H) 9,17 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,35 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=12,5, 1,4 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,2, 1,3 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,06 - 7,29 (m, 5 H) 5,63 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 3,92 (br dd, J=13,7, 3,9 Hz, 1 H) 3,48 - 3,56 (m, 1 H) 2,89 - 3,31 (m, 3 H) 2,75 (br d, J=16,4 Hz, 1 H) 1,55 (d, J=6,9 Hz, 3 H) 1,40 - 1,48 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,31 (br s, 1 H) 9,17 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,35 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,16 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,98 (dd, J=12,5, 1,4 Hz, 1 H) 7,88 (dd, J=8,2, 1,3 Hz, 1 H) 7,06 - 7,29 (m, 6 H) 5,06 (q, J=6,8 Hz, 1 H) 4,59 (br dd, J=12,8, 3,3 Hz, 1 H) 2,84 - 3,31 (m, 5 H) 1,59 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,40 - 1,48 (m, 3 H)

Hợp chất (F23):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,48 (br s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 7,96 - 8,54 (m, 5 H) 6,99 - 7,45 (m, 6 H) 5,62 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 3,92 (br d, J=9,6Hz, 1 H) 3,52 (br t, J=10,9 Hz, 1 H) 2,89 - 3,32 (m, 3 H) 2,75 (br d, J=16,2 Hz, 1 H) 1,55 (br d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,36 - 1,50 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,48 (br s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 7,96 - 8,54 (m, 5 H) 6,99 - 7,45 (m, 6 H) 4,97 - 5,19 (m, 1 H) 4,58 (br d, J=10,1 Hz, 1 H) 2,82 - 3,32 (m, 5 H) 1,59 (br d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,36 - 1,50 (m, 3 H)

Hợp chất (F24):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,32 (br s, 1 H) 9,16 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J=8,2, 2,5 Hz, 1 H) 8,33 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=12,6, 1,6 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,65 - 3,76 (m, 1 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 2,94 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 1,89 - 2,00 (m, 1 H) 1,54 - 1,86 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,39 (m, 3 H) 1,12 - 1,18 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,32 (br s, 1 H) 9,16 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,41 (dd, J=8,2, 2,5 Hz, 1 H) 8,33 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,15 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,97 (dd, J=12,6, 1,6 Hz, 1 H) 7,87 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,19 - 7,24 (m, 1 H) 7,11 - 7,15 (m, 1 H) 4,40 - 4,50 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,10 - 3,18 (m,

1 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 1,54 - 1,86 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,39 (m, 3 H) 1,12 - 1,18 (m, 3 H)

Hợp chất (F25):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,37 (br s, 1 H) 8,82 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=1,3 Hz, 1 H) 8,34 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=5,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=12,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 2,94 (t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 1 H) 1,54 - 1,85 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,21 - 1,39 (m, 3 H) 1,12 - 1,18 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,37 (br s, 1 H) 8,82 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,40 (d, J=1,3 Hz, 1 H) 8,34 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,08 (dd, J=5,0, 1,9 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=12,3, 1,6 Hz, 1 H) 7,92 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H) 7,20 - 7,25 (m, 1 H) 7,11 - 7,16 (m, 1 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,26 - 3,31 (m, 2 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 1,54 - 1,85 (m, 4 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,21 - 1,39 (m, 3 H) 1,12 - 1,18 (m, 3 H)

Hợp chất (F26)

Đồng phân hình học lớn: 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,19 (m, 3 H) 1,24 - 1,37 (m, 3 H) 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,59 (br s, 1 H) 1,75 – 1,81 (m, 3 H) 2,04 – 2,10 (m, 1 H) 2,94 (br t, J = 12,4 Hz, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,57 (br d, J = 15,2 Hz, 1 H) 4,01 (br d, J = 13,6 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,1, 3,5 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1 H).

Đồng phân hình học nhỏ: 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,19 (m, 3 H) 1,24 - 1,37 (m, 3 H) 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,59 (br s, 1 H) 1,75 – 1,81 (m, 3 H) 1,92 – 1,99 (m, 1H) 3,11 - 3,18 (m, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,71 - 3,76 (m, 1 H) 4,46 (dt, J = 11,9, 6,2 Hz, 1 H)

7,14 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,1, 3,5 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1 H).

Hợp chất (F27)

Đồng phân hình học lớn: 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,19 (m, 3 H) 1,24 - 1,37 (m, 3 H) 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,59 (br s, 1 H) 1,75 – 1,81 (m, 3 H) 2,04 – 2,10 (m, 1 H) 2,94 (br t, J = 12,4 Hz, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,57 (br d, J = 15,2 Hz, 1 H) 4,01 (br d, J = 13,6 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,1, 3,5 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1 H).

Đồng phân hình học nhỏ: 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 - 1,19 (m, 3 H) 1,24 - 1,37 (m, 3 H) 1,45 (t, J = 7,6 Hz, 3H) 1,59 (br s, 1 H) 1,75 – 1,81 (m, 3 H) 1,92 – 1,99 (m, 1H) 3,11 - 3,18 (m, 1 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,71 - 3,76 (m, 1 H) 4,46 (dt, J = 11,9, 6,2 Hz, 1 H) 7,14 (d, J = 6,6 Hz, 1 H) 7,36 (dd, J = 7,1, 3,5 Hz, 1 H) 7,69 (dd, J = 8,6, 4,0 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J = 8,3, 6,8 Hz, 1 H) 8,50 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 9,03 (dd, J = 4,0, 1,5 Hz, 1 H).

Hợp chất (F28)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,42 - 1,48 (m, 3 H) 1,54 - 1,61 (m, 3 H) 2,76 (br d, J = 16,2 Hz, 1 H) 2,91 - 2,96 (m, 1 H) 3,29 (s, 1H) 3,35 – 3,33 (m, 1H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 5,07 (br d, J = 6,6 Hz, 1 H) 5,63 (q, J = 6,4 Hz, 1 H) 7,08 - 7,27 (m, 4 H) 7,34 (br d, J = 7,1 Hz, 1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,1, 4,0 Hz, 1 H) 7,98 (br d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,41 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,51 (br d, J = 8,1 Hz, 1 H) 9,04 (br d, J = 3,0 Hz, 1 H).

Đồng phân hình học nhỏ: 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,42 - 1,48 (m, 3 H) 1,54 - 1,61 (m, 3 H) 2,76 (br d, J = 16,2 Hz, 1 H) 3,02 - 3,11 (m, 1 H) 3,29 (s, 1H) 3,35 – 3,33 (m, 1H) 3,53 (br t, J = 11,1 Hz, 1 H) 4,54 - 4,63 (m, 1 H) 7,08 - 7,27 (m, 4 H) 7,34 (br d, J = 7,1 Hz,

1 H) 7,38 - 7,44 (m, 1 H) 7,70 (dd, J = 8,1, 4,0 Hz, 1 H) 7,98 (br d, J = 8,6 Hz, 1 H) 8,41 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H) 8,51 (br d, J = 8,1 Hz, 1 H) 9,04 (br d, J = 3,0 Hz, 1 H)

Hợp chất (F29)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, J=6,1 Hz, 3 H) 1,20 - 1,46 (m, 6 H) 1,54 - 1,83 (m, 4 H) 1,90 - 2,09 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,9 Hz, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,1 Hz, 1 H) 5,06 (s, 2 H) 7,09 - 7,12 (m, 1 H) 7,14 (d, J=6,4 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,70 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 12,95 - 13,18 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,1 Hz, 3 H) 1,20 - 1,46 (m, 6 H) 1,54 - 1,83 (m, 4 H) 1,90 - 2,09 (m,1 H) 3,06 - 3,19 (m, 1 H) 3,20 - 3,28 (m, 2 H) 3,54 (br d, J=14,1 Hz, 1 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 5,1 (s, 2 H) 7,09 - 7,12 (m, 1 H) 7,14 (d, J=6,4 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,70 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 12,95 - 13,18 (m, 1 H)

Hợp chất (F30)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, J= 6,6 Hz, 3 H) 1,21 - 1,36 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,57 - 1,80 (m, 5 H) 1,92 – 2,12 (m, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 2,93 (t, J= 12,9 Hz,1 H) 3,26 (q, J=7,3 Hz 3 H) 3,70 (br s, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 6,39 (br s, 1 H) 7,07 - 7,12 (m, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 8,12 (t, J=8,3 Hz, 1 H) 12,26 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J= 6,6 Hz, 3 H) 1,21 - 1,36 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,57 - 1,80 (m, 5 H) 1,92 – 2,12 (m, 2 H) 2,37 - 2,44 (m, 2 H) 3,09 - 3,16 (m, 1 H) 3,26 (q, J=7,3 Hz 3 H) 3,54 (br s, 1 H) 4,44 (m, 1 H) 6,39 (br s, 1 H) 7,07 - 7,12 (m, 2 H) 7,38 - 7,46 (m, 2 H) 8,12 (t, J=8,3 Hz, 1 H) 12,26 (br s, 1 H)

Hợp chất (F31)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 (d, J=1,3 Hz, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 2 H) 8,12 - 8,23 (m, 3 H) 7,21 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,65 - 3,76 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,3 Hz, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,54 - 1,85 (m, 7 H) 1,20 - 1,49 (m, 6 H) 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,01 (br d, J=0,9 Hz, 2 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9,14 (d, J=1,3 Hz, 1 H) 8,26 - 8,37 (m, 2 H) 8,12 - 8,23 (m, 3 H) 7,23 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 3,52 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,08 - 3,16 (m, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 1,54 - 1,85 (m, 7 H) 1,20 - 1,49 (m, 6 H) 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,01 (br d, J=0,9 Hz, 2 H)

Hợp chất (F32)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,53 (br s, 1 H) 9,19 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,31 - 8,36 (m, 1 H) 8,26 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 7,20 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H) 4,31 (quin, J=8,6 Hz, 1 H) 4,01 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,65 - 3,81 (m, 1 H) 2,94 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,33 - 2,45 (m, 2 H) 2,14 - 2,28 (m, 1 H) 1,99 - 1,88 (m, 2 H) 1,87 - 1,52 (m, 4 H) 1,21 - 1,49 (m, 3 H) 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,53 (br s, 1 H) 9,19 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 8,38 (dd, J=8,2, 2,2 Hz, 1 H) 8,31 - 8,36 (m, 1 H) 8,26 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 7,21 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 4,40 - 4,49 (m, 1 H) 4,31 (quin, J=8,6 Hz, 1 H) 3,55 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,33 - 2,45 (m, 2 H) 2,13 - 2,02 (m, 1 H) 1,99 - 1,88 (m, 2 H) 1,87 - 1,52 (m, 4 H) 1,21 - 1,49 (m, 3 H) 1,17 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (F33)

Đồng phân hình học lớn 70%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 3 H) 1,47 (t, J=7,4 Hz, 4 H) 1,59 - 1,89 (m, 4 H) 1,93 - 1,99 (m 1 H) 2,95 (t, J=12,9 Hz, 1 H) 3,28 - 3,32 (m, 2 H) 3,71 - 3,75 (m, 1 H) 4,01 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=7,8, 3,8 Hz, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 2 H) 8.78 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 13,61 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 30%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 3 H) 1,47 (t, J=7,4 Hz, 4 H) 1,59 - 1,89 (m, 4 H) 2,04 – 2,10 (m 1 H) 3,13 - 3,18 (m, 1 H) 3,28 - 3,32 (m, 2 H) 3,55 - 3,58 (m, 1 H) 3,43 -3,48 (m, 1 H) 7,18 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,32 (dd, J=7,8 Hz, J= 3,8 Hz, 1 H) 8,09 - 8,16 (m, 2 H) 8.78 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,90 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1 H) 13,61 (br s, 1 H)

Hợp chất (F34)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41-1,50 (m, 3 H) 1,52-1,62 (m, 3 H) 2,74 - 3,11 (m, 2 H) 3,24 – 3,37 (m, 2H) 3,42 – 3,57 (m, 1 H) 3,93 (br dd, J=13,6, 4,6 Hz, 1 H) 5,60 – 5,66 (m, 1 H) 7,07 - 7,26 (m, 4 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 8,14 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 2 H) 8,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,38 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 13,18 - 13,43 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 1,50 (m, 3 H) 1,52 - 1,62 (m, 3 H) 2,74 - 3,11 (m, 2 H) 3,24 – 3,37 (m, 2H) 3,42 – 3,57 (m, 1 H) 4,56 – 4,62 (m, 1 H) 5,06 (br d, J=6,6 Hz, 1 H) 7,07 - 7,26 (m, 4 H) 7,32 - 7,42 (m, 2 H) 8,14 (dd, J=8,6, 3,5 Hz, 2 H) 8,29 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,38 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 8.71 (s, 1 H) 13,18 - 13,43 (m, 1 H)

Hợp chất (F35)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 – 1,41 (m, 1 H) 1,43 (t, J=7,58 Hz, 3 H) 1,45 - 1,81 (m, 5 H) 1,80 -1,89 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 3,03 – 3,11 (m, 1 H) 3,15 - 3,23 (m, 1H)3,22 - 3,29 (q, J=7,58, 14,65 Hz, 2 H) 3,93 (d, J=13,64 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1

H) 7,15 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 8,16 - 8,40 (m, 5 H) 9,19 (d, J=2,02 Hz, 1 H) 13,48 (m, 1 H)

Hợp chất (F36)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (dd, J=8,5, 6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,40 (m, 3 H) 1,46 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 4 H) 1,92 - 2,02 (m, 1 H) 2,95 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,70 - 3,78 (m, 1 H) 4,02 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,4, 3,3 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 2 H) 8,44 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 13,27 - 13,48 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (dd, J=8,5, 6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,40 (m, 3 H) 1,46 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,60 - 1,85 (m, 4 H) 1,92 - 2,02 (m, 1 H) 3,10 - 3,22 (m, 1 H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,57 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 4,47 (dt, J=12,0, 6,0 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,34 (dd, J=8,4, 3,3 Hz, 1 H) 8,03 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 8,11 - 8,19 (m, 2 H) 8,44 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,80 (s, 1 H) 13,27 - 13,48 (m, 1 H)

Hợp chất (F37)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 3 H), 1,40-1,43 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 1,46-1,62 (m, 5 H), 1,67-1,80 (m, 3 H), 1,88-2,09 (m, 5 H), 2,19-2,23 (t, J= 10,7 Hz, 1 H), 2,56-2,61 (m, 1 H), 3,10-3,15 (m, 1 H), 3,21-3,27 (q, J= 7,6, 14,8Hz, 2 H), 3,67-3,74 (m, 1 H), 3,99 (d, J= 13,2 Hz, 1 H), 7,06 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 (dd, J=7,4, 6,5 Hz, 2 H) 8,06 (t, J=7,9 Hz, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J= 6,3 Hz, 3H), 1,25-1,29 (m, 3 H), 1,40-1,43 (t, J=7,6 Hz, 3 H), 1,46-1,62 (m, 5 H), 1,67-1,80 (m, 3 H), 1,88-2,09 (m, 5 H), 2,19-2,23 (t, J= 10,7 Hz, 1 H), 2,56-2,61 (m, 1 H), 2,90-2,95 (t, J= 12 Hz, 1 H), 3,21-3,27 (q, J= 7,6, 14,8Hz, 2 H), 3,52-3,35 (m, 1 H), 4,40-4,47 (m, 1 H), 7,06 - 7,09 (m, 2 H) 7,25 (dd, J=7,4, 6,5 Hz, 2 H), 8,06 (t, J=7,9 Hz, 1 H)

Hợp chất (F38)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 1,23-1,36 (m, 6 H), 1,39-1,80 (m, 5H), 1,90-1,95 (m, 1 H), 2,88-2,96 (m, 2 H), 3,62-3,66 (m, 1 H), 3,99 (d, J= 13,2 Hz, 1 H), 5,07 (d, J=1,6 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J=8,8, 3,5 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,71 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 13,2 (bs, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J= 6,3 Hz, 3 H), 1,23-1,36 (m, 6 H), 1,39-1,80 (m, 5 H), 2,02-2,07 (m, 1 H), 2,88-2,96 (m, 1 H), 3,06-3,12 (m, 1 H), 3,45-3,48 (d, J= 15,5 Hz, 1 H), 4,39-4,44 (m, 1 H), 5,07 (d, J=1,6 Hz, 2 H) 6,85 (d, J=1,6 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J=8,8, 3,5 Hz, 1 H) 7,31 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,71 (t, J=7,2 Hz, 1 H), 13,2 (bs, 1 H)

Hợp chất (F39)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 3 H) 1,39 - 1,48 (m, 1 H) 1,56 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,83 (m, 2 H) 1,89 - 2,09 (m, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,32 - 2,48 (m, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 2,94 (t, J=12,5 Hz, 1 H) 3,72 (dt, J=10,1, 6,3 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 4,23 - 4,27 (m, 1 H) 5,07 (d, J=1,3 Hz, 2 H) 7,11 - 7,15 (m, 2 H) 7,32 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 12,94 - 13,17 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (dd, J=6,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 3 H) 1,39 - 1,48 (m, 1 H) 1,56 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,83 (m, 2 H) 1,89 - 2,09 (m, 2 H) 2,13 - 2,24 (m, 1 H) 2,32 - 2,48 (m, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 3,09 - 3,21 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,23 - 4,27 (m, 1 H) 4,45 (dt, J=12,1, 6,11 Hz, 1 H) 5,07 (d, J=1,3 Hz, 2 H) 7,11 - 7,15 (m, 2 H) 7,32 (d, J=7,88 Hz, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 7,70 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 12,94 - 13,17 (br s, 1 H

Compoud (F40)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22-1,39 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,56 – 1,84 (m, 4H) 1,92 – 1,98 (m, 1 H) 2,94 (t, J=12,5, 1 H) 3,25 – 3,29 (m, 2 H) 3,68 – 3,75 (m, 1 H) 4,01 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J=7,6, 3,5 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,17 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1H) 13,32 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,56 – 1,84 (m, 4H) 2,04 – 2,08 (m, 1 H) 3,11 – 3,18 (m, 1 H) 3,25 – 3,29 (m, 2 H) 3,55 (br d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,45 (dt, J=12,1, 6,1 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,23 (dd, J=7,6, 3,5 Hz, 1 H) 7,92 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,17 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1H) 13,32 (br s, 1 H)

Hợp chất (I1)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (t, J=7,6 Hz, 1 H)) 8,17 (s, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 2,93 (t, J=12,2 Hz, 1 H) 1,05 - 2,15 (m, 14 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (t, J=7,6 Hz, 1 H)) 8,17 (s, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,08 - 7,22 (m, 2 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 3,50 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,05 - 3,30 (m, 3 H) 1,15 - 2,15 (m, 14 H)

Hợp chất (I2)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,24 - 8,35 (m, 1 H) 7,53 - 7,73 (m, 2 H) 7,22 (dd, J=5,1, 4,0 Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 6,54 (br s, 1 H) 5,74 (br s, 1 H) 4,25 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 3,22 - 3,35 (m, 2 H) 2,84 - 3,18 (m, 1 H) 1,64 - 2,24 (m, 6 H) 1,19 - 1,56 (m, 8 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,24 - 8,35 (m, 1 H) 7,53 - 7,73 (m, 2 H) 7,22 (dd, J=5,1, 4,0 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,54 (br s, 1 H) 5,74 (br s, 1 H) 4,59 - 4,75 (m, 1 H) 3,87 (br d, J=15,3 Hz, 1 H) 3,22 - 3,35 (m, 2 H) 2,84 - 3,18 (m, 1 H) 1,64 - 2,24 (m, 6 H) 1,19 - 1,56 (m, 8 H)

Hợp chất (I12)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,15 (br s, 1 H) 7,79 - 7,93 (m, 2 H) 7,59 (br s, 1 H) 7,02 - 7,37 (m, 6 H) 5,62 (br d, J=7,2 Hz, 1 H) 3,91 (br d, J=10,4 Hz, 1 H) 3,51 (br t, J=10,8 Hz, 1 H) 2,68 - 3,28 (m, 4 H) 1,54 (br d, J=6,7 Hz, 3 H) 1,37 - 1,47 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,27 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 8,15 (br s, 1 H) 7,79 - 7,93 (m, 2 H) 7,59 (br s, 1 H) 7,02 - 7,37 (m, 6 H) 5,04 (br d, J=6,6 Hz, 1 H) 4,57 (br s, 1 H) 2,68 - 3,28 (m, 5 H) 1,58 (br d, J=6,7 Hz, 3 H) 1,37 - 1,47 (m, 3 H)

Hợp chất (I31)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 - 8,24 (m, 2 H) 7,82 - 7,93 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 1 H) 3,75 - 4,10 (m, 2 H) 2,95 (t, J=12,1 Hz, 1 H) 1,11 - 2,11 (m, 11 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,14 - 8,24 (m, 2 H) 7,82 - 7,93 (m, 3 H) 7,65 (s, 1 H) 7,41 - 7,50 (m, 1 H) 4,35 - 4,47 (m, 1 H) 3,62 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 1,11 - 2,11 (m, 11 H)

Hợp chất (I33)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 6,91 (s, 1 H) 3,00 - 4,00 (m, 9 H) 1,06 - 2,05 (m, 12 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,25 (t, J=7,6 Hz, 1 H)) 8,13 (s, 1 H) 7,80 - 7,90 (m, 2 H) 7,58 (s, 1 H) 7,14 - 7,23 (m, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 4,35 - 4,48 (m, 1 H) 3,23 - 4,57 (m, 8 H) 1,06 - 2,05 (m, 12 H)

Hợp chất (J1)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 7,85 - 7,98 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 4,03 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,70 - 3,90 (m, 1 H) 3,18 - 3,25 (m, 2 H) 2,95 (t, J=12,4 Hz, 1 H) 1,15 - 2,15 (m, 14 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,19 (s, 1 H), 7,85 - 7,98 (m, 3 H) 7,64 (s, 1 H) 7,15 - 7,20 (m, 1 H) 4,38 - 4,50 (m, 1 H) 3,55 (br d, J=13,1 Hz, 1 H) 3,10 - 3,25 (m, 3 H) 1,15 - 2,15 (m, 14 H)

Hợp chất (L1)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (br s, 1 H) 8,25 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,75 - 7,90 (m, 2 H) 7,05 - 7,25 (m, 2 H) 4,00 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,65 - 3,75 (m, 1 H) 2,70 - 3,40 (m, 4 H) 1,07 - 2,09 (m, 14 H) 0,52 - 0,80 (m, 4 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,63 (br s, 1 H) 8,25 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,75 - 7,90 (m, 2 H) 7,05 - 7,25 (m, 2 H) 4,38 - 4,55 (m, 1 H) 3,52 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 2,70 - 3,40 (m, 4 H) 1,07 - 2,09 (m, 14 H) 0,52 - 0,80 (m, 4 H)

Hợp chất (L6)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,40 (br s, 1 H) 8,25 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 3 H) 4,00 (br d, J=14,3 Hz, 1 H) 3,52 - 3,78 (m, 2 H) 2,92 - 3,31 (m, 3 H) 1,90 - 2,08 (m, 1 H) 1,53 - 1,82 (m, 4 H) 1,43 (br t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,30 (br d, J=7,0 Hz, 2 H) 1,14 (br dd, J=10,6, 6,5 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,40 (br s, 1 H) 8,25 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,71 - 7,79 (m, 2 H) 7,11 - 7,21 (m, 3 H) 4,42 - 4,52 (m, 1 H) 3,52 - 3,78 (m, 2 H) 2,92 - 3,31 (m, 3 H) 1,90 - 2,08 (m, 1 H) 1,53 - 1,82 (m, 4 H) 1,43 (br t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,30 (br d, J=7,0 Hz, 2 H) 1,14 (br dd, J=10,6, 6,5 Hz, 3 H)

Hợp chất (M6)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,48 (br s, 1 H) 7,80 - 8,08 (m, 3 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H) 7,62 (d, J=16,0 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,02 - 7,27 (m, 5 H) 6,70 (d, J=16,0 Hz, 1 H) 5,60 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 3,86 - 3,98 (m, 1 H) 2,70 - 3,55 (m, 4 H) 1,29 - 1,62 (m, 6 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,48 (br s, 1 H) 7,80 - 8,08 (m, 3 H) 7,69 - 7,73 (m, 1 H) 7,62 (d, J=16,0 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 7,02 - 7,27 (m, 5 H) 6,70 (d, J=16,0 Hz, 1 H) 5,04 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 4,50 - 4,65 (m, 1 H) 2,70 - 3,55 (m, 4 H) 1,29 - 1,62 (m, 6 H)

Hợp chất (M7)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,63 (br s, 1 H) 8,21 (br t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,81 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,71 (br d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 2 H) 6,71 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,64 - 3,76

