



(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)



1-0031054

(51)⁷ C07D 401/14; C07D 403/14; A61P
31/16

(13) B

(21) 1-2017-00480

(22) 07/08/2015

(86) PCT/EP2015/068257 07/08/2015

(87) WO 2016/020526 11/02/2016

(30) EP14180331.2 08/08/2014 EP

(45) 25/02/2022 407

(43) 26/06/2017 351A

(73) JANSSEN SCIENCES IRELAND UC (IE)

Eastgate Village, Eastgate Little Island, Co Cork, Ireland

(72) JONCKERS, Tim, Hugo, Maria (BE); RABOISSON, Pierre, Jean-Marie, Bernard (FR); GUILLEMONT, Jérôme, Emile, Georges (FR); MC GOWAN, David, Craig (BE); EMBRECHTS, Werner, Constant, Johan (BE); COOYMANS, Ludwig, Paul (BE); MICHAUT, Antoine, Benjamin (FR).

(74) Công ty TNHH Tâm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT INĐOL CÓ TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ BỆNH NHIỄM VIRUT CÚM

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức cấu tạo (I) có thể được dùng để điều trị hoặc chống lại sự lây nhiễm bệnh cúm.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất indol có công thức (I), hợp chất này được dùng để điều trị hoặc chống lại sự lây nhiễm bệnh cúm, và dược phẩm chứa hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh cúm là bệnh ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe cộng đồng với tỷ lệ mắc cao ở người dẫn đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong thường xuyên ở mức cao. Nó là bệnh rất dễ lây qua không khí gây ra ốm sốt cấp tính. Các triệu chứng toàn thân khác nhau về mức độ nghiêm trọng từ mệt mỏi nhẹ đến suy hô hấp và tử vong. Theo WHO tỷ lệ mắc bệnh trung bình hàng năm trên toàn cầu có thể trên 1 tỷ ca, với 3-5 triệu ca bệnh nghiêm trọng và 300000–500000 ca tử vong hàng năm. Hàng năm, virus cúm lan truyền ở người, thường ảnh hưởng đến 5-20% dân số ở tất cả các nhóm tuổi, với con số này tăng lên đến 30% trong các dịch bệnh lớn. Tỷ lệ bệnh ở mức nghiêm trọng và tử vong cao nhất ở người >65 tuổi, trẻ em <2 tuổi, và những người ở độ tuổi bất kỳ có tình trạng sức khỏe dễ tăng nguy cơ gặp các biến chứng do nhiễm cúm, ví dụ bệnh tim mạch, phổi, thận, gan, bệnh về máu hoặc chuyển hóa, hoặc có hệ miễn dịch yếu. Mặc dù tình trạng tử vong ít xảy ra ở trẻ em, nhưng tỷ lệ nhập viện nằm trong khoảng từ khoảng 100 đến 500 trong 100000 trẻ em <5 tuổi phụ thuộc vào việc bệnh nhân có hoặc không mắc các bệnh khác. Tỷ lệ nhập viện ở trẻ em <24 tháng tuổi ngang với tỷ lệ được báo cáo ở người >65 tuổi.

Ở Mỹ, dịch bệnh cúm hàng năm dẫn tới khoảng 30 triệu lượt bệnh nhân điều trị ngoại trú, dẫn đến chi phí y tế hàng năm là 10 tỷ đô la Mỹ. Thu nhập mất đi do ốm và tử vong tương đương với hi phí hàng năm trên 15 tỷ đô la Mỹ và chi phí kinh tế cho dịch bệnh cúm toàn nước Mỹ trên 85 tỷ đô la Mỹ.