(m, 1 H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 1,88 - 2,01 (m, 1 H) 1,05 - 1,86 (m, 13 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,63 (br s, 1 H) 8,21 (br t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,81 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,71 (br d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,07 - 7,24 (m, 2 H) 6,71 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,37 - 4,53 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 3,07 - 3,30 (m, 3 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 1,05 - 1,86 (m, 13 H)

Hợp chất (M8)

Đồng phân hình học lớn (70%)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,26 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,93 (br s, 1 H) 7,51 - 7,79 (m, 3 H) 7,00 - 7,38 (m, 4 H) 6,86 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 6,26 (br s, 1 H) 5,62 (br s, 1 H) 3,94 (s, 1 H) 3,23 - 3,57 (m, 2 H) 3,08 (br s, 3 H) 2,71 - 2,94 (m, 2 H) 1,56 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (30%)

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,26 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,93 (br s, 1 H) 7,51 - 7,79 (m, 3 H) 7,00 - 7,38 (m, 4 H) 6,86 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,63 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 6,26 (br s, 1 H) 5,09 (s, 1 H) 4,55 (s, 1 H) 3,23 - 3,57 (m, 2 H) 3,08 (br s, 3 H) 2,71 - 2,94 (m, 2 H) 1,56 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (M10)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,55 (br s, 1 H) 8,15 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,60 - 7,82 (m, 3 H) 7,02 - 7,43 (m, 4 H) 6,92 (br s, 1 H) 6,62 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 6,35 (s, 1 H) 5,60 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 3,80 - 3,90 (m, 1 H) 3,48 (s, 6 H) 2,60 - 3,41 (m, 3 H) 1,50 (d, J=6,4 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,55 (br s, 1 H) 8,15 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,60 - 7,82 (m, 3 H) 7,02 - 7,43 (m, 4 H) 6,92 (br s, 1 H) 6,62 (d, J=15,9 Hz, 1 H) 6,30

(s, 1 H) 5,05 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 4,50 - 4,55 (m, 1 H) 3,45 (s, 6 H) 2,60 - 3,41 (m, 3 H) 1,55 (d, J=6,4 Hz, 3 H)

Hợp chất (M14):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 (br s, 1 H) 8,26 - 8,31 (m, 2 H) 7,80 (br d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,73 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,33 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,05 - 7,29 (m, 2 H) 6,85 - 6,94 (m, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,31 (s, 1 H) 5,60 (q, J=6,9 Hz, 1 H) 3,84 (br dd, J=13,2, 4,4 Hz, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 3,19 - 3,32 (m, 1 H) 2,82 - 3,08 (m, 4 H) 2,72 (br d, J=16,7 Hz, 1 H) 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 (br s, 1 H) 8,26 - 8,31 (m, 2 H) 7,80 (br d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,73 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,05 - 7,29 (m, 3 H) 6,85 - 6,94 (m, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H)) 6,27 (s, 1 H) 4,96 - 5,04 (m, 1 H) 4,58 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 3,42 - 3,53 (m, 1 H) 3,19 - 3,32 (m, 1 H) 2,82 - 3,08 (m, 5 H) 1,57 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (M15):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 (br s, 1 H) 8,22 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,82 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,71 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,34 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 5 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 5,62 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 3,91 (br dd, J=13,6, 3,5 Hz, 1 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 2,91 - 3,10 (m, 1 H) 2,86 - 2,90 2,75 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,38 - 1,48 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 (br s, 1 H) 8,22 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,82 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,71 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,27 (m, 5 H) 7,06 - 7,10 (m, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 5,04 (q, J=6,4 Hz, 1 H) 4,54 - 4,62 (m, 1 H) 3,46 - 3,54 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 2,91 - 3,10 (m, 2 H) 1,58 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,38 - 1,48 (m, 3 H)

Hợp chất (M16):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 8,16 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 7,32 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,01 - 7,27 (m, 3 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,69 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 5,58 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 4,28 (br t, J=6,1 Hz, 1 H) 3,85 (br dd, J=13,6, 3,8 Hz, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 2,81 - 3,09 (m, 1 H) 2,72 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 1,95 - 2,06 (m, 4 H) 1,51 (br d, J=6,9 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 8,16 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,61 - 7,74 (m, 2 H) 7,01 - 7,27 (m, 4 H) 6,80 - 6,90 (m, 1 H) 6,69 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 6.07 (s, 1 H) 5,02 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 4,52 - 4,60 (m, 1 H) 4,28 (br t, J=6,1 Hz, 1 H) 3,43 - 3,51 (m, 2 H) 3,20 - 3,27 (m, 2 H) 2,81 - 3,09 (m, 2 H) 1,95 - 2,06 (m, 4 H) 1,56 (br d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (M17):

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,71 (br s, 1 H) 8,24 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,34 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,11 - 7,27 (m, 5 H) 5,62 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 3,91 (br dd, J=13,7, 3,6 Hz, 1 H) 3,48 - 3,55 (m, 1 H) 3,27 (q, J=7,7 Hz, 2 H) 2,91 - 3,11 (m, 1 H) 2,75 (br d, J=16,7 Hz, 1 H) 2,10 (d, J=0,9 Hz, 3 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,39 - 1,47 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,71 (br s, 1 H) 8,24 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,62 (s, 1 H) 7,47 - 7,58 (m, 2 H) 7,11 - 7,27 (m, 5 H) 7,06 - 7,10 (m, 1 H) 5,05 (q, J=6,7 Hz, 1 H) 4,58 (br dd, J=13,4, 3,9 Hz, 1 H) 3,21 - 3,31 (m, 3 H) 2,91 - 3,11 (m, 1 H) 2,84 - 2,91 (m, 1 H) 2,10 (d, J=0,9 Hz, 3 H) 1,59 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,39 - 1,47 (m, 3 H)

Hợp chất (M18):

Đồng phân hình học lớn (70%):

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,65 (br d, J=7,1 Hz, 3 H) 1,73-2,05 (m, 2 H) 2,78 - 2,98 (m, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H) 3,49 - 3,65 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 5,62 - 5,87 (m, 1 H) 6,66 - 6,78 (m, 2 H) 7,07 - 7,23 (m, 3 H) 7,34 (br d, J=4,04 Hz, 1 H) 7,63 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,80 (d, J=11,6 Hz, 1 H) 8,20 (t, J= 8,1 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (30%):

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,33 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,57 (d, J=7,1 Hz, 3 H)) 1,73-2,05 (m, 2 H) 2,78 - 2,98 (m, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 1 H) 4,57 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 5,08 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=7,1 Hz, 1H) 7,07 - 7,23 (m, 6 H) 7,64 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,67 - 7,74 (m, 1 H) 7,82 (d, J=11,6 Hz, 1 H) 8,23 (t, J= 8,1 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Hợp chất (M19):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 8,20 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 7,63 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 6,70 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,23 - 4,36 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 2,94 (t, J=12,5 Hz, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,34 - 2,44 (m, 2 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 1,88 - 2,11 (m, 2 H) 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 1,20 - 1,50 (m, 3 H) 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 8,20 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,67 - 7,72 (m, 1 H) 7,63 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 2 H) 6,70 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,45 (dt, J=11,9, 6,2 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 3,13 (br dd, J=14,7, 9,9 Hz, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,34 - 2,44 (m, 2 H) 2,14 - 2,25 (m, 1 H) 1,88 - 2,11 (m, 2 H) 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 1,20 - 1,50 (m, 3 H) 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (M20)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,61 (br s, 1 H) 8,22 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,82 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,72 (br d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,15 - 7,22 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 1 H) 6,70 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 3,98 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,64 - 3,74 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 1,50 - 1,84 (m, 7 H) 1,07 - 1,49 (m, 8 H) 0,99 (br s, 2H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,61 (br s, 1 H) 8,22 (br t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,82 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,72 (br d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,18 (br dd, J=7,3, 3,2 Hz, 1 H) 7,08 (d, J=6,9 Hz, 1 H) 6,70 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 3,50 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 2,01 - 2,08 (m, 1 H) 1,50 - 1,84 (m, 7 H) 1,07 - 1,49 (m, 8 H) 0,99 (br s, 2H)

Hợp chất (M21):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 (br s, 1 H) 8,22 (br t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,81 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,70 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,63 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,70 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 3,97 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,55 - 3,65 (m, 1 H) 2,85 - 3,14 (m, 2 H) 1,86 - 1,97 (m, 1H) 1,20 - 1,87 (m, 11 H) 1,10 (br d, J=6,0 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,56 (br s, 1 H) 8,22 (br t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,81 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,70 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,63 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 - 7,21 (m, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,70 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,32 - 4,50 (m, 1 H) 3,54 - 3,70 (m, 1 H) 2,85 - 3,14 (m, 2 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H) 1,20 - 1,87 (m, 11 H) 1,14 (br d, J=6,0 Hz, 3 H)

Hợp chất (M22):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 (br s, 1 H) 8,21 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,96 (br t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,06 (s, 1 H) 6,70 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 3,98 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,62 - 3,81

(m, 1 H) 2,92 (br t, J=12,4 Hz, 1 H) 1,86 - 1,99 (m, 1 H) 1,52 - 1,86 (m, 7 H) 1,18 - 1,49 (m, 5 H) 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 0,98 (s, 2 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,66 (br s, 1 H) 8,21 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,96 (br t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 6,70 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 4,37 - 4,49 (m, 1 H) 3,51 (br d, J=15,7 Hz, 1 H) 3,05 - 3,15 (m, 1 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H) 1,52 - 1,86 (m, 7 H) 1,18 - 1,49 (m, 5 H) 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 0,98 (s, 2 H)

Hợp chất (M23)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,64 (br s, 1 H) 8,19 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,95 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 6,69 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 4,28 (quin, J=8,8 Hz, 1 H) 3,95 - 4,10 (m, 1 H) 3,65 - 3,77 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,1 Hz, 1 H) 2,52 - 2,61 (m, 2 H) 2,31 - 2,45 (m, 2 H) 2,13 - 2,28 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 2 H) 1,52 - 1,87 (m, 4 H) 1,20 - 1,50 (m, 3 H) 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,64 (br s, 1 H) 8,19 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,95 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 6,69 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 4,40 - 4,52 (m, 1 H) 4,28 (quin, J=8,8 Hz, 1 H) 3,55 (br d, J=15,2 Hz, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 2,52 - 2,61 (m, 2 H) 2,31 - 2,45 (m, 2 H) 2,13 - 2,28 (m, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,52 - 1,87 (m, 4 H) 1,20 - 1,50 (m, 3 H) 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (M25):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22-1,39 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,84 (m, 4 H) 1,91 – 2,01 (m, 1 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,26 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=8,0, 3,3 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,7

Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=6,8 Hz, 1 H) 8,21 (t, J=6,9 Hz, 1 H) 12,68 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22-1,39 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,84 (m, 4 H) 2,01 – 2,10 (m, 1 H) 3,15 (br dd, J=7,1 Hz, 1 H) 3,26 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,54 (br d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=8,0, 3,3 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=6,8 Hz, 1 H) 8,21 (t, J=6,9 Hz, 1 H) 12,68 (br s, 1 H)

Hợp chất (M26):

Đồng phân hình học lớn: 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 - 1,46 (m, 3 H) 1,51 - 1,60 (m, 3 H) 2,71 - 2,79 (m, 1 H) 2,84 - 3,09 (m, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 1 H) 5,02 - 5,07 (m, 1 H) 5,59 - 5,64 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 7,07 - 7,26 (m, 4 H) 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 7,96 (br t, J = 7,3 Hz, 1 H) 8,22 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H) 12,65 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ: 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,38 - 1,46 (m, 3 H) 1,51 - 1,60 (m, 3 H) 2,71 - 2,79 (m, 1 H) 2,84 - 3,09 (m, 1 H) 3,22 - 3,29 (m, 2 H) 3,48 - 3,54 (m, 1 H) 3,91 (br dd, J = 14,2, 4,0 Hz, 1 H) 4,55 - 4,61 (m, 1 H) 6,70 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 7,07 - 7,26 (m, 4 H) 7,33 (d, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 7,96 (br t, J = 7,3 Hz, 1 H) 8,22 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H) 12,65 (br s, 1 H)

Hợp chất (M27)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,68 (br s, 1 H) 8,24 (br t, J=6,5 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=6,9 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,43 (br t, J=7,7 Hz, 1 H) 6,86 - 7,37 (m, 6 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 5,60 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 3,82 (br dd, J=13,6, 3,8 Hz, 1 H) 3,43 - 3,53 (m, 1 H) 2,62 - 3,07 (m, 2H) 2,67 - 2,77 (m, 1 H) 1,53 (br d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,23 - 1,41 (m, 4 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,68 (br s, 1 H) 8,24 (br t, J=6,5 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=6,9 Hz, 1 H) 7,79 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,43 (br t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,04 - 7,30 (m, 6 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 5,60 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 4,97 (q, J=6,4 Hz, 1 H) 4,51 - 4,60 (m, 1 H) 2,62 - 3,07 (m, 3 H) 1,56 (br d, J=6,9 Hz, 3 H) 1,23 - 1,41 (m, 4 H)

Hợp chất (M28)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,44 - 12,95 (m, 1 H) 8,22 (td, J=7,4, 1,3 Hz, 1 H) 7,92 - 8,01 (m, 1 H) 7,78 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,86 (s, 1 H) 6,70 (d, J=16,4 Hz, 1 H) 3,98 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,57 - 3,72 (m, 1 H) 2,86 - 3,01 (m, 2 H) 1,87 - 2,09 (m, 1 H) 1,49 - 1,87 (m, 4 H) 1,21 - 1,45 (m, 7 H) 1,10 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,44 - 12,95 (m, 1 H) 8,22 (td, J=7,4, 1,3 Hz, 1 H) 7,92 - 8,01 (m, 1 H) 7,78 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,42 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,87 (s, 1 H) 6,70 (d, J=16,4 Hz, 1 H) 4,36 - 4,47 (m, 1 H) 3,47 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 2,86 - 3,16 (m, 2 H) 1,87 - 2,09 (m, 1 H) 1,49 - 1,87 (m, 4 H) 1,21 - 1,45 (m, 7 H) 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (N1)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 (br t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 3 H) 7,46 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 7,08 - 7,23 (m, 3 H) 6,74 (d, J=16,0 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=11,7 Hz, 1 H) 3,47 - 3,78 (m, 1 H) 2,78 - 3,26 (m, 3 H) 1,88 - 2,12 (m, 1 H) 1,53 - 1,84 (m, 4 H) 1,42 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 3 H) 1,10 - 1,19 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,21 (br t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,55 - 7,64 (m, 3 H) 7,46 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 7,08 - 7,23 (m, 3 H) 6,74 (d, J=16,0 Hz, 1 H) 4,37 - 4,50 (m, 1 H) 3,47 - 3,78 (m, 1 H) 2,78 - 3,26 (m, 3 H) 1,88 - 2,12 (m, 1 H) 1,53 - 1,84 (m, 4 H) 1,42 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,22 - 1,35 (m, 3 H) 1,10 - 1,19 (m, 3 H)

Hợp chất (O1)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,16 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,17 (t, J=3,6 Hz, 1 H) 6,90 - 7,07 (m, 3 H) 4,25 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,04 (br s, 1 H) 2,81 - 3,30 (m, 4 H) 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 1,66 - 2,02 (m, 7 H) 1,33 - 1,55 (m, 6 H) 1,25 (br t, J=7,0 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, clorofom-d) δ ppm 8,16 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,17 (t, J=3,6 Hz, 1 H) 6,90 - 7,07 (m, 3 H) 4,60 - 4,73 (m, 1 H) 3,89 (br d, J=15,6 Hz, 1 H) 2,81 - 3,30 (m, 4 H) 2,61 - 2,70 (m, 1 H) 2,08 - 2,20 (m, 1 H) 1,66 - 2,02 (m, 7 H) 1,33 - 1,55 (m, 6 H) 1,25 (br t, J=7,0 Hz, 3 H)

Hợp chất (O2):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (t, J= 6,3 Hz 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,39 - 1,47 (m, 1 H) 1,42 (t, J=7,6 Hz 3 H) 1,50 – 2,11 (m, 7 H) 2,41 (br s, 1 H) 2,93 (br t, J=12,8 Hz, 1 H) 3,24 (q, J=7,3 Hz 2 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 8,05 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,6 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,3 Hz 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,39 - 1,47 (m, 1 H) 1,42 (t, J=7,6 Hz 3 H) 1,50 – 2,11 (m, 7 H) 2,41 (br s, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 (q, J=7,3 Hz 2 H) 3,53 (br d, J=14,2 Hz 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H)7,06 - 7,11 (m, 2 H) 7,13 - 7,23 (m, 2 H) 8,05 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,6 (br s, 1 H)

Hợp chất (O3):

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,18 (m, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 3 H) 1,40 - 1,49 (m, 2 H) 1,55 - 1,61 (m, 1 H) 1,63 - 1,83 (m, 3 H) 1,84 - 1,98 (m, 3 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 2,12 - 2,24 (m, 1 H) 2,32 - 2,47 (m, 3 H) 2,52 - 2,60 (m, 3 H) 2,93 (t, J=12,3 Hz, 1 H) 3,70 (dt, J=9,8, 6,3 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 4,23 - 4,32 (m,

1 H)) 7,10 – 7,11 (dd, J=7,9, 0,6 Hz, 1H) 7,12-7,15 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 7,18 - 7,21 (dt, J=7,6, 1,3 Hz, 1 H) 7,27 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=7,2 Hz, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,18 (m, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 3 H) 1,40 - 1,49 (m, 2 H) 1,55 - 1,61 (m, 1 H) 1,63 - 1,83 (m, 3 H) 1,84 - 1,98 (m, 3 H) 2,12 - 2,24 (m, 1 H) 2,32 - 2,47 (m, 3 H) 2,52 - 2,60 (m, 3 H) 3,07 - 3,20 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,23 - 4,32 (m, 1 H) 4,45 (dt, J=12,1, 6,1 Hz, 1 H) 7,10 – 7,11 (dd, J=7,9, 0,6 Hz, 1H) 7,12-7,15 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 7,18 - 7,21 (dt, J=7,6, 1,3 Hz, 1 H) 7,27 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=7,2 Hz, 1 H)

Hợp chất (W1):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,20-1,36 (m, 3 H) 1,40 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,54 - 1,83 (m, 4 H) 1,85 - 1,99 (m, 1 H) 2,92 (br t, J=12,4 Hz, 1 H) 3,22 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,51 - 3,60 (m, 1 H) 3,66 - 3,76 (m, 1 H) 3,93 - 4,02 (m, 3 H) 4,07 - 4,14 (m, 2 H) 6,37 - 6,44 (m, 2 H) 6,93 (t, J=4,7 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,67 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,20-1,36 (m, 3 H) 1,40 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,54 - 1,83 (m, 4 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,22 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,51 - 3,60 (m, 2 H) 3,93 - 4,02 (m, 2 H) 4,07 - 4,14 (m, 2 H) 4,38 - 4,49 (m, 1H) 6,37 - 6,44 (m, 2 H) 6,93 (t, J=4,7 Hz, 1 H) 7,00 (d, J=7,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,67 (br s, 1 H

Hợp chất (W4)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,12 (d, J= 6,1 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,55 - 1,67 (m, 3 H) 1,68 - 1,82 (m, 4 H) 1,90 - 1,98 (m, 2 H) 2,90 - 2,97 (m, 2 H) 3,09 - 3,14 (m, 1 H) 3,20 - 3,26 (m, 2 H) 3,64- 3,67 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,68 - 3,73 (m, 1 H) 3,80 - 3,84 (dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1 H) 3,98 - 4,01 (br d,

J=12,9 Hz, 1 H) 6,85 - 6,89 (dd, J=13,2, 2,2 Hz, 1 H) 6,91 - 6,94 (dd, J= 6,3, 2,3 Hz, 1 H) 6,95 - 6,97 (m, 1 H) 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 12,34 - 12,54 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J= 6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,55 - 1,67 (m, 3 H) 1,68 - 1,82 (m, 4 H) 1,90 - 1,98 (m, 1 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 2,90 - 2,97 (m, 2 H) 3,09 - 3,14 (m, 1 H) 3,20 - 3,26 (m, 2 H) 3,52 – 3,56 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,64- 3,67 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,80 - 3,84 (dd, J=9,8, 3,2 Hz, 1 H) 4,42 - 4,47 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (dd, J=13,2, 2,2 Hz, 1 H) 6,91 - 6,94 (dd, J=6,3, 2,3 Hz, 1 H) 6,95 - 6,97 (m, 1 H) 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 12,34 - 12,54 (m, 1 H)

Hợp chất (W5)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 - 1,15 (m, 3 H) 1,15 – 1,44 (m, 3 H) 1,52 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,44 - 1,85 (m, 7 H) 1,91- 2,00 (m, 2 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,08 - 3,17 (m, 1 H) 3,18 - 3,27 (q, J=7,6, 15,2 Hz, 2 H) 3,50 – 4,04 (m, 4 H) 6,83 - 7,02 (m, 4 H) 7,97 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 12,17 - 12,46 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 - 1,15 (m, 3 H) 1,15 – 1,44 (m, 3 H)1,52 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,44 - 1,85 (m, 7 H) 1,91 - 2,00 (m, 1 H) 2,00 – 2,10 (m, 1 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 2,87 - 3,01 (m, 2 H) 3,08 - 3,17 (m, 1 H) 3,18 - 3,27 (q, J=7,6, 15,2 Hz, 2 H) 3,50 – 4,04 (m, 3 H) 4,39 -4,49 (m, 1 H) 6,83 - 7,02 (m, 4 H) 7,97 (t, J=9,1 Hz, 1 H) 12,17 - 12,46 (m, 1 H)

Hợp chất (W6)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 – 1,20 (m, 3 H) 1,21 – 1,36 (m, 3 H) 1,36 – 1,47 (m, 3 H) 1,52 – 1,84 (m, 4 H) 1,89 – 2,11 (m, 1 H) 2,14 – 2,32 (m, 2 H) 2,92 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,18 – 3,28 (m, 3 H) 3,36 – 3,42 (m, 2 H) 3,44 – 3,57 (m, 2 H) 3,66 – 3,74 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 6,47 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 6,54 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,98 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 – 1,20 (m, 3 H) 1,21 – 1,36 (m, 3 H) 1,36 – 1,47 (m, 3 H) 1,52 – 1,84 (m, 4 H) 1,89 – 2,11 (m, 1 H) 2,14 – 2,32 (m, 2 H) 3,12 (m, 1 H) 3,18 – 3,28 (m, 3 H) 3,36 – 3,42 (m, 2 H) 3,44 – 3,57 (m, 3 H) 4,44 (br d, J=6,0 Hz, 1 H) 6,47 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 6,54 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,98 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Hợp chất (W7)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 – 1,20 (m, 3 H) 1,21 – 1,36 (m, 3 H) 1,36 – 1,47 (m, 3 H) 1,52 – 1,84 (m, 4 H) 1,89 – 2,11 (m, 1 H) 2,14 – 2,32 (m, 2 H) 2,92 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,18 – 3,28 (m, 3 H) 3,36 – 3,42 (m, 2 H) 3,44 – 3,57 (m, 2 H) 3,66 – 3,74 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 6,47 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 6,54 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,98 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 – 1,20 (m, 3 H) 1,21 – 1,36 (m, 3 H) 1,36 – 1,47 (m, 3 H) 1,52 – 1,84 (m, 4 H) 1,89 – 2,11 (m, 1 H) 2,14 – 2,32 (m, 2 H) 3,12 (m, 1 H) 3,18 – 3,28 (m, 3 H) 3,36 – 3,42 (m, 2 H) 3,44 – 3,57 (m, 3 H) 4,44 (br d, J=6,0 Hz, 1 H) 6,47 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 6,54 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,93 (br dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,98 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Hợp chất (W8)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,76 (br s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=12,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=3,0 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 3,97 (br d, J=13,1 Hz, 1 H) 3,58 - 3,71 (m, 1 H) 2,85 - 3,03 (m, 2 H) 1,85 - 2,13 (m, 1 H) 1,49 - 1,85 (m, 4 H) 1,22 - 1,44 (m, 7 H) 1,10 (d, J=6,1 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,76 (br s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=12,6, 2,0 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J=8,8, 2,3 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 4,36 - 4,47 (m, 1 H) 3,47 (br d, J=14,7 Hz, 1 H) 2,85 - 3,17 (m, 2 H) 1,85 - 2,13 (m, 1 H) 1,49 - 1,85 (m, 4 H) 1,22 - 1,44 (m, 7 H) 1,14 (d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (W9)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,78 (br s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,30 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,90 - 8,09 (m, 2 H) 7,05 - 7,22 (m, 2 H) 4,30 (quin, J=8,7 Hz, 1 H) 4,01 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,66 - 3,83 (m, 1 H) 2,94 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,34 - 2,44 (m, 2 H) 2,13 - 2,29 (m, 1 H) 1,88 - 2,13 (m, 2 H) 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 1,21 - 1,51 (m, 3 H) 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,78 (br s, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 8,30 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,90 - 8,09 (m, 2 H) 7,05 - 7,22 (m, 2 H) 4,38 - 4,57 (m, 1 H) 4,30 (quin, J=8,7 Hz, 1 H) 3,54 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,08 - 3,16 (m, 1 H) 2,53 - 2,61 (m, 2 H) 2,34 - 2,44 (m, 2 H) 2,13 - 2,29 (m, 1 H) 1,88 - 2,13 (m, 2 H) 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 1,21 - 1,51 (m, 3 H) 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (W10)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 8,31 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=12,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,2 Hz, 1 H) 7,08 (s, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,63 - 3,76 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,90 - 2,11 (m, 1 H) 1,54 - 1,85 (m, 7 H) 1,20 - 1,50 (m, 5 H) 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,00 (s, 2 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 8,31 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=12,5, 2,0 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,09 (s, 1 H) 4,38 - 4,43 (m, 1 H) 3,51 (br d, J=15,4 Hz, 1 H)

3,08 - 3,16 (m, 1 H) 1,90 - 2,11 (m, 1 H) 1,54 - 1,85 (m, 7 H) 1,20 - 1,50 (m, 5 H) 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,00 (s, 2 H)

Hợp chất (W11)

Đồng phân hình học lớn 55%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,35 (m, 3 H) 1,41 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,66 (m, 2 H) 1,68 - 1,84 (m, 3 H) 1,92 - 1,99 (m, 1 H) 2,43 (br s, 2 H) 2,92 (br t, J = 12,5 Hz, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 2 H) 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2 H) 3,67 - 3,75 (m, 1 H) 3,99 (br d, J = 2,8 Hz, 2 H) 6,87 - 6,91 (m, 1 H) 6,93 (br s, 1 H) 6,96 (dt, J = 7,1, 3,7 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,01 (t, J = 8,8 Hz, 1 H) 12,4 (s, 1H)

Đồng phân hình học nhỏ 45%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J = 6,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,35 (m, 3 H) 1,41 (t, J = 7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,66 (m, 1 H) 1,68 - 1,84 (m, 3 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 2,43 (br s, 2 H) 3,09 - 3,17 (m, 1 H) 3,19 - 3,26 (m, 2 H) 3,50 (t, J = 5,7 Hz, 2 H) 3,54 (br d, J = 15,5 Hz, 1 H) 3,99 (br d, J = 2,8 Hz, 2 H) 4,44 (dt, J = 12,0, 6,0 Hz, 1 H) 6,87 - 6,91 (m, 1 H) 6,93 (br s, 1 H) 6,96 (dt, J = 7,1, 3,7 Hz, 2 H) 7,02 (d, J = 8,5 Hz, 1 H) 8,01 (t, J = 8,8 Hz, 1 H) 12,4 (s, 1H)

Hợp chất (W12)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 - 1,32 (m, 6 H) 1,32 - 1,45 (m, 3 H) 1,53 - 1,82 (m, 4 H) 1,85 - 2,09 (m, 1 H) 2,39 - 2,45 (m, 1 H) 2,78 (dd, J=15,4, 4,8Hz, 1 H) 2,91 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,00 - 3,15 (m, 2 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,41 - 3,59 (m, 3 H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 3,99 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 6,47 (d, J=14,7 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 6,98 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 12,15 - 12,44 (s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,08 - 1,32 (m, 6 H) 1,32 - 1,45 (m, 3 H) 1,53 - 1,82 (m, 4 H) 1,85 - 2,09 (m, 1 H) 2,39 - 2,45 (m, 1 H) 2,78 (dd, J=15,4, 4,8Hz, 1 H) 2,91 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,00 - 3,15 (m, 2 H) 3,15 - 3,26 (m, 2 H) 3,41 - 3,59 (m, 3

H) 3,60 - 3,74 (m, 2 H) 4,39 - 4,48 (m, 1 H) 6,47 (d, J=14,7 Hz, 1 H) 6,55 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,60 (s, 1 H) 6,86 - 6,94 (m, 1 H) 6,98 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 12,15 - 12,44 (s, 1 H)

Hợp chất (X1):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,1 Hz, 3 H) 1,09 - 1,51 (m, 4 H) 1,43 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,55 - 1,83 (m, 4 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,25 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 3,67 - 3,75 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=14,7 Hz, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,13 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,79 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 8,30 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 11,57 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,09 - 1,51 (m, 4 H) 1,43 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,55 - 1,83 (m, 4 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 3,10 - 3,20 (m, 1 H) 3,25 (d, J=7,6 Hz, 2 H) 3,50 - 3,57 (m, 1 H) 4,41 - 4,48 (m, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 7,13 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,79 (d, J=7,1 Hz, 1 H) 7,87 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 8,30 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 11,57 (br s, 1 H)

Hợp chất (F41)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1 H) 9,19 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H) 8,30 - 8,35 (m, 1 H) 8,26 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 2 H) 7,21 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,14 (s, 1 H)-4,01 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,63 - 3,73 (m, 1 H) 3,09 - 3,23 (m, 2 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 2,43 - 2,48 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 1,50 - 1,86 (m, 4 H) 1,22 - 1,49 (m, 3 H) 1,12 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,97 - 1,04 (m, 6 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 13,52 (br s, 1 H) 9,19 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,39 (dd, J=8,2, 1,9 Hz, 1 H) 8,30 - 8,35 (m, 1 H) 8,26 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,17 - 8,23 (m, 2 H) 7,22 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 4,41 - 4,49 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,8

Hz, 1 H) 3,09 - 3,23 (m, 3 H) 2,43 - 2,48 (m, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 1,50 - 1,86 (m, 4 H) 1,22 - 1,49 (m, 3 H) 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,97 - 1,04 (m, 6 H)

Hợp chất (F42)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1 H) 7,58 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 3 H) 4,39 - 4,50 (m, 1 H) 4,30 (dd, J=10,7, 7,3 Hz, 1 H) 3,99 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,65 - 3,76 (m, 1 H) 3,23 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 3,01 - 3,15 (m, 3 H) 2,93 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,19 - 1,38 (m, 3 H) 1,12 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1 H) 7,58 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 7,01 - 7,13 (m, 3 H) 4,39 - 4,50 (m, 2 H) 4,30 (dd, J=10,7, 7,3 Hz, 1 H) 3,54 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 3,23 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 3,01 - 3,15 (m, 4 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,19 - 1,38 (m, 3 H) 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (F43)

Đồng phân hình học lớn 58%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,80 (m, 4 H) 1,94 (m, 1 H) 2,94 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 4,00 (d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=8,2, 3,5 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,34 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 13,75 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 42%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,80 (m, 4 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 3,08 - 3,18 (m, 1 H) 3,22 - 3,30 (m, 2 H) 3,54 (d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,44 (dt, J=12,0, 6,0 Hz, 1 H) 7,14 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,22 (dd, J=8,2, 3,5 Hz, 1 H) 8,02 (d, J=5,9 Hz, 1 H) 8,04 (s, 1 H) 8,34 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 13,75 (br s, 1 H)

Hợp chất (F44)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,24 – 1,40 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,3 Hz, 3 H)1,55 - 1,85 (m, 4 H) 1,95 – 2,11 (m, 1 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,24 - 3,30 (q, J=7,25 Hz , 2 H) 3,68 - 3,76 (m, 1 H) 4,01 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=7,9, 3,2 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,30 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 13,79 - 14,01 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,24 – 1,40 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,3 Hz, 3 H)1,55 - 1,85 (m, 4 H) 1,95 – 2,11 (m, 1 H) 3,10 - 3,18 (m, 1 H) 3,24 - 3,30 (q, J=7,3 Hz , 2 H) 3,52 - 3,59 (m, 1 H) 4,42 - 4,49 (m, 1 H) 7,12 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J=7,9, 3,2 Hz, 1 H) 7,76 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,86 (s, 1 H) 8,30 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 13,79 - 14,01 (m, 1 H)

Hợp chất (F45)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 3 H) 1,46 (br t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,54 - 1,85 (m, 4 H) 1,89 - 2,14 (m, 1 H) 2,89 - 3,01 (m, 1 H) 3,22 - 3,37 (m, 2 H) 3,67 - 3,84 (m, 1 H) 3,94 - 4,10 (m, 1 H) 7,15 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=8,1, 3,0 Hz, 1 H) 8,03 (br d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,47 (br t, J=7,6 Hz, 1 H) 8,62 (br d, J=8,6 Hz, 1 H) 13,54 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 3 H) 1,46 (br t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,54 - 1,85 (m, 4 H) 1,89 - 2,14 (m, 1 H) 3,09 - 3,20 (m, 1 H) 3,22 - 3,37 (m, 2 H) 3,53 - 3,64 (m, 1 H) 4,38 - 4,56 (m, 1 H) 7,15 (d, J=6,1 Hz, 1 H) 7,38 (dd, J=8,1, 3,0 Hz, 1 H) 8,03 (br d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,19 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,47 (br t, J=7,6 Hz, 1 H) 8,62 (br d, J=8,6 Hz, 1 H) 13,54 (br s, 1 H)

Hợp chất (F46)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 3 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,66 (m, 1 H) 1,66 - 1,84 (m, 2 H) 1,94 – 2,10 (m, 1 H) 2,35 - 2,39 (m, 1 H) 2,93 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=13,9 Hz, 1 H) 5,04 (d, J=1,3 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,07 - 7,10 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,06 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 13,10 - 13,30 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,5 Hz, 3 H) 1,22 - 1,36 (m, 3 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,54 - 1,66 (m, 1 H) 1,66 - 1,84 (m, 2 H) 1,94 – 2,10 (m, 1 H) 2,35 - 2,39 (m, 1 H) 3,10 - 3,17 (m, 1 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,53 (br d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,44 (dt, J=11,7, 5,95 Hz, 1 H) 5,04 (d, J=1,3 Hz, 2 H) 6,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,07 - 7,10 (m, 2 H) 7,55 (s, 1 H) 8,06 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 13,10 - 13,30 (m, 1 H)

Hợp chất (F47)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 3 H) 1,36 - 1,48 (m, 3 H) 1,54 - 1,85 (m, 4 H) 1,87 - 2,18 (m, 5 H) 2,21 - 2,40 (m, 4 H) 2,87 - 3,00 (m, 2 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 8,07 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 11,91 - 12,80 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 45%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 3 H) 1,36 - 1,48 (m, 3 H) 1,54 - 1,85 (m, 4 H) 1,87 - 2,18 (m, 5 H) 2,21 - 2,40 (m, 4 H) 2,87 - 3,00 (m, 1 H) 3,06 - 3,19 (m, 1 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,39 - 3,50 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,5 Hz, 1 H) 4,40 - 4,50 (m, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 2 H) 7,18 - 7,24 (m, 2 H) 8,07 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 11,91 - 12,80 (m, 1 H)

Hợp chất (F48)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (s, 2 H) 1,09 - 1,16 (m, 3 H) 1,18 - 1,35 (m, 5 H) 1,55 - 1,82 (m, 7 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,91 (br t, J=12,1 Hz, 1 H) 3,64 - 3,75 (m, 1 H) 3,98 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 4,80 (s, 2 H) 6,96 - 1,73 (m, 5H) 8,08 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 13,1 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,97 (s, 2 H) 1,09 - 1,16 (m, 3 H) 1,18 - 1,35 (m, 4 H) 1,38 - 1,49 (m, 1 H) 1,55 - 1,82 (m, 7 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 3,06 - 3,15 (m, 1 H) 3,51 (br d, J=14,7 Hz, 1 H) 4,38 - 4,47 (m, 1 H) 4,80 (s, 2 H) 6,96 - 1,73 (m, 5H) 8,08 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 13,1 (br s, 1 H)

Hợp chất (F49)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 2 H) 1,17 - 1,23 (m, 3 H) 1,26 - 1,44 (m, 4 H) 1,46 - 1,55 (m, 1 H) 1,64 - 1,73 (m, 4 H) 1,75 - 1,88 (m, 3 H) 1,94 - 2,06 (m, 1 H) 3,00 (t, J=12,5 Hz, 1 H) 3,73 - 3,80 (m, 1 H) 4,05 (br d, J=7,6, 3,2 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=7,6, 3,2 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,20 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 13,53 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,06 (s, 2 H) 1,17 - 1,23 (m, 3 H) 1,26 - 1,44 (m, 5 H) 1,64 - 1,73 (m, 5 H) 1,75 - 1,88 (m, 2 H) 2,06 - 2,28 (m, 1 H) 3,15 - 3,22 (m, 1 H) 3,43 - 3,60 (m, 1 H) 4,49 (dt, J=12,0, 6,0 Hz, 1 H) 7,20 (d, J=6,0 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J=7,6, 3,2 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,20 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,85 (s, 1 H) 13,53 (br s, 1 H)

Hợp chất (F55)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,48 (m, 3 H) 1,55 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,61 - 2,89 (m, 2 H) 3,25 - 3,31 (m, 2 H) 3,37 - 3,49 (m, 1 H) 3,97 (br dd, J=13,4,

4,8Hz, 1 H) 5,70 - 5,77 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 8,17 - 8,40 (m, 5 H) 9,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 13,5 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,48 (m, 3 H) 1,61 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,61 - 2,89 (m, 2 H) 3,16 - 3,25 (m, 1H) 3,25- 3,31 (m, 2 H) 4,63 - 4,70 (m, 1 H) 5,19 - 5,26 (m, 1 H) 6,85 - 6,89 (m, 1 H) 7,18 - 7,24 (m, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,37 - 7,45 (m, 1 H) 8,17 - 8,40 (m, 5 H) 9,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 13,5 (br s, 1 H)

Hợp chất (F56)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 1,49 (m, 3 H) 1,49 – 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 3,86 (td, J=11,59, 3,63 Hz, 1 H) 3,93 - 4,03 (m, 1 H) 4,21 (br d, J=12,93 Hz, 1 H) 5,66 - 5,73 (m, 1 H) 6.06 (br d, J=3,15 Hz, 1 H) 6,12 (d, J=3,47 Hz, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 3 H) 8,17 - 8,30 (m, 3 H) 8,32 - 8,42 (m, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 13,50 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,41 - 1,49 (m, 3 H) 1,54 – 1,60 (d, J=6,31 Hz, 3H) 3,25 - 3,30 (m, 2 H) 3,37 - 3,55 (m, 1 H) 3,67 - 3,80 (m, 1 H) 4,08 - 4,16 (m, 1 H) 4,76 (br d, J=13,24 Hz, 1 H) 5,22 (m, 1 H) 5,85 (br d, J=3,5 Hz, 1 H) 6.06 (br d, J=3,15 Hz, 1 H) 7,22 - 7,33 (m, 3 H) 8,17 - 8,30 (m, 3 H) 8,32 - 8,42 (m, 2 H) 9,20 (s, 1 H) 13,50 (br s, 1 H)

Hợp chất (F57)

Đồng phân hình học lớn 60 %

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 1,22 - 1,38 (m, 4 H) 1,41 - 1,54 (m, 5 H) 1,61 - 1,89 (m, 3 H) 2,27 - 2,32 (m, 1 H) 2,66 - 2,75 (m, 1 H) 3,49 (dd, J=11,9, 3,8 Hz, 1 H) 3,58 - 3,63 (m, 1 H) 3,95 (dd, J=12,4, 7,8 Hz, 1 H) 4,10 - 4,16 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,25 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,31 - 8,40 (m, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 13,35 - 13,57 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 1,22 - 1,38 (m, 4 H) 1,41 - 1,54 (m, 5 H) 1,61 - 1,89 (m, 3 H) 2,27 - 2,32 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 3,49 (dd, J=11,9, 3,8 Hz, 1 H) 3,58 - 3,63 (m, 1 H) 3,95 (dd, J=12,4, 7,8 Hz, 1 H) 4,19 - 4,25 (m, 1 H) 7,21 - 7,27 (m, 2 H) 8,15 - 8,23 (m, 2 H) 8,25 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 8,31 - 8,40 (m, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 13,35 - 13,57 (m, 1 H)

Hợp chất (F58)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 6 H) 2,33 (s, 1 H) 2,80-2,82 (m, 1 H) 2,90- 2,97 (m, 1 H) 3,28-3,31 (q, 2 H) 3,40-3,47 (m, 1 H) 3,98- 4,01 (dd, J=13,9, 4,7 Hz, 1 H) 5,44- 5,48 (q, J=12,9, 6,3 Hz, 1 H), 6,70 (s 1 H) 7,19- 7,23 (m,1 H) 7,27- 2,28 (m, 1 H) 8,19- 8,27 (m , 3 H) 8,34- 8,40 (m, 2 H) 9,19 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 13,50- 13,60 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,41 - 1,51 (m, 6 H) 2,33 (s, 1 H) 2,66 (m, 1 H) 2,69 (m, 1 H) 3,20-3,26 (m, 1 H) 3,28-3,31 (q, 2 H) 4,70- 4,72 (m, 1 H), 4,86-4,90 (q, J=14,2, 7,6 Hz, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 7,19- 7,23 (m,1 H) 7,27- 2,28 (m, 1 H) 8,19-8,27 (m , 3 H) 8,34- 8,40 (m, 2 H) 9,19 (d, J=1,9 Hz, 1 H), 13,50- 13,60 (br s, 1 H)

Hợp chất (F59)

Đồng phân hình học lớn 70%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,47 (m, 3 H) 1,56 - 1,65 (m, 3 H) 1,68 - 1,78 (m, 1 H) 1,84 - 2,01 (m, 1 H) 3,24 - 3,31 (m, 2 H) 3,64 – 3,76 (m, 1 H) 4,09 - 4,22 (m, 2 H) 5,66 - 5,78 (m, 1 H) 5,90 (t, J=3,03 Hz, 1 H) 6.03 (br s, 1 H) 6,7 (br s, 1 H) 7,18 (s, 1 H) 7,22 - 7,29 (m, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 3 H) 8,29 - 8,43 (m, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 13,42 - 13,69 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 30%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,47 (m, 3 H) 1,48 - 1,55 (m, 3 H) 1,84 - 2,01 (m, 2 H) 3,24 - 3,31 (m, 2 H) 4,09 - 4,22 (m, 2 H) 4,33 - 4,42 (m, 1 H) 5,21 (m, 1 H) 5,70 (br s, 1 H) 5,82 (t, J=3,03 Hz, 1 H) 6,68 (br s, 1 H) 7,05 (s, 1 H) 7,22 -

7,29 (m, 1 H) 8,16 - 8,28 (m, 3 H) 8,29 - 8,43 (m, 2 H) 9,18 (s, 1 H) 13,42 - 13,69 (m, 1 H)

Hợp chất (F60)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,45 (m, 3 H) 1,45 - 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,76 – 3,04 (m, 2 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 3,41 - 3,50 (m, 1 H) 4,03 (dd, J=13,6, 5,1 Hz, 1 H) 5,54 - 5,60 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,5 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,39 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 3 H) 8,32 - 8,40 (m, 2 H) 9,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 13,36 - 13,60 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,50 (m, 3 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,91 (s, 1 H) 2,76- 3,04 (m, 2 H) 3,25 - 3,29 (m, 2 H) 4,70 - 4,78 (m, 1 H) 4,96 - 5,01 (m, 1 H) 6,80 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,19 - 7,28 (m, 2 H) 7,30 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,17 - 8,28 (m, 3 H) 8,32 - 8,40 (m, 2 H) 9,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 13,36 - 13,60 (br s, 1 H)

Hợp chất (F61)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,45 (m, 3 H) 1,49 - 1,55 (m, 3 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,98 - 3,96 (m, 1 H) 4,00 (br d, J = 6,1 Hz, 1 H) 4,09 - 4,15 (m, 1 H) 5,07 (d, J = 1,0 Hz, 2 H) 5,66 - 5,71 (m, 1 H) 5,92 – 5,94 (m, 1 H) 6.04 (t, J = 3,0 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,71 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) 13,05 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,45 (m, 3 H) 1,49 - 1,55 (m, 3 H) 3,21 - 3,27 (m, 2 H) 3,44 - 3,54 (m, 1 H) 4,00 (br d, J = 6,1 Hz, 1 H) 4,09 - 4,15 (m, 1 H) 4,65 - 4,69 (m, 1 H) 5,07 (d, J = 1,0 Hz, 2 H) 5,19 - 5,24 (m, 1 H) 5,71 - 5,74 (m, 1 H) 6.04 (t, J = 3,0 Hz, 1 H) 6,65 (s, 1 H) 7,20 (d, J = 3,5 Hz, 1 H) 7,24 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,1 Hz, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 7,71 (t, J = 6,8 Hz, 1 H) 13,05 (br s, 1 H)

Hợp chất (F62)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 - 1,13 (m, 3 H) 1,13 - 1,45 (m, 3 H) 1,46 - 1,78 (m, 4 H) 1,84 (s, 3 H) 1,86 - 2,03 (m, 1 H) 2,87 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,60 - 3,72 (m, 1 H) 3,92 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,60 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 5,02 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 6,99 - 7,18 (m, 2 H) 7,24 (d, J=8,20 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,56 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 13,03 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,01 - 1,13 (m, 3 H) 1,13 - 1,45 (m, 3 H) 1,46 - 1,78 (m, 4 H) 1,84 (s, 3 H) 1,86 - 2,03 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 3,47 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,31 - 4,42 (m, 1 H) 4,60 (d, J=6,30Hz, 2 H) 4,99 (s, 2 H) 5,02 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 6,99 - 7,18 (m, 2 H) 7,24 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,56 (t, J=7,3 Hz, 1 H) 13,03 (br s, 1 H)

Hợp chất (F63)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H) 1,49 (d, J=7,1 Hz, 3 H) 2,73 - 3,06 (m, 2 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 3,46 (br t, J=11,1 Hz, 1 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 5,50 - 5,62 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,23 (s, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,39 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 8,14 - 8,30 (m, 3 H) 8,30 - 8,42 (m, 2 H) 9,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 13,49 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,73 - 3,06 (m, 2 H) 3,18 - 3,30 (m, 2 H) 3,96 - 4,09 (m, 1 H) 4,73 (br d, J=11,6 Hz, 1 H) 4,94 - 5,04 (m, 1 H) 6,80 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 7,25 - 7,29 (m, 1 H) 7,30 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,14 - 8,30 (m, 3 H) 8,30 - 8,42 (m, 2 H) 9,19 (d, J=2,0 Hz, 1 H) 13,49 (br s, 1 H)

Hợp chất (F66)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 - 1,46 (m, 3 H) 1,49 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 2,73 - 3,04 (m, 2 H) 3,19 - 3,30 (m, 2 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 4,03 (br dd, J=14,0, 4,9 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 5,50 - 5,62 (m, 1 H) 7,04 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,34 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,40 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,64 - 7,79 (m, 1 H) 12,71 - 13,25 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 - 1,46 (m, 3 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 2,73 - 3,04 (m, 2 H) 3,19 - 3,30 (m, 3 H) 4,73 (br dd, J=12,5, 3,9 Hz, 1 H) 4,94 - 5,02 (m, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 6,81 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 7,16 - 7,25 (m, 2 H) 7,31 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,34 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,64 - 7,79 (m, 1 H) 12,71 - 13,25 (m, 1 H)

Hợp chất (F67)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,29 (m, 2 H) 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,60 - 1,67 (m, 3 H) 2,55 – 3,03 (m, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 4,03 (br dd, J=14,2, 5,1 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 5,52 - 5,58 (m, 1 H) 7,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,93 - 13,06 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

1,17 - 1,29 (m, 2 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,60 - 1,67 (m, 3 H) 2,55 – 3,03 (m, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,33 (br s, 1 H) 4,69 - 4,75 (m, 1 H) 4,99 (br d, J=6,6 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 6,80 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,93 - 13,06 (m, 1 H)

Hợp chất (F68)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 - 1,29 (m, 2 H) 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,60 - 1,67 (m, 3 H) 2,55 – 3,03 (m, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 4,03 (br dd, J=14,2, 5,1 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 5,52 - 5,58 (m, 1 H) 7,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,93 - 13,06 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm

1,17 - 1,29 (m, 2 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,60 - 1,67 (m, 3 H) 2,55 – 3,03 (m, 3 H) 3,16 - 3,24 (m, 1 H) 3,33 (br s, 1 H) 4,69 - 4,75 (m, 1 H) 4,99 (br d, J=6,6 Hz, 1 H) 5,08 (s, 2 H) 6,80 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 7,28 - 7,39 (m, 2 H) 7,53 (s, 1 H) 7,73 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,93 - 13,06 (m, 1 H)

Hợp chất (M29)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,67 (br s, 1 H) 8,19 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,70 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,63 - 3,73 (m, 1 H) 3,04 - 3,21 (m, 2 H) 2,90 - 2,98 (m, 1 H) 2,40 - 2,47 (m, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,21 - 1,87 (m, 7 H) 1,11 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,96 - 1,01 (m, 6 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,67 (br s, 1 H) 8,19 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 7,78 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 6,70 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,39 - 4,50 (m, 1 H) 3,53 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,04 - 3,21 (m, 3 H) 2,40 - 2,47 (m, 1 H) 2,03 - 2,09 (m, 1 H) 1,21 - 1,87 (m, 7 H) 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,96 - 1,01 (m, 6 H)

Hợp chất (M30)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,60 (br s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 8.73 - 8,81 (m, 1 H) 8,44 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,85 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 3 H) 7,21 (d, 3,3 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 3,97 - 4,14 (m, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 1 H), 2,95 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,89 - 2,01 (m, 1 H) 1,22 - 1,86 (m, 7 H) 1,14 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,60 (br s, 1 H) 9,23 (s, 1 H) 8.73 - 8,81 (m, 1 H) 8,44 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,85 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,61 - 7,78 (m, 3 H) 7,22 (d, 3,3 Hz, 1 H) 6,72 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,42 - 4,52 (m, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 3,56 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,09 - 3,19 (m, 1 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 1,22 - 1,86 (m, 7 H) 1,18 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (M31)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 - 1,20 (m, 3 H) 1,22 - 1,37 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,87 - 2,12 (m, 1 H) 2,93 (t, J=12,1 Hz, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,97 - 4,04 (m, 1 H) 6,19 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 3 H) 7,34 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,58 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 8,10 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 12,55 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,09 - 1,20 (m, 3 H) 1,22 - 1,37 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,5 Hz, 3 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,87 - 2,12 (m, 1 H) 3,07 - 3,18 (m, 1 H) 3,22 - 3,28 (m, 2 H) 3,50 - 3,58 (m, 1 H) 4,41 - 4,48 (m, 1 H) 6,19 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 7,07 - 7,13 (m, 3 H) 7,34 (t, J=7,8 Hz, 1 H) 7,58 (t, J=6,8 Hz, 1 H) 8,10 (t, J=7,5 Hz, 1 H) 12,55 (br s, 1 H)

Hợp chất (M32)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,25 - 1,38 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,55 - 1,83 (m, 4 H) 1,91 - 1,99 (m, 1 H) 2,85 - 3,00 (m, 1 H) 3,26 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 3,98 (d, J=1,0 Hz, 3 H) 4,00 - 4,05 (m, 1 H) 6,67 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,10 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,25 - 1,38 (m, 3 H) 1,42 (t, J=7,1 Hz, 3 H) 1,55 - 1,83 (m, 4 H) 2,02 - 2,08 (m, 1 H) 3,07 - 3,17 (m, 1 H) 3,26 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,51 - 3,57 (m, 1 H) 3,98 (d, J=1,0 Hz, 3 H) 4,42 - 4,46 (m, 1 H) 6,67 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,10 - 7,13 (m, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 7,73 - 7,80 (m, 2 H) 7,86 - 7,94 (m, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Hợp chất (M33)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,50 (m, 3 H) 1,59 - 1,66 (m, 4 H) 1,93 (, 3 H) 1,90 - 2,1 (m, 1 H) 2,95 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 3,66 - 3,78 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,69 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 5,10 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 6,66 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,20 (dd, J=3,2, 7,9 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=16,4 Hz, 1 H) 7,89 (br t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,08 (br t, J=6,9 Hz, 1 H) 12,0-13,0 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,50 (m, 3 H) 1,59 - 1,66 (m, 4 H) 1,90 - 2,1 (m, 1 H) 1,93 (s, 3 H) 3,11 -3,18 (m, 1 H)3,49 - 3,63 (m, 1 H) 4,39 - 4,50 (m, 1 H) 4,69 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 5,10 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 6,66 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,20 (dd, J=3,2, 7,9 Hz, 1 H) 7,39 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 7,64 (br d, J=16,4 Hz, 1 H) 7,89 (br t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,08 (br t, J=6,9 Hz, 1 H) 12,0-13,0 (m, 1 H)

Hợp chất (M34)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,42 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,57 - 1,80 (m, 4 H) 1,85 - 2,09 (m, 1 H) 2,92 (t, J=12,4 Hz, 1 H) 3,06 - 3,19 (m, 1 H) 3,21 - 3,26 (m, 2 H) 3,65 - 3,81 (m, 1 H) 3,95 - 4,06 (m, 4 H) 6,72 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,16 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=16,7 Hz, 1 H) 8,16 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 12,49 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3H) 1,20 - 1,33 (m, 2 H) 1,42 (t, J=7,6 Hz, 3 H) 1,57 - 1,83 (m, 4 H) 1,85 - 2,09 (m, 2 H) 3,06 - 3,19 (m, 1 H) 3,21 - 3,26 (m, 2 H) 3,55 (m, 1 H) 3,99 (s, 3 H) 4,40 - 4,50 (m, 1 H) 6,72 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,16 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=16,7 Hz, 1 H) 8,16 (t, J=8,6 Hz, 1 H) 12,49 (br s, 1 H)

Hợp chất (M35)

Đồng phân hình học lớn 53%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,26 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,36 - 1,51 (m, 4 H) 1,62 - 1,81 (m, 3 H) 1,96 (br d, J=16,7 Hz, 1 H) 2,20 - 2,44 (m, 3 H) 3,17 - 3,30 (m, 3 H) 3,49 - 3,56 (m, 1 H) 4,38 (br d, J=14,2 Hz, 1 H) 5,54 (br d, J=18,3 Hz, 1 H) 5,67 (br s, 1 H) 6,70 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 7,15-7,21 (dd, J=3,5 Hz, 24,9 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 8,20 (td, J=7,9, 1,9 Hz, 1 H) 12,57 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 47%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,28 (d, J=6,8 Hz, 3 H) 1,36 - 1,51 (m, 4 H) 1,62 - 1,81 (m, 3 H) 2,12 (d, J=16,4 Hz, 1 H) 2,20 - 2,44 (m, 3 H) 2,89 - 2,97 (m, 1 H) 3,17 - 3,30 (m, 2 H) 3,63 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 4,62 (q, J=6,9 Hz, 1 H) 5,54 (br d, J=18,3 Hz, 1 H) 5,67 (br s, 1 H) 6,70 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,10 (d, J=4,7 Hz, 1 H) 7,15-7,21 (dd, J=3,5 Hz, 24,9 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,71 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 8,20 (td, J=7,9, 1,9 Hz, 1 H) 12,57 (br s, 1 H)

Hợp chất (M44)

Đồng phân hình học lớn (65%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 8,22 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=12,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,64 - 6,68 (m, 1 H) 6.05 (t, J=3,2 Hz, 1 H) 5,94 (d, J=3,2 Hz, 1 H) 5,69 (q, J=6,7 Hz, 1 H) 4,07 - 4,18 (m, 1 H) 3,97 - 4,06 (m, 1 H) 3,62 - 3,74 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 3 H) 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,40 - 1,47 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (35%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 8,22 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 7,82 (dd, J=12,3, 0,9 Hz, 1 H) 7,71 (dd, J=8,4, 1,4 Hz, 1 H) 7,64 (d, J=15,8 Hz, 1 H) 7,20 - 7,28 (m, 2 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,64 - 6,68 (m, 1 H) 5,99 (t, J=3,2 Hz, 1 H) 5,73 (br s, 1 H) 5,21 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 4,64 - 4,71 (m, 1 H) 4,07 - 4,18 (m, 1 H) 3,93 (td, J=12,1, 3,9 Hz, 1 H) 3,45 - 3,54 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,40 - 1,47 (m, 3 H)

Hợp chất (M45)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,45 (m, 3 H) 1,49 - 1,55 (m, 3 H) 3,24 - 3,26 (m, 2 H) 3,64 - 3,72 (m, 1 H) 3,90 - 3,97 (m, 1 H) 3,98 - 4,01 (m, 1 H) 4,09 - 4,15 (m, 1 H) 5,68 - 5,74 (m, 1 H) 5,94 (br s, 1 H) 5,99 - 6.05 (m, 1 H) 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1H) 6,72 (s, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 2 H) 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 7,96 (br t, J = 7,1 Hz, 1 H) 8,21 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H) 12,6 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,40 - 1,45 (m, 3 H) 1,49 - 1,55 (m, 3 H) 3,24 - 3,27 (m, 2 H) 3,44 - 3,53 (m, 1 H) 3,90 - 3,97 (m, 1 H) 3,98 - 4,01 (m, 1 H) 4,09 - 4,15 (m, 1 H) 4,65 - 4,71 (m, 1 H) 5,22 (br d, J = 7,1 Hz, 1 H) 5,94 (br s, 1 H) 6,67 (d, J = 8,6 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 7,21 - 7,25 (m, 2 H) 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1 H) 7,79 (d, J = 16,2 Hz, 1 H) 7,96 (br t, J = 7,1 Hz, 1 H) 8,21 (br t, J = 7,6 Hz, 1 H) 12,6 (br s, 1 H)

Hợp chất (M46)

đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 - 1,37 (m, 4 H) 1,47 (d, J=6,9 Hz, 3 H) 2,74 - 3,00 (m, 3 H) 3,37 - 3,48 (m, 1 H) 3,94 (br dd, J=13,6, 4,7 Hz, 1 H) 5,55 (q, J=6,5 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,39 (d, J=5,0 Hz, 1H) 7,44 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=16.08 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 12,68 (br s, 1 H)

đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,27 - 1,37 (m, 4 H) 1,51 (d, J=6,9 Hz, 3 H) 2,74 - 3,00 (m, 3 H) 3,20-3,25 (m, 1H) 4,72 (br dd, J=13,1, 5,2 Hz, 1 H) 4,91 (q, J=6,3 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,22 (m, 1 H) 7,30 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,44 (t, J=7,57 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,21 - 8,27 (m, 1 H) 12,68 (br s, 1 H)

Hợp chất (M47)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,02 (m, 2 H) 1,18 - 1,30 (m, 2 H) 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,65 (s, 3 H) 2,74 - 2,84 (m, 1 H) 2,85 - 3,03 (m, 1 H) 3,34 - 3,48 (m, 1 H) 4,02 (br dd, J=13,1, 4,6 Hz, 1 H) 5,52 - 5,59 (m, 1 H) 6,70 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,23 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,60 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,95 - 1,02 (m, 2 H) 1,18 - 1,30 (m, 2 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,64 (s, 3 H) 2,85 - 3,03 (m, 2 H) 3,14 - 3,25 (m, 1 H) 4,68 - 4,76 (m, 1 H) 4,99 (br d, J=7,1 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,12 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,29 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,45 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 7,80 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=7,1 Hz, 1 H) 8,23 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,60 (br s, 1 H)

Hợp chất (M48)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H) 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,84 - 3,07 (m, 1 H) 3,27 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 1 H) 4,02 (br dd, J=13,9, 4,8Hz, 1 H) 5,57 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 8,21 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,84 - 3,07 (m, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 3 H) 4,70 - 4,77 (m, 1 H) 4,94 - 5,05 (m, 1 H) 6,70 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,30 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 8,21 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Hợp chất (M49)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H) 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,73 - 2,84 (m, 1 H) 2,84 - 3,07 (m, 1 H) 3,27 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,36 - 3,53 (m, 1 H) 4,02 (br dd, J=13,9, 4,8Hz, 1 H) 5,57 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,70 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 7,03 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 8,21 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,47 (m, 3 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,84 - 3,07 (m, 2 H) 3,22 - 3,30 (m, 3 H) 4,70 - 4,77 (m, 1 H) 4,94 - 5,05 (m, 1 H) 6,70 (d, J=15,7 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,30 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=8,1 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,2 Hz, 1 H) 7,96 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 8,21 (t, J=6,6 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Hợp chất (M51)

Đồng phân hình học lớn 70%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,30 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,48 - 1,66 (m, 4 H) 1,77 - 2,01 (m, 4 H) 2,08 - 2,33 (m, 2 H) 3,24-3,30 (m, 1H) 3,26 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,72 (br dd, J=13,1, 5,5 Hz, 1 H) 4,62 (br d, J=6,3 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,22 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 8,22 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,68 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 30%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,37 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,43 (t, J=7,41 Hz, 3 H) 1,48 - 1,66 (m, 4 H) 1,77 - 2,01 (m, 4 H) 2,08 - 2,33 (m, 2 H) 3,02 - 3,09 (m, 1 H) 3,26 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,99 - 4,06 (m, 1 H) 4,47 (br dd, J=13,1, 6,2 Hz, 1 H) 6,71 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,22 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 7,43 (t, J=7,7 Hz, 1 H) 7,79 (d, J=16,1 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 8,22 (br t, J=7,3 Hz, 1 H) 12,68 (br s, 1 H)

Hợp chất (O5)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 - 1,38 (m, 5 H) 1,43 - 1,56 (m, 5H) 1,92 – 2,02 (m, 1 H) 2,66 - 2,74 (m, 1 H) 2,85 – 3,05 (m, 2 H) 3,34 – 3,50 (m, 1 H) 3,76 - 3,84 (m, 1 H) 5,59 (q, J=6,9 Hz, 1 H) 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 7,06 - 7,26 (m, 6 H) 7,32 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,09 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 12,27 - 12,48 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 - 1,38 (m, 5 H) 1,43 - 1,56 (m, 5H) 1,92 - 2,02 (m, 1 H) 2,42 – 2,44 (m, 1 H) 2,85 – 3,05 (m, 2 H) 3,22 - 3,25 (m, 1 H) 4,52 - 4,58 (m, 1 H) 4,96 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 6,85 - 6,92 (m, 1 H) 7,06 - 7,26 (m, 7 H) 8,09 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 12,27 - 12,48 (m, 1 H)

Hợp chất (O7)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,10 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,40 (m, 7 H) 1,42 - 1,56 (m, 3 H) 1,59 - 1,82 (m, 3 H) 1,89 – 1,98 (m, 2 H) 2,43 - 2,55 (m, 1 H) 2,87 - 2,97 (m, 2 H) 3,57 - 3,67 (m, 1 H) 3,98 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J= 8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J=12,9, 1,6 Hz, 1H) 8,08 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,41 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,20 - 1,40 (m, 7 H) 1,42 - 1,56 (m, 3 H) 1,59 - 1,82 (m, 3 H) 1,89-1,98 (m, 2 H) 1,98 - 2,08 (m, 1 H) 2,43 - 2,55 (m, 1 H) 2,87 - 2,97 (m, 1 H) 3,06 - 3,26 (m, 1 H) 3,43 - 3,51 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 4,42 (dt, J=11,9, 6,2 Hz, 1 H) 6,82 (d, J=2,2 Hz, 1 H) 7,06 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 7,20 (dd, J= 8,2, 1,6 Hz, 1 H) 7,24 (dd, J=12,9, 1,6 Hz, 8,08 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,41 (br s, 1 H)

Hợp chất (O17)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (t, J=5,7 Hz, 3 H) 1,17 - 1,85 (m, 9 H)1,91 (s, 3 H) 1,92 – 2,11 (m, 2 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,10 - 3,29 (m, 1 H) 3,68 - 3,76 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,43 (m 1 H) 4,67 (d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,09 (br d, J=6,6 Hz, 2 H) 7,09 (br dd, J=7,4 Hz, 3,5 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,19 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,23 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,46 (s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (t, J=5,7 Hz, 3 H) 1,17 - 1,85 (m, 9 H)1,91 (s, 3 H) 1,92 – 2,11 (m, 2 H) 3,10 - 3,17 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=6,3 Hz, 1 H)3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,43 (m 1 H) 4,67 (br d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,09 (br d, J=6,6 Hz, 2 H) 7,09 (br dd, J=7,4 Hz, 3,5 Hz, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 7,19 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,23 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,46 (s, 1 H)

Hợp chất (O18)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J= 6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 4 H) 1,42 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 1,52 - 1,85 (m, 5 H) 2,45 -2,50 (m, 1 H) 2,90 - 2,09 (m, 1 H) 2,93 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,20 - 3,30 (dd, J=14,5, 7,3 Hz, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 1 H) 3,67 - 3,74 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,40 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,48 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=8,2 Hz, 1 H) 13,37 (s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J= 6,6 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 4 H) 1,42 (t, J=7,6 Hz, 1 H) 1,52 - 1,85 (m, 5 H) 2,45 -2,50 (m, 1 H) 2,90 - 2,09 (m, 1 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 3,20 - 3,30 (dd, J=14,5, 7,3 Hz, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 1 H) 3,49 - 3,57 (m, 1 H) 3,61 - 3,67 (m, 1 H) 4,41 - 4,47 (m, 1 H) 7,09 - 7,15 (m, 2 H) 7,40 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,48 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 8,14 (t, J=8,2 Hz, 1 H) 13,30 - 13,43 (m, 1 H)

Hợp chất (O19)

Đồng phân hình học lớn 67%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,56 (m, 8 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,62 - 3,72 (m, 1 H) 3,90 - 4,04 (m, 2 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,65 - 4,71 (m, 1 H) 5,66 - 5,74 (m, 1 H) 5,95 (m, 1H), 6.05 (t, J=3,0 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 7,15 (d, J=3,5 Hz, 1H) 7,19 - 7,27 (m, 3 H) 8,08 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,44 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 33%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,56 (m, 8 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,42 - 3,52 (m, 1 H) 3,90 - 4,04 (m, 2 H) 4,07 - 4,17 (m, 1 H) 4,70 (m, 1H), 5,18 - 5,23 (m, 1 H) 5,73 (m, 1 H), 5,99 (t, J=3,0 Hz, 1 H) 6,66 (s, 1 H) 7,15 (d, J=3,5 Hz, 1H) 7,19 - 7,27 (m, 3 H) 8,08 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,44 (br s, 1 H)

Hợp chất (O20)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 - 1,39 (m, 5 H) 1,42 - 1,53 (m, 5 H) 1,91 - 1,99 (m, 1 H) 2,70 - 2,80 (m, 1 H) 2,83 - 3,01 (m, 2 H) 3,36 - 3,45 (m, 1 H) 3,92 (br dd, J=13,4, 4,8Hz, 1 H) 5,54 (q, J=7,1 Hz, 1 H) 6,87 - 6,90 (m, 1 H) 7,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 7,38 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 8,09 (td, J=8,1, 2,5 Hz, 1 H) 12,40 (s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 - 1,39 (m, 5 H) 1,42 - 1,53 (m, 5 H) 1,91 - 1,99 (m, 1 H) 2,83 - 3,01 (m, 3 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H) 4,68 - 4,73 (m, 1 H) 4,90 (q, J=7,1 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 6,87 - 6,90 (m, 1 H) 7,08 - 7,12 (m, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 7,29 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 8,09 (td, J=8,1, 2,5 Hz, 1 H) 12,40 (s, 1 H)

Hợp chất (O21)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, 2 H) 1,15 - 1,30 (m, 3 H) 1,43 - 1,55 (m, 5 H) 1,60 - 1,66 (m, 3 H) 1,93 - 2,01 (m, 1 H) 2,71 - 2,82 (m, 1 H) 2,84 - 3,02 (m, 1 H) 3,34 - 3,46 (m, 1 H) 3,96 - 4,04 (m, 1 H) 5,51 - 5,58 (m, 1 H) 7,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,08 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 12,41 (s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, 2 H) 1,15 - 1,30 (m, 2 H) 1,43 - 1,55 (m, 6 H) 1,60 - 1,66 (m, 3 H) 1,93 - 2,01 (m, 1 H) 2,84 - 3,02 (m, 2 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 4,68 - 4,74 (m, 1 H) 4,94 - 5,01 (m, 1 H) 6,79 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,10 - 7,15 (m, 2 H) 7,20 - 7,27 (m, 2 H) 7,29 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,08 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 12,41 (s, 1 H)

Hợp chất (O22)

Đồng phân hình học lớn 62%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1,38 - 1,54 (m, 9 H) 1,93 – 1,98 (m, 1 H) 2,74 - 2,82 (m, 1 H) 2,84 - 3,03 (m, 1 H) 3,20 - 3,30 (m, 2 H) 3,38 - 3,49 (m, 1 H) 4,01 (dd, J=14,4, 5,3 Hz, 1 H) 5,53 - 5,59 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 4 H) 7,39 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,07 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 12,30 - 12,50 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 38%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,38 - 1,54 (m, 9 H) 1,93- 1,98 (m, 1 H) 2,84 - 3,03 (m, 2 H) 3,20 - 3,30 (m, 3 H) 4,69 - 4,76 (m, 1 H) 4,97 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,79 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,12 - 7,30 (m, 4 H) 7,29 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 8,07 (t, J=7,9 Hz, 1 H) 12,30 - 12,50 (br s, 1 H)

Hợp chất (O23)

đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,14 (d, 6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 - 1,52 (m, 2 H) 1,56 - 1,82 (m, 5 H) 1,89 - 2,10 (m, 2 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,10 - 3,24 (m, 4 H) 3,65 - 3,72 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 4,10 (quin, J=8,8 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J=8,2, 3,2 Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 (s, 1H), 8,09 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,43 (br s, 1 H)

đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,17 (d, 6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 - 1,52 (m, 3 H) 1,56 - 1,82 (m, 4 H) 1,89 - 2,00 (m, 2 H) 3,10 - 3,24 (m, 5 H) 3,52 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,10 (quin, J=8,8 Hz, 1 H) 4,45 (dt, J=11,7, 5,8 Hz, 1 H) 7,12 (dd, J=8,2, 3,2 Hz, 1 H) 7,19 - 7,25 (m, 2 H) 7,28 (s, 1H), 8,09 (t, J=8,0 Hz, 1 H) 12,43 (br s, 1 H)

Hợp chất (O24)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (s, 3 H) 1,09 - 1,17 (m, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,26 - 1,36 (m, 2 H) 1,38 - 1,51 (m, 1 H) 1,41 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,53 - 1,86 (m, 4

H) 1,93 (br d, J=5,1 Hz, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,38 (br d, J=5,6 Hz, 1 H) 2,92 (br t, J=12,9 Hz, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,63 - 3,76 (m, 1 H) 3,92 - 4,06 (m, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 8,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H) CO_2H (không nhìn thấy)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,87 (s, 3 H) 1,09 - 1,17 (m, 3 H) 1,32 (s, 3 H) 1,26 - 1,36 (m, 2 H)1,38 - 1,51 (m, 1 H) 1,41 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,93 (br d, J=5,1 Hz, 1 H) 1,96 - 2,12 (m, 1 H) 2,38 (br d, J=5,6 Hz, 1 H) 3,04 - 3,17 (m, 1 H) 3,19 - 3,28 (m, 2 H) 3,49 - 3,59 (m, 1 H) 3,35 - 4,52 (m, 1 H) 7,04 - 7,11 (m, 2 H) 7,12 - 7,21 (m, 2 H) 8,04 (t, J=7,8 Hz, 1 H) CO_2H (không nhìn thấy)

Hợp chất (W2)

Đồng phân không đối quang lớn (60%)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,55 - 1,85 (m, 4 H) 1,91 - 2,10 (m, 1 H) 2,94 (t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,27 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,67 - 3,75 (m, 1 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=12,3, 1,6 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,45 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 12,69 - 12,87 (m, 1 H)

Đồng phân không đối quang nhỏ (40%)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,17 (dd, J=6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,39 (m, 3 H) 1,44 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,55 - 1,85 (m, 4 H) 1,91 - 2,10 (m, 1 H) 3,13-3,17 (m, 1 H) 3,27 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,55 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,45 (m, 1 H) 7,13 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,19 (d, J=7,8 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J=8,5, 1,6 Hz, 1 H) 8,06 (dd, J=12,3, 1,6 Hz, 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 12,69 - 12,87 (m, 1 H)

Hợp chất (W13):

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 8,29 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=12,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J=8.7, 2,0 Hz, 1 H) 7,17 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 4,00 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,63 - 3,76 (m, 1 H) 3,06 - 3,23 (m, 2 H) 2,93 (t, J=12,5 Hz, 1 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,22 - 1,85 (m, 7 H) 1,12 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 0,97 - 1,03 (m, 6 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,79 (br s, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 8,29 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,05 (dd, J=12,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,99 (dd, J=8.7, 2,0 Hz, 1 H) 7,18 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 4,37- 4,50 (m, 1 H) 3,53 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,06 - 3,23 (m, 3 H) 2,41 - 2,48 (m, 1 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 1,22 - 1,85 (m, 7 H) 1,15 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,97 - 1,03 (m, 6 H)