Tác nhân gây bệnh gây ra bệnh cúm là virus ARN sợi đơn, chiều âm, thuộc họ *Orthomyxoviridae*. Có ba loại virus cúm: A, B và C. Virus cúm A là dạng phổ biến nhất, có thể lây lan ở động vật có vú và chim. Kiểu phụ của cúm A được đặt tên theo các loại protein bề mặt hemagglutinin (H) và neuraminidaza (N). Có 18 hemagglutinin khác nhau và 11 neuraminidaza đã biết. Virus cúm mùa đang lưu hành được tìm thấy ở người chủ yếu là kiểu phụ H1N1 và H3N2. Virus cúm B thường chỉ được tìm thấy ở người. Chúng không được chia thành các kiểu phụ, nhưng có thể được chia thành các chủng khác nhau. Hàng năm virus cúm lan truyền rất khác nhau, và cả cúm A và B đều gây ra dịch cúm mùa trên toàn thế giới. Virus cúm C gây ra các triệu chứng nhẹ hơn nhiều, mà không gây ra dịch bệnh.

Cả ba loại virus nêu trên đều có cấu trúc hệ gen tương tự nhau. Hệ gen của chúng bao gồm 8 đoạn, mã hóa 9-11 protein, phụ thuộc vào loại virus. Cúm A mã hóa 11 protein, bao gồm các protein bề mặt (hemagglutinin (HA) và Neuraminidaza (NA)), phức hệ polymeraza (PA, PB1 và PB2), protein nhân (NP),

protein màng (M1 và M2), và các protein khác (NS1, NS2, NEP). Trong ba loại virus cúm, cúm A có tỷ lệ đột biến cao nhất. Cúm B tiến hóa chậm hơn A nhưng nhanh hơn C. Hệ gen đã phân đoạn cho phép sự trao đổi gen giữa các chủng virus khác nhau, tạo ra các biến thể virus cúm mới.

Virus cúm có thể được lây truyền giữa người với nhau thông qua việc tiếp xúc trực tiếp với người nhiễm bệnh hoặc vật liệu nhiễm virus. Một người có thể còn bị nhiễm bệnh bằng cách hít phải các giọt virus lơ lửng trong không khí. Các giọt này được tạo ra do người nhiễm bệnh ho, hắt hơi hoặc nói chuyện. Bệnh cúm mùa được xác định bằng sốt cao khởi phát đột ngột, ho (thường khan), đau đầu, đau cơ và khớp, tình trạng bất ổn nghiêm trọng (cảm giác không khỏe), đau họng và sổ mũi. Ho có thể trầm trọng và có thể kéo dài hai tuần hoặc hơn. Hầu hết mọi người khỏi sốt và các triệu chứng khác trong vòng một tuần mà không cần can thiệp y tế. Nhưng bệnh cúm có thể gây ra ốm nghiêm trọng hoặc tử vong đặc biệt ở người có nguy cơ cao đã được nhắc đến ở trên. Thời gian từ lúc nhiễm bệnh tới khi phát bệnh, được biết đến là thời kỳ ủ bệnh, kéo dài khoảng hai ngày.

Cách hiệu quả nhất để ngăn ngừa bệnh và/hoặc hậu quả trầm trọng từ bệnh là chủng ngừa. Các vắc xin an toàn và hiệu quả đã có sẵn và được dùng trong hơn 60 năm. Đối với người trưởng thành khỏe mạnh, vắc xin cúm có thể đem lại tác dụng bảo vệ tốt. Tuy nhiên, việc chủng ngừa có một vài hạn chế. Đầu tiên, vắc xin cúm có thể kém hiệu quả trong việc phòng bệnh ở người già, và có thể chỉ làm giảm mức độ nghiêm trọng của bệnh và tỷ lệ mắc các biến chứng và tử vong. Ngoài ra, việc chủng ngừa cúm chỉ có hiệu quả nhất khi virus lây lan phù hợp với virus trong vắc xin, và việc chủng ngừa thành công phụ thuộc phần lớn vào việc dự đoán chính xác loại virus đang lưu hành chủ yếu của mùa. Sự tiến hóa nhanh và liên tục của các chủng virus cúm bằng dịch chuyển kháng nguyên, kết hợp với tính chất tồn tại trong thời gian của đáp ứng miễn dịch do vắc xin tạo ra với vắc xin cúm lưu hành, nghĩa là việc chủng ngừa bằng các chủng thích hợp theo mùa hàng năm là cần thiết để phòng bệnh.

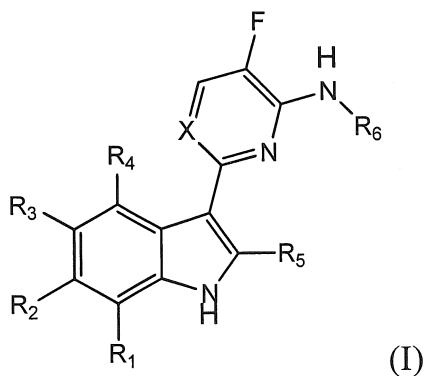
Phương pháp điều trị bệnh cúm hiện tại là sử dụng thuốc kháng virus trực tiếp, hoặc thuốc điều trị triệu chứng do bệnh cúm gây ra. Có hai nhóm thuốc kháng virus cúm có mặt trên thị trường: các chất ức chế neuraminidaza và các chất ức chế kênh M2. Các chất ức chế neuraminidazam, oseltamivir hoặc zanamivir, là các chất kháng virus chính được khuyến cáo để phòng và điều trị bệnh cúm. Chúng có hiệu quả chống lại cả hai virus cúm kiểu A và B. Tính kháng tăng với các loại thuốc kháng virus được phát hiện trong quá trình điều trị bệnh cúm mùa và ở virus kháng oseltamivir đơn phát 2009 H1N1, nhưng đến nay, các ảnh hưởng của nó đến sức khỏe cộng đồng đã được hạn chế. Các chất ức chế kênh M2, ví dụ amantadin và rimantadin (amantadan), hoạt động chống lại các chủng cúm A, nhưng không phải

các chủng cúm B. Hiện tượng kháng adamantan của các virus cúm A đang lưu hành tăng lên nhanh chóng trên toàn cầu bắt đầu từ 2003-2004. Do đó, amantadin và rimantadin không được khuyến cáo để điều trị kháng virus hoặc điều trị dự phòng các chủng virus cúm A lưu hành gần đây.

Năm 2009, chủng H1N1 mới ở lợn gây ra đại dịch cúm bất ngờ do sự sắp xếp lại gen của virus H1N1 từ người, lợn, và chim. Đại dịch trong quá khứ này, cùng với sự lưu hành liên tục của các chủng H5N1 gây bệnh cao ở gia cầm và sự xuất hiện gần đây của virus H7N9, một chủng mới có nguồn gốc ở chim được phân lập ở Trung Quốc, và kéo theo bệnh hô hấp nghiêm trọng với tỷ lệ tử vong 40%, có thể có khả năng thích ứng với sự lây nhiễm giữa người với người, đã nêu bật khả năng dễ nhiễm các chủng cúm mới của toàn bộ dân số thế giới. Mặc dù việc chủng ngừa vẫn là biện pháp phòng ngừa chính để kiểm soát sự lây nhiễm bệnh cúm, chờ cho tới khi vắc xin mới ra đời và để điều trị các ca cúm nghiêm trọng, cũng như để đối phó với vấn đề kháng virus, cần đến nhiều thuốc kháng bệnh cúm rộng hơn là cần thiết. Do đó, việc phát triển thuốc kháng virus cúm mới được ưu tiên cao nhất và trở thành nhu cầu y tế chưa được đáp ứng.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất có công thức (I) có thể được dùng để điều trị, hoặc chống lại lây nhiễm virus cúm:



dạng đồng phân lập thể, muối được dùng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

X là N hoặc C tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-3} \text{ alkyl-NH-C(O)-C}_{1-3} \text{ alkyl}$, $-\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{C(O)-NH-C}_{1-3} \text{ alkyl}$, $-\text{C(O)-N}(\text{dialkyl})$ hoặc $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}_3$;

R_1 là F hoặc Cl;

mỗi nhóm R_2 và R_4 được chọn từ H, halogen, CN, CF_3 , $-\text{O-alkyl}$ hoặc NH_2 ;