Hợp chất (W14)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 7,96 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,55 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,47 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,60 - 3,73 (m, 1 H) 3,36 - 3,57 (m, 3 H) 3,24 (quin, J=7,0 Hz, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 2 H) 2,92 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 2,13 - 2,30 (m, 2 H) 1,89 - 1,97 (m, 1 H) 1,22 - 1,85 (m, 8 H) 1,11 (br d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,94 - 1,04 (m, 6 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,58 (br s, 1 H) 7,96 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,92 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 6,55 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,47 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 4,39 - 4,49 (m, 1 H) 3,36 - 3,57 (m, 4 H) 3,24 (quin, J=7,0 Hz, 1 H) 3,02 - 3,17 (m, 3 H) 2,39 - 2,47 (m, 1 H) 2,13 - 2,30 (m, 2 H) 2,01 - 2,08 (m, 1 H) 1,22 - 1,85 (m, 8 H) 1,15 (br d, J=6,3 Hz, 3 H) 0,94 - 1,04 (m, 6H)

Hợp chất (W15)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 (br t, J=8,5 Hz, 1 H) 6,85 - 7,03 (m, 3 H) 6,51 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,43 (br d, J=14,2 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 3,27 - 3,43 (m, 3 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 2,92 (br t, J=12,5 Hz, 1 H) 1,89 - 2,26 (m, 9 H) 1,19 - 1,87 (m, 7 H) 1,06 - 1,18 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,96 (br t, J=8,5 Hz, 1 H) 6,85 - 7,03 (m, 3 H) 6,51 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 6,43 (br d, J=14,2 Hz, 1 H) 4,39 - 4,51 (m, 1 H) 3,60 (br

d, J=14,5 Hz, 1 H) 3,27 - 3,43 (m, 4 H) 3,08 - 3,19 (m, 2 H) 1,89 - 2,26 (m, 9 H) 1,19 - 1,87 (m, 7 H) 1,06 - 1,18 (m, 3 H)

Hợp chất (W16)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,52 (br s, 1 H) 7,88 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 6,99 (s, 1 H) 6,90 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J=8.7, 1,7 Hz, 1 H) 6,44 (dd, J=14,2, 1,6 Hz, 1 H) 3,98 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 3,21 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 2,92 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,46 - 1,52 (m, 2 H) 1,40 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,21 - 1,35 (m, 3 H) 1,12 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,04 - 1,09 (m, 2 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,52 (br s, 1 H) 7,88 (t, J=8,7 Hz, 1 H) 7,16 (s, 1 H) 7,01 (s, 1 H) 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,58 (dd, J=8.7, 1,7 Hz, 1 H) 6,44 (dd, J=14,2, 1,6 Hz, 1 H) 4,37 - 4,48 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,21 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 3,07 - 3,15 (m, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 1,53 - 1,86 (m, 4 H) 1,46 - 1,52 (m, 2 H) 1,40 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,21 - 1,35 (m, 3 H) 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,04 - 1,09 (m, 2 H)

Hợp chất (W17)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,64 (br s, 1 H) 7,97 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1 H) 6,44 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 2 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 3 H) 2,92 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 2,37 - 2,43 (m, 1 H) 1,86 - 2,11 (m, 2 H) 1,53 - 1,85 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,21 - 1,31 (m, 3 H) 1,12 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,64 (br s, 1 H) 7,97 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,92 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1 H) 6,44 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 4,38 - 4,49 (m, 1 H) 3,64 - 3,77 (m, 1 H) 3,54 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,15 - 3,28 (m, 3 H) 3,04 - 3,15 (m, 1 H) 2,37 - 2,43 (m, 1 H) 1,86 - 2,11 (m, 2

H) 1,53 - 1,85 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,34 (s, 3 H) 1,21 - 1,31 (m, 3 H) 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (W18)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,63 - 13,30 (m, 1 H) 7,95 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,89 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,50 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1 H) 6,42 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 3,97 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 4 H) 3,34 - 3,42 (m, 4 H) 3,20 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 2,90 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 2,22 - 2,31 (m, 1 H) 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 1,49 - 1,83 (m, 4 H) 1,39 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,16 - 1,37 (m, 3 H) 1,10 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 11,63 - 13,30 (m, 1 H) 7,95 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,50 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1 H) 6,42 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 4,31 - 4,49 (m, 1 H) 3,55 - 3,73 (m, 3 H) 3,52 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,34 - 3,42 (m, 4 H) 3,20 (q, J=7,6 Hz, 2 H) 3,05 - 3,15 (m, 1 H) 2,22 - 2,31 (m, 1 H) 1,87 - 2,07 (m, 2 H) 1,49 - 1,83 (m, 4 H) 1,39 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,16 - 1,37 (m, 3 H) 1,12 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (W19)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (br t, J=9,0 Hz, 1 H) 6,95 (s, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 1 H) 6,51 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,37 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 3,98 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,57 (s, 2 H) 3,17 - 3,28 (m, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,91 (br t, J=12,3 Hz, 1 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 1,54 - 1,83 (m, 4 H) 1,40 (br t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 3 H) 1,13 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 7,87 (br t, J=9,0 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,84 - 6,91 (m, 1 H) 6,51 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,37 (br d, J=15,4 Hz, 1 H) 4,34 - 4,49 (m, 1 H) 3,57 (s, 2 H) 3,47 - 3,56 (m, 1 H) 3,06 - 3,28 (m, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 2,01 - 2,09 (m, 1 H) 1,54 - 1,83 (m, 4 H) 1,40 (br t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,35 (m, 3 H) 1,14 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (W20)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,73 (br s, 1 H) 8.74 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,21 (br t, J=8,4 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1 H) 7,49 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 7,38 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,82 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 4,00 (br d, J=13,9 Hz, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,26 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 2,94 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 1,89 - 2,02 (m, 1 H) 1,53 - 1,88 (m, 4 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,12 - 1,20 (m, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,73 (br s, 1 H) 8.74 (d, J=1,9 Hz, 1 H) 8,21 (br t, J=8,4 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J=8,8, 1,9 Hz, 1 H) 7,49 (br d, J=12,6 Hz, 1 H) 7,38 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,09 - 7,18 (m, 2 H) 6,82 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 4,41 - 4,50 (m, 1 H) 3,55 - 3,59 (m, 1 H) 3,54 (s, 3 H) 3,26 (q, J=7,3 Hz, 2 H) 3,10 - 3,19 (m, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 1,53 - 1,88 (m, 4 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 3 H) 1,12 - 1,20 (m, 3 H)

Hợp chất (W21)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,69 (br s, 1 H) 7,97 (br t, J=8,5 Hz, 1 H) 6,97 (s, 1 H) 6,91 (br d, J=3,2 Hz, 1 H) 6,79 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,69 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 3,92 (br d, J=13,6 Hz, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,58 - 3,67 (m, 1 H) 3,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 2,86 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 1,82 - 1,92 (m, 1 H) 1,47 - 1,81 (m, 4 H) 1,34 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,11 - 1,29 (m, 3 H) 1,06 (br d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,69 (br s, 1 H) 7,97 (br t, J=8,5 Hz, 1 H) 6,98 (s, 1 H) 6,92 (br d, J=3,2 Hz, 1 H) 6,79 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,69 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 6,54 (s, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 3,71 (s, 3 H) 3,43 - 3,51 (m, 1 H) 3,16 (q, J=7,1 Hz, 2 H) 3,00 - 3,10 (m, 1 H) 1,93 - 2,05 (m, 1 H) 1,47 - 1,81 (m, 4 H) 1,34 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,11 - 1,29 (m, 3 H) 1,08 (br d, J=6,6 Hz, 3 H)

Hợp chất (W22)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom -d) δ ppm 8,05 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,04 - 7,08 (m, 1 H) 6,85 (s, 1 H) 6,63 (dd, J=8.7, 2,4 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J=14,5, 2,2 Hz, 1 H) 4,45 (quin, J=8,0 Hz, 1 H) 4,23 (br d, J=13,9 Hz, 1 H) 3,96 - 4,11 (m, 1 H) 3,28 (q, J=7,5 Hz, 2 H) 3,01 - 3,14 (m, 1 H) 2,93 (s, 3 H) 2,80 - 2,91 (m, 1 H) 2,61 - 2,73 (m, 2 H) 2,45 - 2,58 (m, 2 H) 1,97 - 2,06 (m, 1 H) 1,64 - 1,96 (m, 4 H) 1,49 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,32 - 1,45 (m, 3 H) 1,22 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, clorofom -d) δ ppm 8,05 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 7,04 - 7,08 (m, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,63 (dd, J=8.7, 2,4 Hz, 1 H) 6,51 (dd, J=14,5, 2,2 Hz, 1 H) 4,62 - 4,71 (m, 1 H) 4,45 (quin, J=8,0 Hz, 1 H) 3,89 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 3,28 (q, J=7,5 Hz, 2 H) 3,01 - 3,14 (m, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 2,61 - 2,73 (m, 2 H) 2,45 - 2,58 (m, 2 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 1,64 - 1,96 (m, 4 H) 1,49 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,32 - 1,45 (m, 3 H) 1,24 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (W23)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,28 (br s, 1 H) 7,96 (t, J=9,0 Hz, 1 H) 7,00 (s, 1 H) 6,93 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H) 6,68 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,21 (quin, J=8,4 Hz, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,66 - 3,75 (m, 1 H) 3,22 (q, J=7,4 Hz, 2 H) 2,85 - 2,96 (m, 4 H) 2,71 - 2,81 (m, 1 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H, không nhìn thấy một phần bởi đỉnh dung môi) 2,22 - 2,33 (m, 2 H) 1,88 - 1,98 (m, 1 H) 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,37 (m, 3 H) 1,12 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,28 (br s, 1 H) 7,96 (t, J=9,0 Hz, 1 H) 7,02 (s, 1 H) 6,92 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,75 (dd, J=9,0, 2,0 Hz, 1 H) 6,68 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,32 - 4,43 (m, 1 H) 4,21 (quin, J=8,4 Hz, 1 H) 3,53 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 3,22 (q, J=7,4 Hz, 2 H) 3,05 - 3,16 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,71 - 2,81 (m, 1 H) 2,51 - 2,56 (m, 2 H, không nhìn thấy một phần bởi đỉnh dung môi) 2,22 - 2,33 (m, 2 H) 1,98 - 2,11 (m, 1

H) 1,52 - 1,86 (m, 4 H) 1,41 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,20 - 1,37 (m, 3 H) 1,14 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Hợp chất (W24)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,71 (br s, 2 H) 9,15 (s, 1 H) 8,25 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,84 - 8,04 (m, 2 H) 6,41 (br s, 1 H) 5,13 - 5,42 (m, 1 H) 3,92 (br d, J=12,9 Hz, 1 H) 3,76 - 3,85 (m, 1 H) 2,71 - 3,11 (m, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 1 H) 1,34 - 1,84 (m, 4 H) 1,17 - 1,32 (m, 3 H) 1,08 (br d, J=5,7 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,71 (br s, 2 H) 9,15 (s, 1 H) 8,25 (t, J=8,5 Hz, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,84 - 8,04 (m, 2 H) 6,41 (br s, 1 H) 5,13 - 5,42 (m, 1 H) 4,28 - 4,59 (m, 1 H) 3,57 - 3,70 (m, 1 H) 2,71 - 3,11 (m, 1 H) 1,90 - 2,05 (m, 1 H) 1,34 - 1,84 (m, 4 H) 1,17 - 1,32 (m, 3 H) 1,08 (br d, J=5,7 Hz, 3 H)

Hợp chất (W25)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,57 (br s, 1 H) 1,60 - 1,83 (m, 3 H) 1,93 - 1,99 (m, 1 H) 2,44 - 2,47 (s, 3 H) 2,93 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,66 - 3,74 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,98 - 8,01 (d, J=12,6 Hz, 1H) 8,27 (t, J=8,4 Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 12,60 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,16 (d, J=6,3 Hz, 3 H) 1,21 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,57 (br s, 1 H) 1,60 - 1,83 (m, 3 H) 2,06 (m, 1 H) 2,44 - 2,47 (s, 3 H) 3,09 - 3,18 (m, 1 H) 3,22 - 3,31 (m, 2 H) 3,54 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 4,44 (dt, J=12,0, 6,0 Hz, 1 H) 7,11 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,16 (dd, J=7,9 Hz, 1 H) 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 7,98 - 8,01 (d, J=12,6 Hz, 1H) 8,27 (t, J=8,4Hz, 1 H) 9,08 (s, 1 H) 12,60 (m, 1 H)

Hợp chất (W33)

đồng phân hình học lớn 63%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 - 1,41 (m, 4 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,70-2,75 (m, 1 H) 2,86 - 3,06 (m, 2 H) 3,45 - 3,51 (m, 1 H) 3,73 - 3,91 (m, 1 H) 5,60 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 7,08 - 7,34 (m, 5 H) 7,99 - 8,10 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,35 (br t, J=8,5 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 12,79 (br s, 1 H)

đồng phân hình học nhỏ 37%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,21 - 1,41 (m, 4 H) 1,56 (d, J=6,6 Hz, 3H) 2,70-2,75 (m, 1 H) 2,86 - 3,06 (m, 2 H) 3,45 - 3,51 (m, 1 H) 4,55-4,58 (m , 1H) 4,97 (q, J=6,9 Hz, 1 H) 6,90 - 6,96 (m, 1 H) 7,08 - 7,34 (m, 5 H) 7,99 - 8,10 (m, 2 H) 8,17 (s, 1 H) 8,35 (br t, J=8,5 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 12,79 (br s, 1 H)

Hợp chất (W35)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,52 - 1,87 (m, 4 H) 1,92 - 2,13 (m, 1 H) 2,93 (t, J=12,1 Hz, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,64 - 3,78 (m, 1 H) 3,95 - 4,05 (m, 1 H) 7,11 (s, 1 H) 7,17 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=12,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,31 (t, J=8,34 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 13,08 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,20 - 1,38 (m, 3 H) 1,43 (t, J=7,3 Hz, 3 H) 1,52 - 1,87 (m, 4 H) 1,92 - 2,13 (m, 1 H) 3,08 - 3,16 (m, 1 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,49 - 3,60 (m, 1 H) 4,39 - 4,53 (m, 1 H) 7,13 (s, 1 H) 7,19 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,94 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,03 (dd, J=12,4, 2,3 Hz, 1 H) 8,31 (t, J=8,3 Hz, 1 H) 9,27 (s, 1 H) 13,08 (br s, 1 H)

Hợp chất (W36)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,11 (m, 3 H) 1,13 - 1,43 (m, 3 H) 1,46 - 1,78 (m, 4 H) 1,87 (s, 3 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 2,88 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,60 -

3,76 (m, 1 H) 3,93 (br d, J=14,2 Hz, 1 H) 4,63 (br d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,04 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=7,9, 3,2 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8.7, 1,7 Hz, 1 H) 7,94 - 8,00 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (t, J=8,2 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 12,72 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,07 - 1,11 (m, 3 H) 1,13 - 1,43 (m, 3 H) 1,46 - 1,78 (m, 4 H) 1,87 (s, 3 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 3,02 - 3,15 (m, 1 H) 3,47 (br d, J=16,1 Hz, 1 H) 4,32 - 4,41 (m, 1 H) 4,63 (br d, J=6,3 Hz, 2 H) 5,04 (d, J=6,6 Hz, 2 H) 7,09 (s, 1 H) 7,13 (dd, J=7,9, 3,2 Hz, 1 H) 7,90 (dd, J=8.7, 1,7 Hz, 1 H) 7,94 - 8,00 (m, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,16 (t, J=8,2 Hz, 1 H) 9,12 (s, 1 H) 12,72 (br s, 1 H)

Hợp chất (W37)

Đồng phân hình học lớn 65%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 1,25 - 1,35 (m, 5H) 1,46 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,14 - 2,33 (m, 2 H) 2,75 (br d, J=15,5 Hz, 1 H) 2,81 - 3,00 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H) 3,36 - 3,57 (m, 4 H) 3,93 (br dd, J=13,9, 5,0 Hz, 1 H) 5,53 (q, J=6,7 Hz, 1 H) 6,48 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 6,55 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,77 - 6,83 (m, 1 H) 6,91 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,39 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=8,3 Hz, 1 H) 12,50 - 12,72 (m, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 35%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,25 - 1,35 (m, 5H) 1,51 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,14 - 2,33 (m, 2 H) 2,81 - 3,00 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 2 H) 3,36 - 3,57 (m, 4H) 4,71 (br dd, J=12,6, 4,7 Hz, 1 H) 4,90 (br d, J=6,3 Hz, 1 H) 6,48 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 6,55 (br d, J=8,83 Hz, 1 H) 6,77 - 6,83 (m, 2 H) 6,91 - 6,98 (m, 1 H) 7,30 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=8,32 Hz, 1 H) 12,50 - 12,72 (m, 1 H)

Hợp chất (W38)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 - 1,38 (m, 4 H) 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,13 - 2,34 (m, 2 H) 2,52 – 2,55 (m, 1H) 2,65 - 2,76 (m, 1 H) 2,83 - 3,06 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H) 3,33 - 3,57 (m, 4 H) 3,81 (br dd, J=13,4, 4,8Hz, 1 H) 5,58 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=14,7 Hz, 2,20 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=9,1 Hz, 1,52 Hz, 1 H) 6,76 - 6,83

(m, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,06 - 7,34 (m, 4 H) 8,00 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,55 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,20 - 1,38 (m, 4 H) 1,55 (d, J=7,1 Hz, 3 H) 2,13 - 2,34 (m, 2 H) 2,52 – 2,55 (m, 1H) 2,65 - 2,76 (m, 1 H) 2,83 - 3,06 (m, 2 H) 3,17 - 3,29 (m, 1 H) 3,33 - 3,57 (m, 4 H) 4,51 - 4,58 (m, 1 H) 4,96 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 6,48 (d, J=14,7 Hz, 2,2 Hz, 1 H) 6,54 (d, J=9,1 Hz, 1,52 Hz, 1 H) 6,76 - 6,83 (m, 1 H) 6,91 - 6,96 (m, 1 H) 7,06 - 7,34 (m, 4 H) 8,00 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,55 (br s, 1 H)

Hợp chất (W39)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 - 1,05 (m, 2 H) 1,16 - 1,31 (m, 2 H) 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,63 - 1,68 (m, 3 H) 2,72 - 3,05 (m, 2 H) 3,31 - 3,48 (m, 1 H) 4,02 (br dd, J=13,4, 4,8Hz, 1 H) 5,56 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 7,02 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,2 Hz, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 12,73 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,94 - 1,05 (m, 2 H) 1,16 - 1,31 (m, 2 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,63 - 1,68 (m, 3 H) 2,72 - 3,05 (m, 2 H) 4,68 - 4,77 (m, 1H) 4,99 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 5,56 (d, J=6,6 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 7,23 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,98 - 8,07 (m, 2 H) 8,16 (s, 1 H) 8,32 (t, J=8,2 Hz, 1 H) 9,18 (s, 1 H) 12,73 (br s, 1 H)

Hợp chất (W40)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,56 (m, 6 H) 2,75 - 3,04 (m, 2 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 3,45 (br t, J=10,6 Hz, 1 H) 3,98 - 4,07 (m, 1 H) 5,54 - 5,60 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,39 (d, J=4,6 Hz, 1 H) 7,96 - 8,09 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,32 (br t, J=8,3 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 12,75 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,39 - 1,56 (m, 6 H) 2,75 - 3,04 (m, 3 H) 3,21 - 3,30 (m, 2 H) 4,73 (br d, J=10,1 Hz, 1 H) 4,98 (br d, J=7,1 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,17 - 7,25 (m, 2 H) 7,30 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,96 - 8,09 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,32 (br t, J=8,3 Hz, 1 H) 9,19 (s, 1 H) 12,75 (br s, 1 H)

Hợp chất (W43)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 - 1,45 (m, 3 H) 1,47 (d, J=7,1 Hz, 3 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,73 - 2,81 (m, 1 H) 2,84 - 3,03 (m, 1 H) 3,19 - 3,27 (m, 3 H) 3,32 - 3,56 (m, 5 H) 3,98 - 4,06 (m, 1 H) 5,52 - 5,58 (m, 1 H) 6,45 - 6,57 (m, 2 H) 6,95 - 6,98 (m, 1 H) 7,02 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,38 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,99 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,54 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 - 1,45 (m, 3 H) 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,15 - 2,31 (m, 2 H) 2,84 - 3,03 (m, 2 H) 3,19 - 3,27 (m, 4 H) 3,32 - 3,56 (m, 4 H) 4,69 - 4,76 (m, 1 H) 4,94 - 5,01 (m, 1 H) 6,45 - 6,57 (m, 2 H) 6,80 (d, J=5,6 Hz, 1 H) 6,95 - 6,98 (m, 1 H) 7,05 - 7,11 (m, 1 H) 7,29 (d, J=5,1 Hz, 1 H) 7,99 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,54 (br s, 1 H)

Hợp chất (W44)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, 2 H) 1,16 - 1,30 (m, 3 H) 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,59 - 1,69 (m, 3 H) 2,15 - 2,32 (m, 2 H) 2,74 - 2,81 (m, 1 H) 2,92 - 3,04 (m, 1 H) 3,17 - 3,31 (m, 1 H) 3,36 - 3,57 (m, 4 H) 4,01 (br dd, J=13,4, 4,6 Hz, 1 H) 5,55 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,49 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 6,58 (br d, J=9,1 Hz, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 3 H) 7,39 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 0,93 - 1,01 (m, 2 H) 1,16 - 1,30 (m, 3 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,59 - 1,69 (m, 3 H) 2,15 - 2,32 (m, 2 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 3,17 - 3,31 (m, 2 H) 3,36 - 3,57 (m, 3 H) 4,72 (br dd, J=12,8 Hz, 4,3, 1 H) 4,97 (q, J=6,6

Hz, 1 H) 6,49 (br d, J=14,5 Hz, 1 H) 6,58 (br d, J=9,1 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 6,97 - 7,07 (m, 2 H) 7,30 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,01 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Hợp chất (W46)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,13 (d, 6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,38 (m, 2 H) 1,62 - 1,83 (m, 4 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H) 2,14 - 2,30 (m, 2 H) 2,93 (br t, J=12,6 Hz, 1 H) 3,09 - 3,27 (m, 6 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,46 - 3,57 (m, 2 H) 3,65 - 3,72 (m, 1 H) 3,99 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 4,09 (q, J=8,7 Hz, 1 H) 6,45 - 6,50 (m, 1 H) 6,54 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 8,00 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,15 (d, 6,3 Hz, 3 H) 1,22 - 1,48 (m, 4 H) 1,62 - 1,83 (m, 4 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 2,14 - 2,30 (m, 2 H) 3,09 - 3,27 (m, 5 H) 3,35 - 3,42 (m, 2 H) 3,46 - 3,57 (m, 3 H) 4,09 (quin, J=8,7 Hz, 1 H) 4,41 - 4,48 (m, 1 H) 6,45 - 6,50 (m, 1 H) 6,54 (d, J=8,6 Hz, 1 H) 6,96 (dd, J=7,9, 3,5 Hz, 1 H) 7,19 (s, 1 H) 8,00 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,58 (br s, 1 H)

Hợp chất (W47)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,46 (m, 6 H) 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,37 - 2,44 (m, 1 H) 2,75 (br d, J=16,4 Hz, 1 H) 3,10 - 3,09 (m, 1 H) 3,16 - 3,30 (m, 3 H) 3,36 - 3,53 (m, 3 H) 3,74 (br d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,91 (br dd, J=12,9, 3,8 Hz, 1 H) 5,61 (br q, J=6,9 Hz, 1 H) 6,46 (br d, J=14,2 Hz, 1 H) 6,53 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 7,05 - 7,26 (m, 4 H) 7,34 (br d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,99 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,64 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,31 - 1,46 (m, 6 H) 1,58 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,87 - 1,97 (m, 1 H) 2,37 - 2,44 (m, 1 H) 2,82 - 2,99 (m, 2 H) 3,16 - 3,30 (m, 3 H) 3,36 - 3,53 (m, 3 H) 3,74 (br d, J=9,8 Hz, 1 H) 4,58 (br d, J=15,8 Hz, 1 H) 5,04 (br q,