R₃ là F, Cl, CN, CF₃, -C₁₋₃ alkyl, -O-alkyl, este của axit carboxylic hoặc amit carboxylic

R₅ là Br, CN, CH₃, CH₂OH, C(O)NH₂, NH₂ hoặc H;

R₆ là C₁₋₈ alkyl được thế bằng axit carboxylic;

hoặc là C₃₋₈ alkyl vòng được thế bằng axit carboxylic, -N-C₁₋₃alkylsulfon,

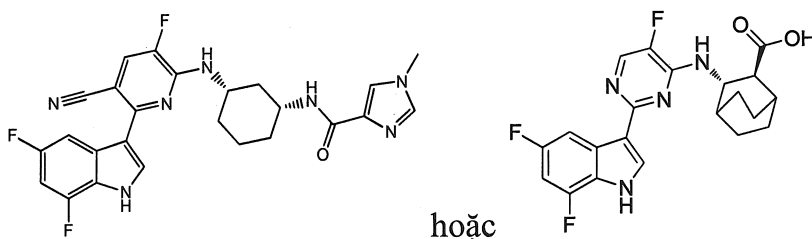
hoặc -N-C(O)-C₃₋₆ dị vòng tùy ý được thế bằng C₁₋₆ alkyl;

hoặc là C₃₋₆ dị vòng được thế bằng -N-C(O)-C₃₋₆ dị vòng;

hoặc là C₃₋₆ dị vòng được thế bằng COOH.

Tốt hơn là hợp chất theo sáng chế là hợp chất có công thức (I) trong đó cả R₁ và R₃ đều là F.

Các hợp chất được ưu tiên theo sáng chế có công thức cấu tạo như sau:



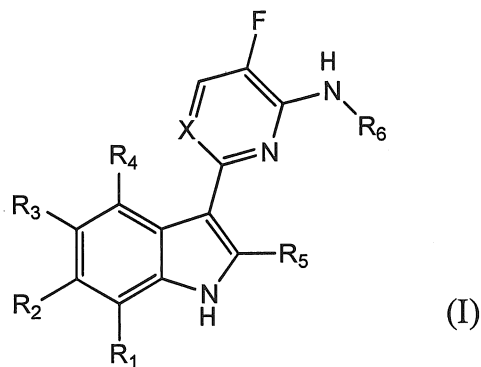
Sáng chế còn một phần đề xuất dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó cùng với một hoặc nhiều tá dược được dụng, chất pha loãng được dụng hoặc chất mang được dụng.

Dược phẩm có thể còn chứa chất trị liệu bổ sung như chất kháng virus khác hoặc vắc xin cúm, hoặc cả hai.

Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế hoặc dạng đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó hoặc dược phẩm dùng làm dược phẩm.

Ngoài ra, sáng chế đề xuất hợp chất có công thức (i) hoặc dạng đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó hoặc dược phẩm dùng trong điều trị bệnh cúm.

Do đó, sáng chế một phần đề xuất hợp chất được dùng có công thức cấu trúc (I) sau đây



dạng đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó X là N hoặc C tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$,

$-\text{C}_{1-3}$ alkyl- $\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}-\text{C}_{1-3}$ alkyl, $-\text{C}(\text{O})-\text{N}$ -
(dialkyl) hoặc $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-\text{CH}_3$;

R_1 là F hoặc Cl;

mỗi nhóm R_2 và R_4 được chọn từ H, halogen, CN, CF_3 , -O-alkyl hoặc NH_2 ;

R_3 là F, Cl, CN, CF_3 , $-\text{C}_{1-3}$ alkyl, -O-alkyl, este của axit carboxylic hoặc amit carboxylic

R_5 là Br, CN, CH_3 , CH_2OH , $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, NH_2 hoặc H;

R_6 là C_{1-8} alkyl được thế bằng axit carboxylic;

hoặc là C_{3-8} alkyl vòng được thế bằng axit carboxylic, $-\text{N}-\text{C}_{1-3}\text{alkylsulfon}$, hoặc

$-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-6}$ dị vòng tùy ý được thế bằng C_{1-6} alkyl;

hoặc là C_{3-6} dị vòng được thế bằng $-\text{N}-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{3-6}$ dị vòng;

hoặc là C_{3-6} dị vòng được thế bằng COOH

để ức chế quá trình sao chép của virus cúm trong mẫu sinh học hoặc bệnh nhân.