J=6,3 Hz, 1 H) 6,46 (br d, J=14,2 Hz, 1 H) 6,53 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,94 - 7,00 (m, 1 H) 7,05 - 7,26 (m, 5 H) 7,99 (br t, J=8,7 Hz, 1 H) 12,64 (br s, 1 H)

Hợp chất (W48)

Đồng phân hình học lớn 63%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 3 H) 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,88 - 2,03 (m, 1 H) 2,32 - 2,46 (m, 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 2 H) 3,18 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 3 H) 3,74 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 4,02 (br dd, J=13,4, 4,9 Hz, 1 H) 5,56 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,46 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 6,53 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,96 - 6,98 (m, 1 H) 7,03 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,11 (s, 1H) 7,39 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,99 (td, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 37%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,35 (s, 3 H) 1,38 - 1,45 (m, 3 H) 1,53 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,88 - 2,03 (m, 1 H) 2,32 - 2,46 (m, 1 H) 2,75 - 3,03 (m, 2 H) 3,18 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 3,21 - 3,28 (m, 2 H) 3,36 - 3,47 (m, 3 H) 3,74 (d, J=9,8 Hz, 1 H) 4,73 (br dd, J=12,8, 4,3 Hz, 1 H) 4,97 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,46 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 6,53 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,81 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 6,96 - 6,98 (m, 1 H) 7,07 (s, 1H) 7,30 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,99 (td, J=8,8, 2,4 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Hợp chất (W49)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,32 (m, 5 H) 1,35 (s, 3 H) 1,41 (br t, J=7,41 Hz, 3 H) 1,46 – 2,21 (m, 7 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 2,92 (br t, J=12,77 Hz, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,66 - 3,77 (m, 2 H) 3,95 - 4,03 (m, 1 H) 6,45 (br d, J=15,13 Hz, 1 H) 6,52 (br d, J=8,51 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=7,25, 3,47 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=8,83 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,32 (m, 5 H) 1,35 (s, 3 H) 1,41 (br t, J=7,41 Hz, 3 H) 1,46 – 2,21 (m, 7 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 4 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,49 - 3,62 (m, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H) 6,45 (br d,

J=15,13 Hz, 1 H) 6,52 (br d, J=8,51 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=7,25, 3,47 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,51 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=8,83 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Hợp chất (W41)

Đồng phân không đối quang lớn (65%)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,22 - 1,40 (m, 4 H) 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,76 (dd, J=15,5, 1,9 Hz, 1 H) 2,83 - 3,03 (m, 2 H) 3,43 (m, 1 H) 3,94 (br dd, J=13,6, 5,0 Hz, 1 H) 5,55 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,94 (s, 1 H) 7,03 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,39 (d, J=5,4 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=12,6 Hz 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,35 (td, J=8,4, 3,5 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 12,75 (br s, 1 H)

Đồng phân không đối quang nhỏ (35%)

1H NMR (500 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1,22 - 1,40 (m, 4 H) 1,51 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 2,83 - 3,03 (m, 3 H) 3,23 (td, J=12,3, 4,4 Hz, 1 H) 4,72 (br dd, J=12,6, 4,7 Hz, 1 H) 4,91 (q, J=6,6 Hz, 1 H) 6,80 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 6,92 (s, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,31 (d, J=5,0 Hz, 1 H) 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=12,6 Hz 1 H) 8,17 (s, 1 H) 8,35 (td, J=8,4, 3,5 Hz, 1 H) 9,21 (s, 1 H) 12,75 (br s, 1 H)

Hợp chất (W50)

Đồng phân hình học lớn 60%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,32 (m, 5 H) 1,35 (s, 3 H) 1,41 (br t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,46 – 2,21 (m, 7 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 2,92 (br t, J=12,8 Hz, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 3 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,66 - 3,77 (m, 2 H) 3,95 - 4,03 (m, 1 H) 6,45 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 6,52 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=8,8 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Đồng phân hình học nhỏ 40%

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 1,11 - 1,32 (m, 5 H) 1,35 (s, 3 H) 1,41 (br t, J=7,4 Hz, 3 H) 1,46 – 2,21 (m, 7 H) 2,39 - 2,44 (m, 1 H) 3,10 - 3,30 (m, 4 H) 3,36 - 3,46 (m, 2 H) 3,49 - 3,62 (m, 1 H) 3,66 - 3,77 (m, 1 H) 4,40 - 4,48 (m, 1 H) 6,45 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 6,52 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 6,92 (dd, J=7,3, 3,5 Hz, 1 H) 7,00 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,97 (br t, J=8,83 Hz, 1 H) 12,63 (br s, 1 H)

Hợp chất (W51)

Đồng phân hình học lớn (60%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 (br s, 1 H) 7,99 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 6,89 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,72 (s, 1 H) 6,54 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,48 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 3,96 (br d, J=13,2 Hz, 1 H) 3,45 - 3,57 (m, 3 H) 3,36 - 3,41 (m, 2 H) 3,23 (quin, J=7,2 Hz, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 2 H) 2,12 - 2,32 (m, 2 H) 1,87 - 1,99 (m, 1 H) 1,50 - 1,84 (m, 4 H) 1,20 - 1,47 (m, 7 H) 1,09 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Đồng phân hình học nhỏ (40%)

^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 12,59 (br s, 1 H) 7,99 (t, J=8,8 Hz, 1 H) 6,91 (d, J=3,5 Hz, 1 H) 6,73 (s, 1 H) 6,54 (br d, J=8,8 Hz, 1 H) 6,48 (br d, J=14,8Hz, 1 H) 4,36 - 4,45 (m, 1 H) 3,42 - 3,69 (m, 2 H) 3,36 - 3,41 (m, 2 H) 3,23 (quin, J=7,2 Hz, 1 H) 3,05 - 3,13 (m, 1 H) 2,85 - 2,98 (m, 2 H) 2,12 - 2,32 (m, 2 H) 2,00 - 2,10 (m, 1 H) 1,50 - 1,84 (m, 4 H) 1,20 - 1,47 (m, 7 H) 1,13 (d, J=6,3 Hz, 3 H)

Điểm nóng chảy

Đối với một số of hợp chất, điểm nóng chảy (m.p.) được xác định bằng DSC 1 (Mettler Toledo). Điểm nóng chảy được đo bằng gradien nhiệt độ bằng 10°C/phút. Nhiệt độ tối đa là 350°C. Các giá trị được báo cáo là các giá trị đỉnh.

Các giá trị thu được có các tham số bất định thử nghiệm mà thường được gắn với phương pháp phân tích này.

LC/MS

Đối với đặc trưng LCMS của các hợp chất theo sáng chế, các phương pháp sau được sử dụng:

Cấu hình thiết bị: HPLC Phân tích Shimadzu SCL10Avp, Thiết bị lấy mẫu tự động Gilson 215, ELSD (thiết bị phát hiện tán xạ ánh sáng bay hơi) Sedex 75, Khối phổ kế PE SCIEX API 150, Người phân tích 1,3,1

Cột: Nước XBridge C18 3,5u, 4,6x100mm

Tốc độ dòng gradien : 0,9 ml/min

Pha động: A: Nước với 0,05% TFA

B: Axetonitril 0,05% TFA

Gradien: 0,01 min – thiết bị kiểm soát khởi động;

8,00 min – bơm B% - 90,0;

10,05 min – bơm B% - 90,0;

10,10 min – bơm B% - 5,0;

10,15 min – thiết bị kiểm soát dừng lại;

Tiêm mẫu: 3,0-5,0 (1mg/ml CH_3CN/H_2O)

Phát hiện MS: tia điện +ive ion (phạm vi 100-1100)

Bước song phát hiện UV: nm : 220, 254.

Table: điểm nóng chảy và ngày LC/MS (thời gian lưu trữ, khối lượng phân tử theo lý thuyết (MW theor) và đỉnh $(MH)^+$)

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
A1	110-120	2,95	368,167	369,1	F3	185	3	440,232	441,55
A2	193-194	2,72	405,253	406,4	F4	167-168	6,27	457,228	458,2
A3	135-136	3,08	396,172	397,1	F5	75-76	7,4	446,223	447,6
A4	120-125	2,96	380,201	381,4	F6	dầu	7,76	446,223	447,5
A5	dầu	3,38	368,258	369,2	F7	95-96	8,67	475,218	476,5
A6	84	3,66	423,243	424,3	F8	86-87	8,73	475,218	476,5
A7	195-197	3,3	401,222	402,2	F9	65-67	7,81	460,239	461,5

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
A8	230-235	6,37	417,216	418,3	F10	118-119	6,14	474,254	475,5
A9	225-230	7,03	431,232	432,3	F11	dầu	5,69	474,254	475,6
A10	155	2,84	417,55	418,7	F12	dầu	8,51	486,254	487,6
A11	170-175	2,23	413,56	414,4	F13	dầu	6,05	460,239	461,5
A12	195-200	5,37	427,237	428,3	F14	245-250	8,16	501,218	502,4
A13	145-150	5,07	402,217	403,2	F15	181-182	8,19	501,218	502,4
A14	115	5,21	416,232	417,5	F16	dầu	5,95	446,223	447,5
A15	175	6,63	429,216	430,5	F17	140-145	8,4	472,239	473,6
A16	dầu	3,24	382,217	383,5	F18	165-170	9,01	521,19	522,4
A17	dầu	3,28	382,217	383,5	G1	195-200	7,31	424,208	425,4
A18	125-130	3,28	394,217	395,5	H1	219-220	7,03	406,192	407,3
A19	207-208	2,02	446,279	447,3	H2	194-195	7,43	420,207	421,2
A20	dầu	3,03	448,264	449	H4	96	8,44	405,196	406,3
A21	155-160	2,5	392,221	393,3	H5	95	2,79	405,196	406,5
A22	-	2,78	442,225	443,3	I1	180	2,86	423,207	424,2

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
A24	145-150	6,9	431,212	432,4	I2	170	2,25	423,207	424,5
A25	155-160	2,26	405,216	406,4	I3	165	6,5	423,207	424,4
A26	160-165	2,72	405,216	406,3	I4	186	2,64	409,191	410,2
A27	160-165	2,47	391,201	392,2	I5	145	2,77	423,207	424,2
A28	140-145	2,63	393,216	394,2	I6	153	2,73	411,207	412
A29	170-175	2,29	419,232	420,6	I7	235-240	5,83	425,186	426,3
A30	165-170	2,32	419,232	420,3	I9	205-210	6,07	481,212	481,9
A31	185-190	7,41	465,197	466,1	I10	160-165	5,76	479,233	480
A32	122	7,66	438,207	439,4	I11	185-190	7,07	457,191	458,4
B1	140	2,73	522,275	523,5	I12	235-240	7,08	457,191	458,2
B2	180-185	2,5	510,275	511,2	I13	140-145	5,29	437,186	438,4
B3	195-200	3,03	536,291	537,3	I14	180-185	6,73	459,188	460,5
B4	123	2,43	518,3	519,7	I16	218	5,21	425,186	426
B5	205	2,47	504,285	505,4	I17	195	6,48	437,223	438,5
B6	260-265	2,88	514,249	515,3	I19	205	6,47	423,207	424,5

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
B7	175-180	2,27	490,269	491,3	I20	275-280	7,85	463,238	464,5
B8	240-245	2,38	460,259	461,5	I21	165-170	7,45	435,207	436,6
B9	165-170	2,51	474,274	475,5	I22	155-160	5,83	437,186	438,3
B10	228-230	2,13	546,319	546,2	I23	245-249	7,46	443,176	444,7
B11	168-171	2,37	560,335	560,5	I24	242-243	7,82	485,223	486,5
B12	181-182	2,53	588,366	588,5	I27	160-165	6,43	441,198	442,4
B13	210-215	2,84	538,253	539,5	I28	174-175	6,7	406,49	407,5
B14	220-222	3,22	494,63	495,3	I29	179-181	5,06	424,202	425,3
B16	160-165	3,02	546,65	547,4	I30	215-216	5,33	438,218	439,3
B17	225-230	3,04	502,59	503,3	I31	238-240	6,91	463,163	464,1
B18	222-223	2,83	484,6	485,3	I32	274-276	2	446,243	447,3
C1	160-165	2,84	523,259	524,8	I33	165-170	6,02	481,212	482,2
C3	165-170	3,26	497,244	498,5	I34	205-210	6,56	459,188	460,5
C3	oil	2,49	522,275	523,6	J1	173	6,63	441,198	442,4
C4	175-180	2,91	483,228	484,1	J2	195-200	2,88	423,207	424,1

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
C5	165-170	2,49	536,291	537,2	K1	165-170	8,21	458,175	459,5
C6	176-178	2,85	465,55	466,3	K2	210	2,9	424,191	425,3
C7	195-200	2,69	449,243	450,4	K3	150-155	8,17	458,175	459,5
D1	135-140	2,52	473,19	474,6	K4	133-134	8,16	438,207	439,5
D'1	120-130	2,68	551,167	552,7	K5	148	7,24	424,191	425,5
D2	oil	2,69	499,205	500,7	K6	235-240	8,44	486,207	487,5
D3	195-200	7,62	487,205	488,2	K8	105-110	8,08	472,191	473,6
D4	210-212	7,25	491,18	492,2	L1	196	3,13	463,238	464,3
E1	210-215	3,3	503,244	504,1	L2	178	2,27	494,281	495,6
E2	195-200	2,47	514,249	515,2	L3	188	3,32	465,254	466,3
E3	155-160	2,41	503,244	504,1	L4	174	2,22	508,26	509,4
E4	175-180	3,41	465,254	466,3	L5	177	2,7	467,233	468,3
E5	170-175	3,31	463,238	464,2	L6	180	6,04	439,202	440,3
E6	245-250	3,07	462,218	463,1	L7	168	3,32	503,233	504,2
E7	175-180	3,12	481,249	482,3	L8	156	3,49	519,21	520,5

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
E8	225-230	2,97	477,58	478,5	L9	140	6,27	492,265	493,3
E9	255-260	2,33	544,316	545,5	L10	194	3	501,185	502,4
E10	225-230	7,85	463,238	464,2	L11	165-170	7,5	529,212	530,3
E11	145	2,91	463,238	464,2	M1	205-210	8,25	450,207	451,5
E12	-	2,74	463,238	464,5	M3	198-200	6,55	451,202	452,2
E13	245-250	3,23	497,199	498,4	M4	173-175	6,85	465,218	466,3
E14	265-270	2,52	445,248	446,4	M6	152-153	8,42	500,161	503,3
E15	260-265	2,62	431,232	432,4	M7	-	7,95	450,2	451
E16	223	2,64	459,263	460,5	M8	268-269	6,8	485,186	486,4
E17	282-284	2,17	487,282	487,6	M10	243-245	7,07	499,202	500,6
E18	299-300	2,58	500,29	501,7	M11	225-230	8,06	484,191	485,2
E19	261-262	2,77	528,321	529,6	M12	197-199	6,41	482,183	483,2
E20	268-270	3,24	447,263	448,2	M13	dầu	7,47	464,54	465,2
E21	243-244	3,21	445,56	446,2	N1	140-145	7,08	449,223	450,5
E22	196-198	3,12	485,254	486,3	O1	-	8,048	464,222	465,3

Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt min	MW theor	MH^+
E23	232-234	2,29	496,61	497,5	P1	120	3,22	487,205	488,2
E24	225-230	2,86	495,228	496,5	P2	229	2,29	459,174	460,4
E25	155-160	2,65	494,244	495,4	P3	116	2,94	473,19	474,2
E26	190-195	3,01	477,218	478,1	Q1	125-130	7,89	452,222	453,3
E27	215-220	2,75	508,26	509,2	R1	95-100	7,04	451,238	452,4
E28	180-185	2,92	522,275	523,4	S1	162-163	2,43	369,162	370,4
E29	204-205	6,04	490,269	491,3	T1	210-215	2,37	464,234	465,5
E30	277-279	2,4	452,199	453,3	U1	185-190	2,19	523,271	524,8
F1	150-151	2,14	425,222	426,3	V1	215-220	5,66	424,202	425,1
F2	dầu	2,37	439,237	440,3					

Hợp chất	mp°C	Rt (min)	MWtheor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt (min)	MWtheor	MH+
F19	160°C	2,22	519,2	520,3	M19	150°C	2,46	476,2	477,3
F20	150°C	2,4	519,2	520,3	O2	-	2,38	464,2	465,4
F21	172°C	2,24	513,2	514,3	W1	240,93°C	2,3	450,2	451,1
F22	-	2,4	535,2	536,2	W2	240,87°C	2,32	484,2	485,2
F23	170°C	2,19	535,2	536,4	X1	178,37°C	2,23	479,2	480,3
F24	114,73°C	2,28	501,2	502,2	Y1	215.31°C	2,66	463,2	464,3
F25	183,69°C	2,26	501,2	502,3	Z1	238,19°C	2,37	474,2	475,1
M14	165°C	1,93	485,2	486,4	Z2	168,55°C	2,3	478,2	479.3
M15	135,05°C	2,4	484,2	485,1	Z3	131,54°C	3,33	431,2	432,2
M16	187°C	2,4	525,2	526,3	Z4	202,06°C	3,11	465,2	466,5
M17	145°C	2,3	498,2	499,4	Z5	-	2,62	504,3	505.3
M18	-	2,44	498,2	499,2					

Hợp chất	mp°C	Rt (min)	MWtheor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt (min)	MWtheor	MH^+
F31	257,89	2,45	527,23	528,3	M24	213,66	2,09	466,2	467,1
F32	-	2,47	527,2	528,3	M27	202,04	2,4	496,2	497,2
F33	-	2,19	475,2	476,2	M28	-	2,29	462,2	463,2
F34	198,45	2,48	508,2	509,2	O3	-	2,62	490,2	491,2

Hợp chất	mp°C	Rt (min)	MWtheor	MH^+	Hợp chất	mp°C	Rt (min)	MWtheor	MH^+
F35	268.78	2,18	502,2	503,1	W2	-	2,26	490,2	491,2
F36	274,48	2,4	474,2	475.3	W3	207,63	2,23	490,2	491,3
F37	-	2,83	506,3	507,3	W4	-	2,52	507,3	508,4
F38	-	2,28	490,2	491,2	W5	-	2,52	507,3	508,3
F39	230,94	2,44	504,2	505,2	W6	214,84	2,41	493,2	494,2
F40	213,87	2,26	464,2	465,1	W7	205,80	2,41	493,2	494,2
M19		2,46	476,2	477,3	W8	232,32	2,25	502,2	503,2
M20	228,12	2,19	476,2	477,6	W9	142,16	2,41	516,2	517,2
M21	128,89	2,29	462,2	463,2	W10	239,85	2,39	516,2	517,2
M22	214,14	2,45	476,2	477,2	W11	277,45	2,48	505,2	506,3
M23	231,54	2,49	476,2	477,1	W12	252,19	2,63	531,3	532,3

Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+
F41	197,2	2,5	529,249	530,3	O10	333,75	2,49	490,238	491,3
F42	189.39	2,25	480,217	481,1	O11	249,19	2,52	490,238	491,2
F43	177,53	2,32	507,174	508,1	O12	204,71	2,19	465,218	466,2
F44	-	2,21	464,186	465,2	O13	-	2,46	466,238	467,2
F45	-	2,2	475,202	476,1	O14	-	2,46	466,238	467,2
F46	282,17	2,31	478,202	479,2	O15	-	2,53	498,207	499.3

Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+
F47	-	2,97	518,269	519.3	O16	333,46	2,58	464,222	465,2
F48	204,93	2,28	480,217	481,3	O17	219.7	2,3	506,233	507,2
F49	218,14	2,31	518,196	519,2	O18	-	2,39	500,203	501,2
F50	-	2,45	539,233	540,3	O19	-	2,34	487,202	488,2
F51	261,88	2,42	504,217	505,2	O20	252,97	2,48	516,163	517,2
F52	-	2,8	504,254	505.3	O21	207,61	2,65	530,179	531,3
F53	175,52	2,33	518,196	519.3	O22	228,98	2,5	504,163	505,2
F54	256,44	2,49	512,186	513,3	O23	239.3	2,43	526,219	527,4
F55	-	2,42	541,158	542,3	O24	-	2,68	492,254	493,5
F56	-	2,51	558,158	559.3	O5	222,18	2,52	510,207	511,3
F57	-	2,42	513,218	514,4	O6	-	2,38	476,222	477,2
F58	-	2,55	555,174	556,4	O7	245,75	2,35	476,222	477,2
F59	-	2,28	538,213	539.3	O8	-	2,58	524,222	525.3
F60	270,54	2,41	541,158	542,2	O9	-	2,54	490,238	491,3
F61	-	2,26	501,181	502,1	W13	215,1	2,43	518,244	519.3

Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+
F62	-	2,24	520,212	521,2	W14	199,65	2,69	521,28	522,3
F63	255,4	2,43	541,158	542,2	W15	189,89	2,56	519,265	520,3
F64	195,6	2,3	480,217	481,2	W16	-	2,38	479,233	480,2
F65	186,2	2,29	480,217	481,2	W17	172,28	2,64	507,265	508,3
F66	256,54	2,45	518,142	519,2	W18	276,58	2,35	523,26	524,3
F67		2,47	544,158	545,2	W19	-	2,3	467,233	468,2
F68	203,36	2,5	567,174	568,3	W20	132	2,43	530,244	531,3
F69	176,26	2,84	504,254	505.3	W21	-	3,22	533,255	534,3
I35	242	6,32	446,187	446,9	W22	-	2,62	507,265	508,3
I36	165-170	6,92	460,202	461,3	W23	182,69	2,58	507,265	508,3
I37	250-255	5,51	447,182	448,5	W24	-	1,59	478,177	479,1
I38	205-210	7,21	496,202	497,7	W25	-	2,46	504,228	505.3
K9	155-160	7,46	447,171	448,4	W26	238,58	2,48	550,213	551,3
M29	176	2,52	478,238	479,2	W27	144,43	2,36	524,197	525,2
M30	163	2,17	502,213	503,2	W28	218,99	2,33	527,233	528,5

Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+
M31	-	2,2	450,207	451,2	W29	-	2,18	490,213	491,2
M32	-	2,3	480,217	481,2	W30	-	2,63	519,265	520,3
M33	-	2,22	492,217	493,2	W31	-	2,41	519,265	520,6
M34	238,95	2,37	480,217	481,2	W32	268.79	2,18	491,208	492,2
M35	206,72	2,45	488,222	489.3	W33	257,75	2,41	536,197	537,2
M36	199,02	2,53	510,207	511,3	W34	162,08	2,71	553,249	554,4
M37	200,99	2,33	477,218	478,2	W35	145,75	2,42	524,174	525,2
M38	195,53	2,29	438,207	439,2	W36	223,2	2,23	532,223	533,2
M39	230,29	2,47	488,222	489,2	W37	231,1	2,52	545,19	546,2
M40	104,88	2,18	451,202	452,1	W38	214,0	2,54	539,233	540,3
M41	225-230	6,67	474,182	475,4	W39	265,13	2,43	556,169	557,2
M42	240-245	8,05	487,202	488,3	W40	168,11	2,33	530,154	531,1
M43	255-260	4,42	473,186	474,1	W41	257,83	2,38	542,154	543,2
M44	127,94	2,24	473,186	474,1	W43	252,56	2,31	533,19	534,5
M45	227,94	2,26	473,186	474,1	W44	-	2,69	559,205	560,3

Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+	Hợp chất	mp.°C	Rt (min)	MW theor	MH^+
M46	265,43	2,42	502,147	503,1	W46	223,0	2,58	555,246	556,3
M47	225,94	2,52	516,163	517,2	W47	-	2,73	541,249	542,3
M48	255,50	2,37	490,147	491,1	W48	227,9	2,69	547,205	548,3
M49	262,19	2,38	490,147	491,2	W49	179,2	2,64	507,265	508,3
M50	184,15	2,61	490,238	491,2	W50	110,2	2,65	507,265	508,3
M51	227,14	2,71	488,222	489,2	W51	203,3	2,45	506,2	505,2

Sự quay quang

Sự quay quang được đo sử dụng phân cực kế với ánh sáng ở bước sóng của dòng D của natri (589 nm) ở nhiệt độ bằng 20°C trong DMF làm dung môi.

Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)	Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)
A26	-17,19	0,3664	I19	-6,1	0,3773
A27	-9,53	0,3673	K5	-18,75	0,32
E10	-14,88	0,3764	M3	-5,89	0,3736
F15	-12,89	0,38	M4	-22,59	0,3718
H4	-20,05	0,3891	M7	-18,31	0,344
I1	-16,5	0,3818	M12	-12,51	0,3436
I4	-3,36	0,3873	S1	-12,77	0,3836

Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)	Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)
F19	-12,63	0,246	O2	+150,87	0,269
F20	-14,4	0,250	W1	-14	0,250
F21	-15,03	0,273	W2	-20	0,280
F23	-22,46	0,285	X1	-15,83	0,278
F24	-6,72	0,238	Y1	-17,45	0,2636
F25	-12,26	0,310	Z1	-4,56	0,241
M14	-25,85	0,182	Z2	-12,63	0,246
M15	-27,04	0,233	Z3	-7,51	0,226
M16	-30,54	0,203	Z5	-17,19	0,320
M19	-22,73	0,220			

Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)	Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)
F31	-12,96°	0,27	M27	-25,83°	0,24
F32	-13,58°	0,265	O3	-64,22°	0,237
F33	-27,62°	0,21	W2	-12,64°	0,261
F34	-11,2°	0,25	W3	-7,49°	0,427
F36	-7,97°	0,251	W4	-102,73°	0,22
F37	-22,96°	0,27	W5	+47,22°	0,324
F39	-13,33°	0,3	W6	-27,59°	0,261
F40	-17,54°	0,217	W7	+28,62°	0,29

Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)	Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)
M19	-29,1°	0,244	W8	-20,17°	0,238
M20	-11,42°	0,289	W9	-20,37°	0,27
M21	-21,2°	0,25	W10	-78,26°	0,23
M22	-9,86°	0,233	W11	-20,87°	0,115
M23	-10,91°	0,183	W12	-15,38°	0,26
M24	-22,86°	0,175			

Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)	Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)
F41	-24,17°	0,24	O19	+134,78°	0,276
F43	-11,79°	0,28	O20	+94,33°	0,3
F44	-12,13°	0,231	O21	+145,17°	0,29
F45	-10°	0,3	O22	+147,24°	0,29
F46	-6,4°	0,25	O5	+156,37°	0,259
F47	-17,67°	0,3	O6	-70°	0,25
F48	-23,56°	0,225	O7	+180,44°	0,238
F49	+28,57°	0,28	O8	+167,6°	0,233
F51	-8,96°	0,201	W13	-12,75°	0,212
F53	-5,4°	0,278	W14	+37,5°	0,24
F54	-19,69°	0,325	W15	+33,8°	0,213
F62	-8,75°	0,32	W25	-14,62°	0,26
F63	-29,31°	0,29	W26	-25,65°	0,242
F64	-10,88°	0,239	W27	-25°	0,32

Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)	Hợp chất	$[\alpha]_D^{20}$	c (% khối lượng/thể tích)
F65	-30,84°	0,227	W28	-65,2°	0,25
F66	-27,22°	0,36	W30	+33,67°	0,199
M29	-13,48°	0,23	W31	-62,46°	0,285
M30	-11,9°	0,21	W33	-27,59°	0,29
M31	-19,94°	0,261	W34	+26,79°	0,28
M32	-17,07°	0,217	W35	-16,21°	0,29
M33	-6,09°	0,23	W36	-12,26°	0,31
M34	-10,14°	0,178	W37	+16,04°	0,293
M36	-24°	0,208	W38	+15°	0,3
M44	-36,73°	0,226	W41	-33,87°	0,31
M46	-32,85°	0,274	W43	-76,15°	0,26
M49	-31,86°	0,242	W44	+16,21°	0,29
O10	+169,34°	0,168	W46	+27,56°	0,254
O11	+170,26°	0,237	W48	-28,57°	0,259
O15	+157,19°	0,278	W49	-65,6°	0,25
O16	-22,5°	0,28	W50	+31,29°	0,278
O17	+166,15°	0,26	W51	+30,67°	0,225

E. Ví dụ dược lý

E.1 Hoạt tính kháng virut

Đưa mẫu vào các đĩa vi chuẩn độ đáy trong màu đen loại 384 lỗ (Corning, Amsterdam, Hà Lan) thông qua phương pháp phun giọt bằng xung siêu âm (acoustic drop ejection) bằng cách sử dụng thiết bị điều khiển chất lỏng Echo (Echo Chất lỏng Handler, Labcyte, Sunnyvale, California). Chuyển 200 nL dung dịch gốc của hợp chất

(DMSO 100%) vào đĩa thử nghiệm. Tạo 9 dịch pha loãng 4 lần theo dãy của hợp chất, tạo ra nồng độ hợp chất như nhau tại mỗi góc phần tư. Thử nghiệm này được bắt đầu bằng cách bổ sung 10 µL môi trường nuôi cấy vào mỗi lỗ (môi trường RPMI không chứa phenol đỏ, FBS 10% được làm bất hoạt bằng nhiệt, gentamycin 0,04% (50 mg/mL). Tất cả các bước bổ sung đều được thực hiện bằng cách sử dụng thiết bị phân phối Multidrop (Multidrop Dispenser, Thermo Scientific, Erembodegem, Bỉ). Tiếp theo, virut rgRSV224 (MOI = 1) đã được pha loãng trong môi trường nuôi cấy được bổ sung vào các đĩa. Virut rgRSV224 là virut được thiết kế để chứa gen GFP bổ sung (Hallak LK, Spillmann D, Collins PL, Peeples ME. Glycosaminoglycan sulfation requirements for respiratory syncytial virus infection; Journal of virology (2000), 74(22), 10508-13) và đã được cấp phép sử dụng từ NIH (Bethesda, MD, USA). Cuối cùng, 20 µL huyền phù tế bào HeLa (3000 tế bào/lỗ) được cho vào đĩa. Mỗi thử nghiệm đều bao gồm môi trường, đối chứng được gây nhiễm virut và đối chứng được gây nhiễm mô phỏng. Các lỗ này chứa DMSO 0,05% theo thể tích. Các tế bào được ủ ở 37°C trong môi trường khí CO_2 5%. Ba ngày sau khi phơi nhiễm virut, sự sao chép virut được định lượng bằng cách đo sự biểu hiện GFP ở các tế bào bằng kính hiển vi laze MSM được phát triển nội bộ (Tibotec, Beerse, Bỉ). EC50 được xác định là nồng độ ức chế 50% đối với sự biểu hiệu GFP. Cùng lúc đó, các hợp chất được ủ trong ba ngày trong bộ đĩa vi chuẩn độ màu trắng loại 384 lỗ (Corning) và khả năng gây độc tế bào của các hợp chất ở các tế bào HeLa được xác định bằng cách đo lượng ATP của các tế bào bằng bộ kit ATPlite (Perkin Elmer, Zaventem, Bỉ) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. CC50 được xác định là nồng độ 50% đối với khả năng gây độc tế bào.

Bảng: Dữ liệu kháng virut

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
A1	5,30	<4,30	F3	6,08	<4,00
A2	5,52	<4,60	F4	6,14	<4,60
A3	5,45	4,40	F5	6,51	<4,60

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
A4	5,99	4,34	F6	6,45	<4,60
A5	5,32	4,48	F7	5,68	<4,60
A6	6,14	4,24	F8	5,63	<4,60
A7	6,23	<4,60	F9	6,18	<4,60
A8	6,19	<4,60	F10	6,16	<4,60
A9	6,27	<4,60	F11	5,87	<4,60
A10	5,68	<4,60	F12	5,86	<4,60
A11	6,19	<4,60	F13	6,25	<4,60
A12	6,06	<4,60	F14	6,74	<4,60
A13	6,48	<4,60	F15	6,92	<4,60
A14	6,40	<4,60	F16	6,84	<4,60
A15	6,47	<4,60	F17	6,19	<4,60
A16	5,57	4,45	F18	6,70	<4,60
A17	5,82	4,39	G1	6,55	<4,60
A18	6,45	<4,00	H1	6,25	<4,60
A19	5,34	4,42	H2	6,04	<4,60
A20	5,20	<4,60	H4	6,18	<4,60
A21	6,05	<4,00	H5	6,09	<4,60

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
A22	6,22	<4,60	I1	7,27	<4,60
A24	6,52	<4,60	I2	7,25	<4,30
A25	6,26	<4,00	I3	5,65	<4,60
A26	6,71	<4,60	I4	6,51	<4,60
A27	6,06	<4,60	I5	5,23	<4,60
A28	6,10	<4,60	I6	6,38	<4,60
A29	6,81	<4,60	I7	5,99	<4,60
A30	6,08	<4,00	I9	5,87	<5,00
A31	6,20	<4,60	I10	6,64	<4,60
A32	5,97	<4,60	I11	6,55	<4,60
B1	6,89	<4,00	I12	7,52	<4,60
B2	6,39	<4,00	I13	6,12	<4,60
B3	7,10	<4,60	I14	6,47	<4,60
B4	6,59	4,26	I16	5,61	<4,60
B5	6,78	<4,00	I17	5,58	<4,60
B6	6,13	<4,00	I19	6,60	<4,60
B7	6,20	<4,00	I20	5,10	<4,60
B8	6,62	4,77	I21	6,09	<4,60

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
B9	6,30	<4,00	I22	6,16	<4,60
B10	6,50	<4,00	I23	5,26	<4,60
B11	6,55	<4,00	I24	6,10	4,76
B12	6,72	<4,00	I27	6,60	<4,60
B13	6,40	<4,60	I28	5,75	<4,60
B14	6,36	<4,60	I29	6,53	<4,60
B16	6,23	<4,60	I30	6,62	<4,60
B17	6,39	<4,60	I31	6,85	<4,60
B18	5,94	<4,60	I32	6,35	<4,60
C1	6,46	<4,00	I33	7,06	<4,60
C3	6,78	<4,60	I34	6,64	<4,60
C3	6,55	4,89	J1	6,83	<4,60
C4	6,96	<4,60	J2	6,58	<4,60
C5	6,75	4,86	K1	6,80	<4,60
C6	6,27	<4,60	K2	6,25	<4,60
C7	5,86	<4,00	K3	5,96	<4,60
D1	6,54	4,29	K4	6,56	<4,60
D'1	6,68	<4,00	K5	6,51	<4,60

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
D2	6,22	<4,30	K6	5,62	<4,60
D3	6,84	<4,60	K8	6,36	<4,60
D4	6,31	<4,60	L1	6,89	<4,60
E1	6,21	<4,60	L2	6,26	<4,60
E2	7,03	<4,60	L3	6,62	<4,60
E3	6,88	5,19	L4	6,63	<4,60
E4	6,74	<4,60	L5	6,80	<4,60
E5	6,86	<4,60	L6	6,83	4,69
E6	6,78	<4,60	L7	6,62	<4,60
E7	6,93	<4,60	L8	6,49	<4,60
E8	6,33	<4,60	L9	6,43	<4,60
E9	6,77	<4,60	L10	5,57	<4,60
E10	7,04	<4,60	L11	6,20	<4,60
E11	6,20	<4,60	M1	6,76	<4,60
E12	6,35	4,22	M3	6,60	<4,60
E13	5,83	<4,60	M4	6,80	<4,60
E14	6,51	<4,30	M6	6,84	<4,60
E15	6,08	<4,017	M7	7,00	<4,60

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
E16	5,88	<5,00	M8	7,31	<4,60
E17	6,29	<4,30	M10	7,32	4,70
E18	5,90	<4,60	M11	7,42	<4,60
E19	6,27	<4,00	M12	5,39	<4,60
E20	6,16	<4,60	M13	6,65	<4,60
E21	6,22	<4,60	N1	6,89	<4,60
E22	5,77	4,66	O1	6,91	<4,60
E23	6,19	<4,60	P1	5,55	<4,60
E24	6,55	<4,60	P2	6,19	<4,60
E25	7,21	<4,60	P3	6,16	<4,60
E26	6,39	<4,60	Q1	6,27	<4,60
E27	6,93	<4,60	R1	6,60	<4,60
E28	6,93	<4,60	S1	6,08	<4,00
E29	6,34	<4,60	T1	6,26	<4,00
E30	5,74	<4,60	U1	6,28	<4,00
F1	6,06	4,42	V1	5,72	<4,60
F2	5,53	4,41			

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
F31	7,31	4,49	M24	6,42	<4
F32	7,55	4,49	M27	7,93	-
F33	7,04	4,18	M28	7,03	4,75
F34	7,46	4,17	O3	7,06	4,22
F35	6,79	<4	W2	7,21	<4,60
F36	7,33	<4	W3	6,97	4,22
F37	6,74	4,42	W4	6,98	4,05
F38	7,29	4,44	W5	7,05	4,02
F39	7,41	4,35	W6	7,09	4,16
F40	6,88	4,28	W7	7,32	4,15
M19	7,52	4,41	W8	7,11	4,26
M20	7,49	4,44	W9	7,33	4,29
M21	7,16	4,34	W10	7,51	4,28
M22	7,34	4,05	W11	6,63	4,23
M23	7,35	<4	W12	6,69	4,20

Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50	Hợp chất	RSV HELA pEC50	TOX HELA pCC50
F19	7,01	4,44	M19	7,72	4,49
F20	7,07	4,30	O2	7,23	<4,60
F21	7,28	4,37	W1	7,19	<4,60
F22	7,45	5,16	W2	7,91	4,31
F23	7,39	<4,60	X1	7,03	<4,60
F24	7,16	4,90	Y1	7,19	<4,60
F25	7,36	4,87	Z1	7,22	<4,60
M14	7,62	4,80	Z2	7,26	<4,60
M15	7,82	<4,69	Z3	7,02	<4,60
M16	7,88	4,78	Z4	7,11	<4,60
M17	7,20	4,76	Z5	7,19	4,36
M18	7,11	<4,60			

Hợp chất	pEC50	pCC50	Hợp chất	pEC50	pCC50
F41	7,44	4,65	M49	8,00	4,38
F42	7,16	<4	M50	6,72	4,33

Hợp chất	pEC50	pCC50	Hợp chất	pEC50	pCC50
F43	7,21	4,37	M51	6,79	4,18
F44	6,40	4,25	O5	7,96	4,26
F45	7,36	4,04	O6	6,83	4,01
F46	7,31	<4	O7	7,40	4,34
F47	6,61	4,33	O8	7,93	4,31
F48	6,36	<4	O9	6,96	4,05
F49	7,58	4,24	O10	7,54	4,34
F50	6,49	4,22	O11	7,52	4,32
F51	7,56	4,24	O12	6,76	<4
F52	6,81	4,22	O13	6,85	4,34
F53	7,44	4,22	O14	6,66	4,18
F54	8,59	4,75	O15	7,91	4,32
F55	6,92	<4	O16	6,77	<4
F56	6,81	<4	O17	7,29	4,11
F57	6,69	4,52	O18	6,72	4,27
F58	6,77	4,58	O19	7,51	4,04
F59	6,72	<4,60	O20	8,09	4,28
F60	7,34	<4,60	O21	7,96	4,26

Hợp chất	pEC50	pCC50	Hợp chất	pEC50	pCC50
F61	7,34	<4	O22	8,16	4,32
F62	7,24	<4,60	W13	7,45	4,38
F63	7,34	4,35	W14	7,53	4,29
F64	7,12	<4	W15	7,29	4,24
F65	6,85	<4	W16	6,57	<4
F66	8,15	4,81	W17	7,66	4,23
F67	7,40	4,17	W18	7,09	<4
F68	7,36	4,29	W19	6,58	<4
F69	6,71	<4,6	W20	6,45	4,20
I35	7,36	<4,60	W21	5,99	4,66
I36	6,58	<4,60	W22	7,34	4,06
I37	6,24	<4,60	W23	7,12	4,10
I38	5,75	<4,60	W25	7,03	4,18
K9	6,28	<4,60	W26	7,63	<4
M29	7,41	4,17	W27	7,40	4,33
M30	7,39	4,55	W28	8,37	4,29
M31	6,13	<4	W29	6,44	<4
M32	6,75	4,18	W30	7,76	4,30

Hợp chất	pEC50	pCC50	Hợp chất	pEC50	pCC50
M33	6,99	<4	W31	7,90	4,31
M34	7,04	<4	W32	6,66	<4
M35	6,70	4,37	W33	7,79	4,24
M36	7,99	4,26	W34	7,95	4,36
M37	7,10	<4	W35	6,72	<4,6
M38	6,65	<4	W36	6,82	<4,60
M39	6,19	<4	W37	8,25	4,34
M40	6,37	<4	W38	8,24	4,33
M41	6,10	<4,60	W39	7,55	4,26
M42	6,72	<4,60	W40	7,66	4,44
M43	7,32	<4,60	W41	7,88	<4,6
M44	7,74	<4,60	W43	8,56	4,31
45	7,54	<4	W44	8,06	4,31
M46	8,30	4,17	W49	7,36	4,27
M47	7,87	4,07	W50	7,35	4,13
M48	7,89	<4,60	W51	7,41	4,16

F. Các ví dụ về chế phẩm dự định

"Thành phần hoạt tính" được sử dụng trong các ví dụ này liên quan đến hợp chất cuối có công thức (I), muối dược dụng của nó, solvat và chất đồng phân lập thể và tautome của nó.

Các ví dụ tiêu biểu về công thức bào chế theo sáng chế là như sau:

F.1. Viên nén

Thành phần hoạt tính	5 đến 50 mg
Dicanxi phosphat	20 mg
Lactoza	30 mg
Bột talc	10 mg
Magie stearat	5 mg
Tinh bột khoai tây	lên tới 200 mg

Trong ví dụ này, thành phần hoạt tính có thể được thay thế bằng lượng giống như vậy của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là bằng lượng giống như vậy của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu làm ví dụ.

F.2. Huyền phù

Huyền phù nước được bào chế để dùng qua đường miệng sao cho mỗi 1 mL chứa từ 1 đến 5 mg một trong số các thành phần hoạt tính, 50 mg natri carboxymetyl xenluloza, 1 mg natri benzoat, 500 mg sorbitol và nước lên tới 1 mL.

F.3. Chế phẩm tiêm

Chế phẩm dùng ngoài đường tiêu hóa được bào chế bằng cách khuấy thành phần hoạt tính theo sáng chế với lượng là 1,5% trọng lượng trong propylen glycol với lượng là 10% thể tích trong nước.

F.4. Thuốc mỡ

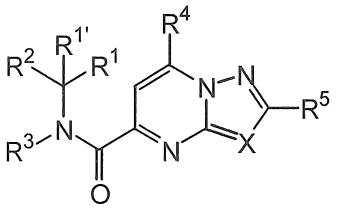
Thành phần hoạt tính	5 đến 1000 mg
Rượu stearylic	3 g
Lanolin	5 g
Vazơlin trắng	15 g
Nước	lên tới 100 g

Trong ví dụ này, thành phần hoạt tính có thể được thay thế bằng lượng giống như vậy của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất theo sáng chế, cụ thể là bằng lượng giống như vậy của hợp chất bất kỳ trong số các hợp chất được nêu làm ví dụ.

Các dạng cải biên hợp lý cũng được xem là thuộc phạm vi của sáng chế. Hiển nhiên là sáng chế được mô tả bằng bản mô tả này có thể được thay đổi theo nhiều cách bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực.

Yêu cầu bảo hộ

1. Hợp chất có công thức (I):

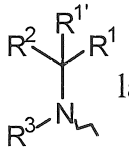


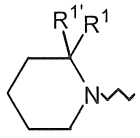
(I)

bao gồm dạng đồng phân hóa học lập thể bất kỳ của nó, trong đó:

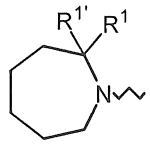
X là N hoặc CR^6 trong đó R^6 là hydro, halo hoặc C_{1-4}alkyl;

R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là C_{1-4}alkyl;

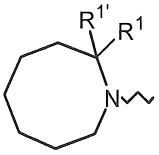
hoặc gốc  là gốc có công thức:



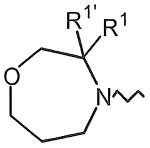
(a-1)



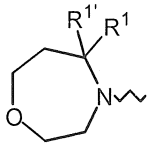
(a-2)



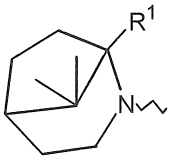
(a-3)



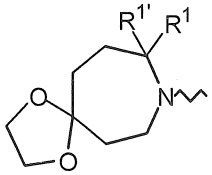
(a-4)



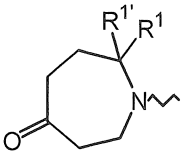
(a-5)



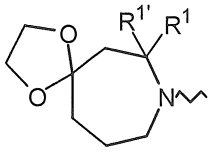
(a-6)



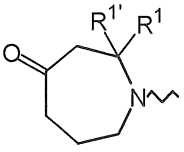
(a-7)



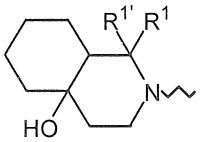
(a-8)



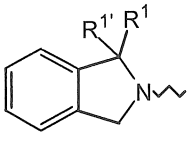
(a-9)



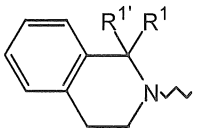
(a-10)



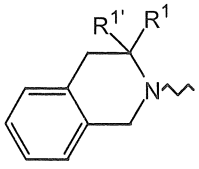
(a-11)



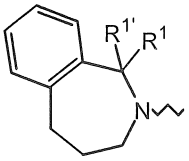
(a-12)



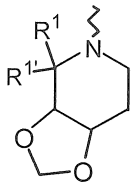
(a-13)

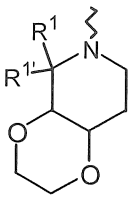


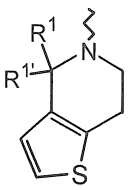
(a-14)

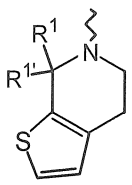


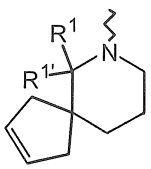
(a-15)

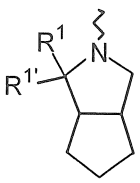

(a-16)

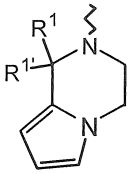

(a-17)

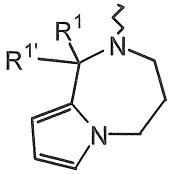

(a-18)

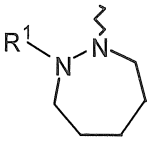

(a-19)

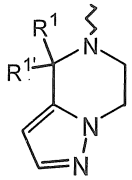

(a-20)

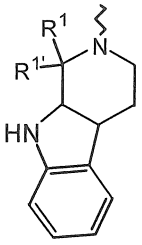

(a-21)

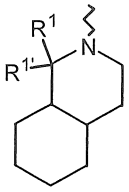

(a-22)

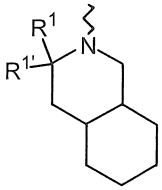

(a-23)

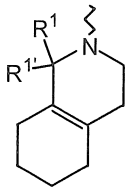

(a-24)

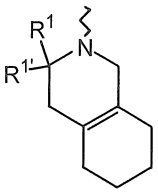

(a-25)


(a-26)


(a-27)


(a-28)


(a-29)


(a-30)

trong đó, R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-30) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl, polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl; oxetanyl tùy ý được thế bằng C_{1-4}alkyl; Heteroaryl[1]; C_{3-6}xycloalkyl; C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế được chọn riêng rẽ từ hydroxy, halo, xyano, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, polyhaloC_{1-4}alkyl, và polyhaloC_{1-4}alkyloxy; hoặc

NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl;

R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl;

hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra azetidinyl, pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là I) C_{3-6}xycloalkyl;

II) Heteroaryl;

III) Vòng đôi;

IV) naphtyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo và hydroxycacbonyl; hoặc

V) phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ:

1) hydroxy;

2) halo;

3) C_{1-6}alkyl;

4) C_{1-6}alkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ

halo,

hydroxy,

hydroxycacbonyl,

aminocacbonyl,

dị vòng,

C_{3-6}xycloalkyl, và

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

5) C_{3-6}alkenyl;

6) C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

7) C_{3-6}alkynyl;

8) C_{3-6}alkynyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

9) C_{3-6}xycloalkyl;

10) C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

11) C_{3-6}xycloalkenyl;

12) C_{3-6}xycloalkenyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

13) C_{1-6}alkyloxy tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

14) polyhaloC_{1-4}alkyl;

15) polyhaloC_{1-4}alkyloxy;

16) xyano;

17) nitro;

18) $B(OH)_2$;

19) hydroxycacbonyl;

20) CO-NHOH;

21) CO-NR^9R^{10};

22) CO-NH-NR^9R^{10};

23) NR^9R^{10};

24) NH-CO-R^{11};

25) NH-CO-O-R^{11};

26) NH-CO-NH-R^{11};

27) NH-CS-NH-R^{11};

28) NH-C=(N-CN)-NH-R^{11};

29) aminosulfonyl;

30) mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminosulfonyl;