Cách sử dụng nêu trên có thể còn bao gồm sử dụng đồng thời với chất trị liệu bổ sung, trong đó chất trị liệu bổ sung nêu trên được chọn từ chất kháng virus hoặc vắc xin cúm, hoặc cả hai.

Mô tả chi tiết sáng chế

Thuật ngữ “alkyl” chỉ hydrocarbon béo bão hòa mạch thẳng hoặc phân nhánh có số lượng nguyên tử cacbon xác định.

Thuật ngữ “halogen” chỉ F, Cl, Br hoặc I.

Thuật ngữ “alkyl vòng” chỉ vòng carbon có số lượng nguyên tử cacbon xác định. Để rõ ràng, “alkyl vòng” có thể chứa cầu C1 hoặc C2 như trong, ví dụ, hợp chất 5.

Thuật ngữ “dị vòng” chỉ các phân tử bão hòa hoặc bão hòa một phần chứa một hoặc nhiều nguyên tử khác loại được chọn từ N, O hoặc S, cụ thể là từ N và O. Dị vòng nêu trên có thể có 4, 5, 6 hoặc 7 nguyên tử vòng. Cụ thể, dị vòng nêu trên có thể có 5 hoặc 6 nguyên tử vòng.

Muối được dụng của hợp chất có công thức (I) bao gồm muối cộng axit và muối cộng bazơ của nó. Muối cộng axit thích hợp được tạo ra từ axit mà tạo ra muối không độc. Muối cộng bazơ thích hợp được tạo ra từ bazơ mà tạo ra muối không độc.

Hợp chất theo sáng chế có thể còn tồn tại ở dạng không được solvat hóa và solvat hóa. Thuật ngữ “solvat” được dùng ở đây để mô tả phức hợp phân tử chứa hợp chất theo sáng chế và một hoặc nhiều phân tử dung môi được dụng, ví dụ, etanol.

Thuật ngữ “dạng đa hình” chỉ khả năng tồn tại của hợp chất theo sáng chế trong nhiều dạng hoặc cấu trúc tinh thể.

Hợp chất theo sáng chế có thể được dùng dưới dạng sản phẩm tinh thể hoặc vô định hình. Chúng có thể thu được ví dụ nút rắn, bột, hoặc màng bằng các phương pháp ví dụ kết tủa, kết tinh, đông khô, sấy phun, hoặc làm khô bằng cách bay hơi. Chúng có thể được dùng một mình hoặc kết hợp với một hoặc nhiều hợp chất khác theo sáng chế hoặc kết hợp với một hoặc nhiều thuốc khác. Thông thường, chúng sẽ được dùng như chế phẩm kết hợp với một hoặc nhiều tá dược được dụng. Thuật ngữ “tá dược” được dùng ở đây để mô tả thành phần bất kỳ khác với (các) hợp chất theo sáng chế. Việc lựa chọn tá dược phụ thuộc phần lớn vào các yếu tố, ví dụ chế độ sử dụng cụ thể, ảnh hưởng của tá dược lên độ hòa tan và độ ổn định, và bản chất của dạng liều.