31) Dị vòng; và

32) spiro[3,3]heptanyl tùy ý được thế bằng hydroxycacbonyl;

trong đó:

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ:

hydro;

C_{1-6}alkyl; SO_2-R^{12}; và

C_{1-6}alkyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ:

hydroxy,

hydroxycacbonyl,

C_{3-6}xycloalkyl,

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng hydroxycacbonyl,

C_{1-4}alkylcacbonylamino,

mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)amino, và

dị vòng;

R^{11} là C_{1-6}alkyl; C_{3-6}alkenyl; C_{3-6}xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ C_{3-6}xycloalkyl, C_{1-4}alkyloxy, hydroxy,

xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di(C_{1-4}alkyl)aminocacbonyl, C_{1-4}alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, hoặc C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl,

Heteroaryl là thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo, amino, aminocacbonyl, và NH-CO-C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl^1 là imidazolyl hoặc pyrazolyl; trong đó mỗi Heteroaryl^1 tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 2,5-dihydro-1H-pyrolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo, hydroxyC_{1-4}alkyl, polyhaloC_{1-4}alkyl, hydroxycacbonyl, và C_{1-4}alkyl được thế bằng hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro, halogen, C_{1-4}alkyl, C_{1-4}alkyloxy, và triflometyl;

Vòng đôi là 1,2,3,4-tetrahydronaphtalenyl, chromanyl hoặc 2,3-dihydrobenzofuranyl; trong đó mỗi Vòng đôi tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, halo và hydroxycacbonyl;

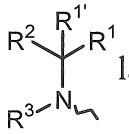
với điều kiện là [7-etyl-2-(3-thienyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon và [7-etyl-2-(2-pyridinyl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-5-yl](2-metyl-1-piperidinyl)-metanon không được bao gồm;

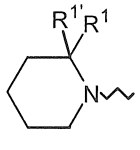
hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

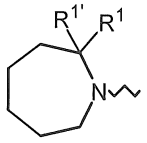
2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

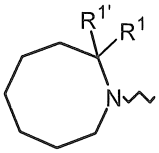
X là N hoặc CR^6 trong đó R^6 là hydro hoặc halo;

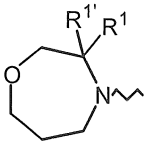
R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là C_{1-4}alkyl;

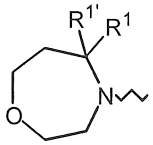
hoặc gốc  là gốc có công thức :

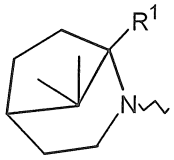

(a-1)

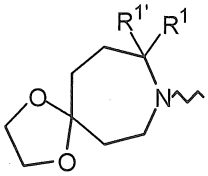

(a-2)

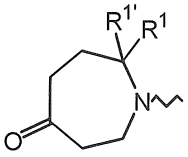

(a-3)

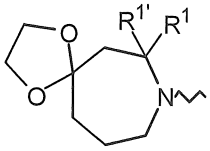

(a-4)

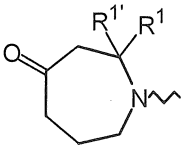

(a-5)

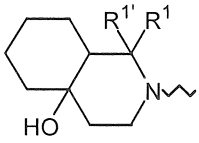

(a-6)

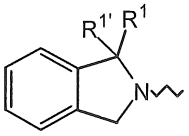

(a-7)

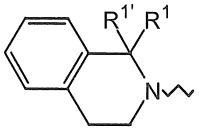

(a-8)

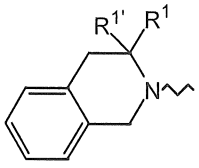

(a-9)

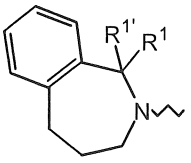

(a-10)

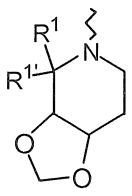

(a-11)

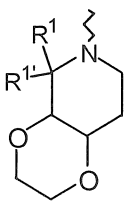

(a-12)


(a-13)


(a-14)


(a-15)


(a-16)


(a-17)

trong đó, R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo;

R^4 là C_{1-6}alkyl; polyhaloC_{1-4}alkyl; C_{3-6}xycloalkyl; C_{1-4}alkyl được thế bằng một C_{3-6}xycloalkyl; hoặc NR^7R^8 trong đó R^7 được chọn từ hydro và C_{1-4}alkyl; R^8 là C_{1-4}alkyl hoặc C_{3-6}xycloalkyl; hoặc R^7 và R^8 cùng với nitơ mà chúng gắn kết với tạo ra pyrolidinyl hoặc piperidinyl;

R^5 là C_{3-6}xycloalkyl;

Heteroaryl; hoặc

phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ:

hydroxy;

halo;

C_{1-6}alkyl;

C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl;

C_{3-6}xycloalkyl được thế bằng một hydroxycacbonyl;

C_{1-6}alkyloxy;

xyano;

$B(OH)_2$;

hydroxycacbonyl;

CO-NHOH;

$CO\text{-}NR^9R^{10}$;

$CO\text{-}NH\text{-}NR^9R^{10}$;

NR^9R^{10};

$NH\text{-}CO\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CO\text{-}O\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CO\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}CS\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

$NH\text{-}C{=}(N\text{-}CN)\text{-}NH\text{-}R^{11}$;

aminosulfonyl;

mono- hoặc di($C_{1\text{-}4}$alkyl)aminosulfonyl; và

dị vòng;

trong đó:

mỗi R^9 và R^{10} độc lập được chọn từ hydro; $C_{1\text{-}6}$alkyl; $SO_2\text{-}R^{12}$; và $C_{1\text{-}6}$alkyl được thế bằng $C_{3\text{-}6}$xycloalkyl, mono- hoặc di($C_{1\text{-}4}$alkyl)amino, hoặc dị vòng;

R^{11} là $C_{1\text{-}6}$alkyl; $C_{3\text{-}6}$alkenyl; $C_{3\text{-}6}$xycloalkyl; Aryl; dị vòng; hoặc $C_{1\text{-}6}$alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ $C_{3\text{-}6}$xycloalkyl, $C_{1\text{-}4}$alkyloxy, hydroxy, xyano, hydroxycacbonyl, aminocacbonyl, mono- hoặc di($C_{1\text{-}4}$alkyl)aminocacbonyl, $C_{1\text{-}4}$alkylcacbonylamino, và dị vòng;

R^{12} là $C_{1\text{-}4}$alkyl, hoặc $C_{3\text{-}6}$xycloalkyl;

Heteroaryl là thienyl, pyridinyl, 1-benzopyrazolyl, 2,3-dihydro-1H-indolyl, 2-oxo-2,3-dihydro-1H-indolyl, quinolinyl, 2-oxo-quinolinyl, benzimidazolyl, xinolinyl, hoặc 2H-chromenyl, trong đó mỗi Heteroaryl tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ $C_{1\text{-}4}$alkyl, halo, aminocacbonyl, và $NH\text{-}CO\text{-}C_{3\text{-}6}$xycloalkyl;

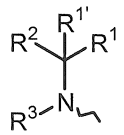
Dị vòng là azetidinyl, tetrahydrofuranyl, pyrolidinyl, furanyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, thiazolyl, pyridinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, 2-oxo-azepanyl, 2,5-dioxopyrolidinyl, hoặc 3-oxo-2,3-dihydro-1,2-oxazolyl; trong đó mỗi dị vòng tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-4}alkyl, C_{3-6}xycloalkyl, halo và hydroxycacbonyl;

Aryl là phenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ hydro và halogen;

hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

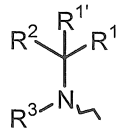
3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó X là N.

4. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro, và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là CH_3.

5. Hợp chất theo điểm 3 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó gốc  là gốc có công thức (a-1) đến (a-15) trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo.

6. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó X là CR^6 trong đó R^6 là hydro hoặc halo.

7. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro, và R^2 là C_{3-6}alkyl và R^3 là CH_3.

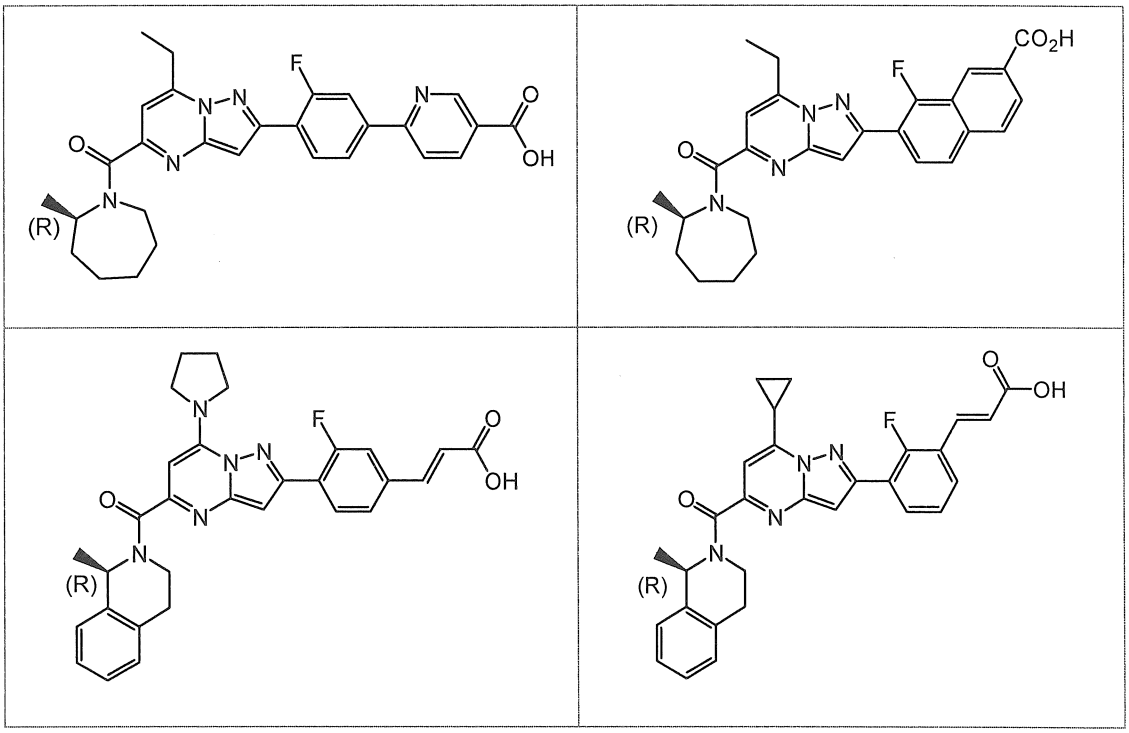
8. Hợp chất theo điểm 6 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó gốc  là gốc có công thức (a-1) đến (a-15) trong đó R^1 là CH_3 hoặc CH_2CH_3, và $R^{1'}$ là hydro; hoặc $R^{1'}$ không có mặt trong gốc (a-6); hoặc R^1 và $R^{1'}$ cùng với nguyên tử cacbon mà

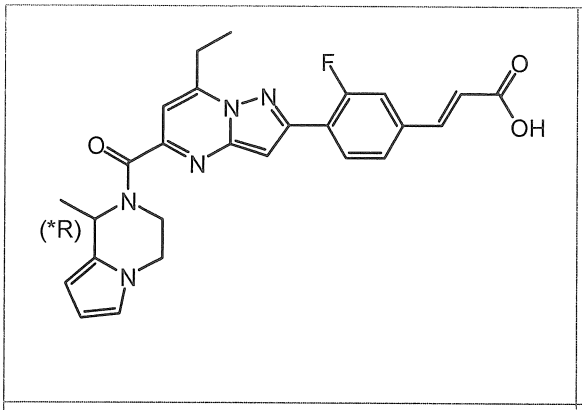
chúng gắn kết với tạo ra xyclopropyl; và gốc (a-1) đến (a-15) tùy ý được thế bằng một hoặc hai phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ C_{1-2}alkyl và halo.

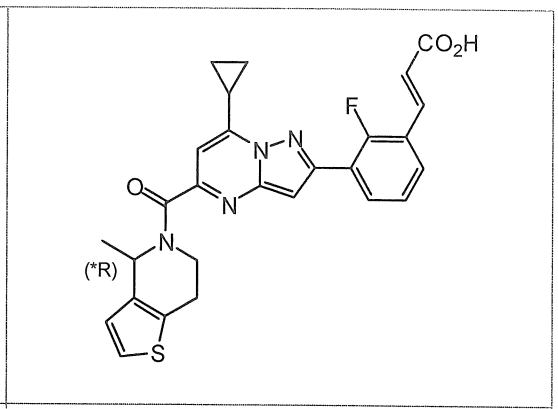
9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo; hoặc C_{1-6}alkyl được thế bằng một phần tử thế được chọn từ hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl.

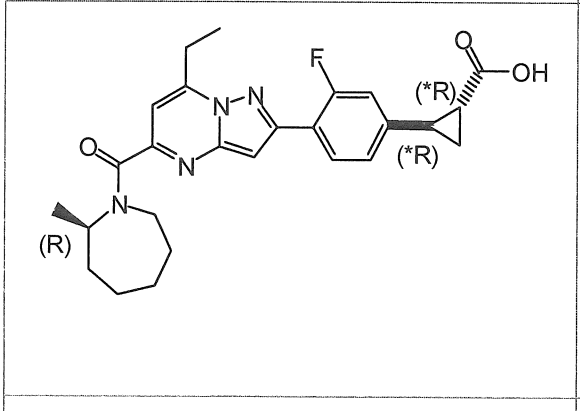
10. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó R^5 là phenyl được thế bằng 1, 2 hoặc 3 phần tử thế, mỗi phần tử thế độc lập được chọn từ halo; hoặc C_{3-6}alkenyl được thế bằng một hoặc hai phần tử thế được chọn từ C_{1-6}alkyl, hydroxy, hydroxycacbonyl và aminocacbonyl.

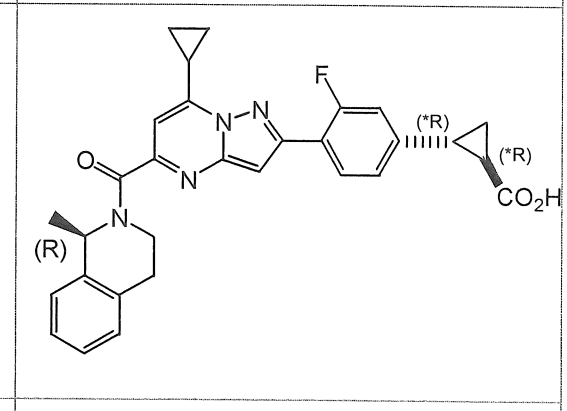
11. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó hợp chất này được chọn từ:

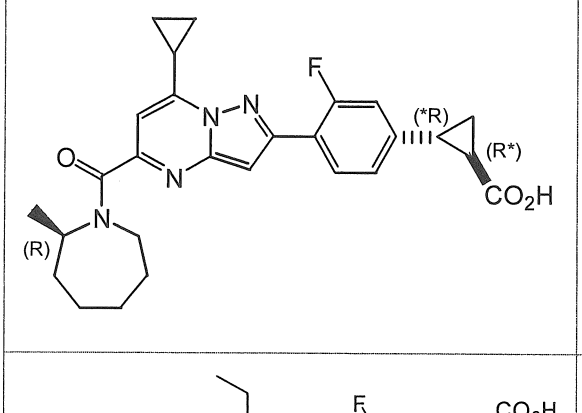


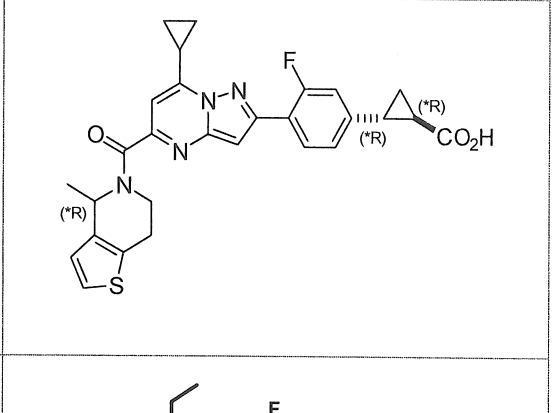


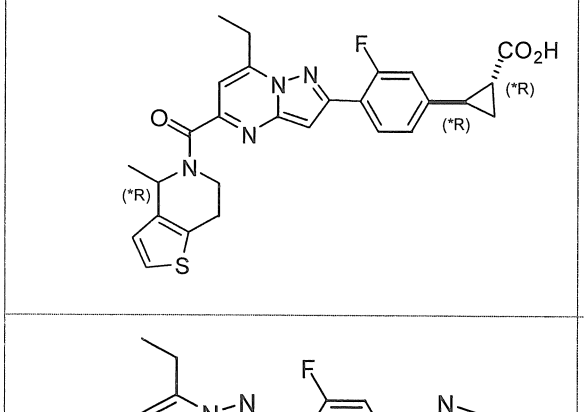


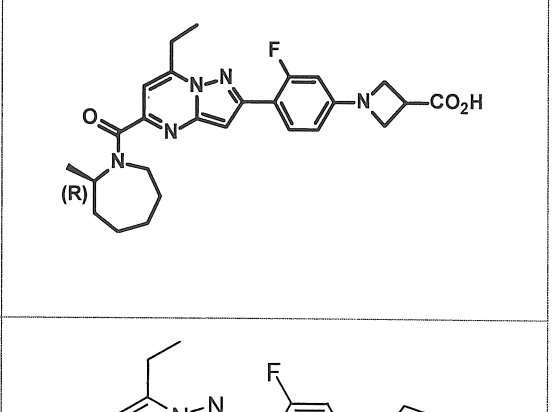


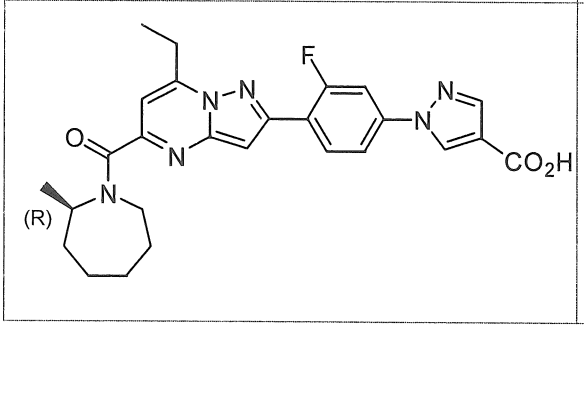


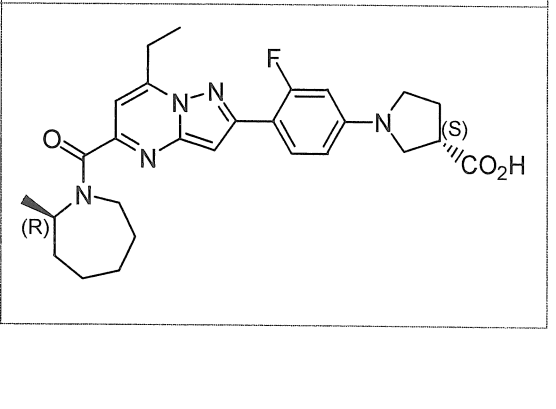


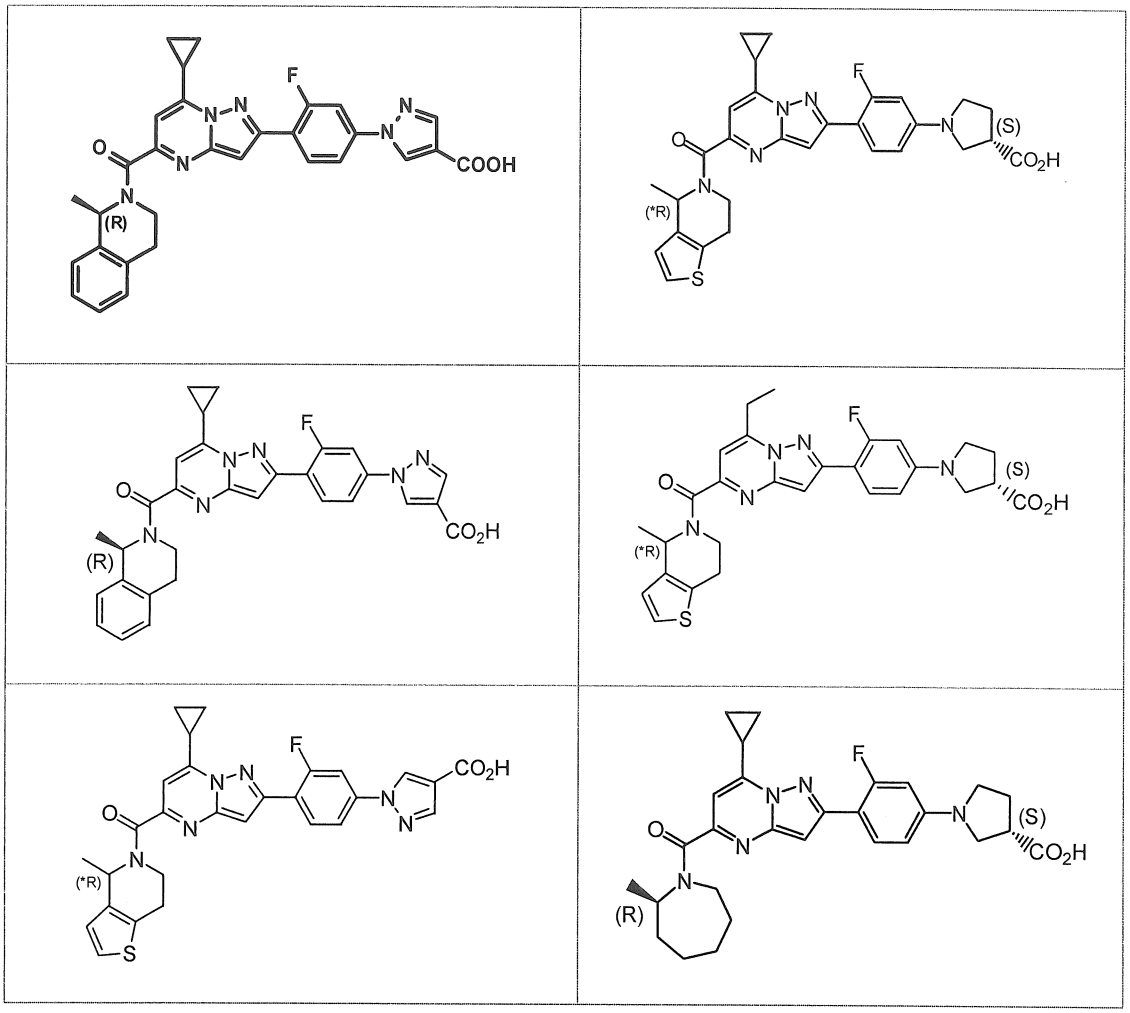






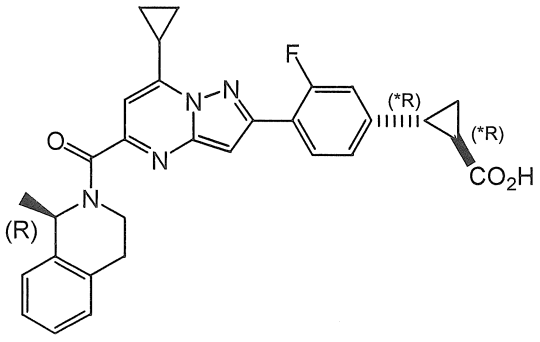






và muối dược dụng của nó.

12. Hợp chất theo điểm 1 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó hợp chất này là:



hoặc muối dược dụng của nó.

13. Hợp chất theo điểm 12 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có sự quay quang (+) được đo trong DMF làm dung môi.

14. Hợp chất theo điểm 13 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó, trong đó hợp chất này có sự quay quang là $[\alpha]^{D}_{20}$ = +156,37° ở nồng độ bằng 0,259 (% trọng lượng/thể tích).

15. Dược phẩm chứa chất mang dược dụng và lượng có hoạt tính trị liệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó.

16. Dược phẩm theo điểm 15, trong đó dược phẩm này được sử dụng kết hợp với chất kháng virut khác.

17. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó chất kháng virut khác là hợp chất ức chế RSV.

18. Dược phẩm theo điểm 16, trong đó chất kháng virut khác là chất ức chế sự dung hợp RSV hoặc chất ức chế RSV polymeraza.

19. Quy trình bào chế dược phẩm theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 15 đến 18, trong đó lượng có hoạt tính trị liệu của hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14 hoặc muối cộng axit dược dụng của nó được trộn kỹ với chất mang dược dụng.