Hợp chất theo sáng chế hoặc nhóm phụ bất kỳ của nó có thể được bào chế thành các dạng được phẩm khác nhau cho các mục đích sử dụng khác nhau. Các

thành phần thích hợp có thể là tất cả các thành phần được nêu, thường được sử dụng cho thuốc sử dụng toàn thân. Để bào chế các dược phẩm theo sáng chế này, lượng hữu hiệu của một hợp chất cụ thể, dạng muối cộng tùy ý, dưới dạng thành phần hoạt tính được kết hợp trong hỗn hợp ban đầu gắn với chất mang dược dụng, chất mang có thể là nhiều dạng phụ thuộc vào dạng chế phẩm sử dụng mong muốn. Các dược phẩm này thường được mong muốn sẽ ở dạng liều đơn thích hợp cho sử dụng, ví dụ, qua đường miệng, qua trực tràng, hoặc qua da. Ví dụ, khi bào chế chế phẩm ở dạng liều dùng qua đường miệng, môi trường dẫn dược chất thông thường bất kỳ có thể được sử dụng ví dụ, nước, glycol, dầu, rượu và các môi trường tương tự trong trường hợp chế phẩm dạng lỏng dùng qua đường miệng ví dụ huyền phù, xi-rô, cồn ngọt, nhũ tương, và dung dịch; hoặc chất mang dạng rắn ví dụ tinh bột, đường, cao lanh, chất pha loãng, chất làm trơn, chất liên kết, chất phân tán và các chất tương tự trong trường hợp là bột, viên tròn, viên nang, và viên nén. Nhờ tính sử dụng dễ dàng, viên nén và viên nang là dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng thuận tiện nhất, trong đó chất mang dược chất dạng rắn được sử dụng rõ ràng. Hơn nữa, dạng chế phẩm rắn cũng có thể được chuyển hóa, ngay trước khi dùng, thành dạng lỏng. Trong chế phẩm thích hợp để sử dụng qua da, chất mang tùy ý bao gồm chất tăng độ thấm và/hoặc chất làm ướt thích hợp, tùy ý kết hợp với chất phụ gia thích hợp có bản chất bất kỳ với tỷ lệ nhỏ, chất phụ gia này không gây ra tác dụng phụ đáng kể trên da. Chất phụ gia nêu trên có thể hỗ trợ việc sử dụng cho da và/hoặc có thể hữu dụng để bào chế chế phẩm mong muốn. Các chế phẩm này có thể được dùng theo nhiều cách, ví dụ, ở dạng miếng dán trên da, như thuốc bôi tại chỗ, như thuốc mỡ. Hợp chất theo sáng chế có thể còn được dùng bằng cách hít hoặc bơm vào phổi theo các phương pháp và chế phẩm được dùng trong lĩnh vực để sử dụng theo cách này. Do đó, thông thường hợp chất theo sáng chế có thể được dùng cho phổi ở dạng dung dịch, huyền phù hoặc bột khô.

Để điều chế dược phẩm nêu trên ở dạng liều đơn vị tốt nhất là để dễ sử dụng và tạo tính đồng nhất cho các liều. Dạng liều đơn vị như được sử dụng ở đây chỉ đơn vị vật lý rời rạc thích hợp dưới dạng liều lượng đơn nhất, mỗi đơn vị chứa lượng được xác định trước của thành phần hoạt tính được tính toán để tạo ra hiệu quả trị liệu mong muốn kết hợp với chất mang dược dụng cần thiết. Ví dụ về dạng liều lượng đơn nhất này là viên nén (bao gồm viên nén được khắc hoặc được phủ), viên nang, viên tròn, gói bột, tấm, thuốc đặt, dung dịch tiêm được hoặc huyền phù và các dạng tương tự, và các phân tách riêng của chúng.

Người có hiểu biết trong điều trị các bệnh lây nhiễm sẽ có khả năng xác định lượng hữu hiệu từ các kết quả thử nghiệm được thể hiện sau đây. Thông thường, lượng hữu hiệu hàng ngày được dự định là từ 0,01 mg/kg đến 50 mg/kg thể trọng, tốt hơn là từ 0,1 mg/kg đến 10 mg/kg thể trọng. Người sử dụng có thể đánh giá liều cần thiết là hai, ba, bốn hoặc nhiều liều phụ với khoảng thời gian thích hợp trong

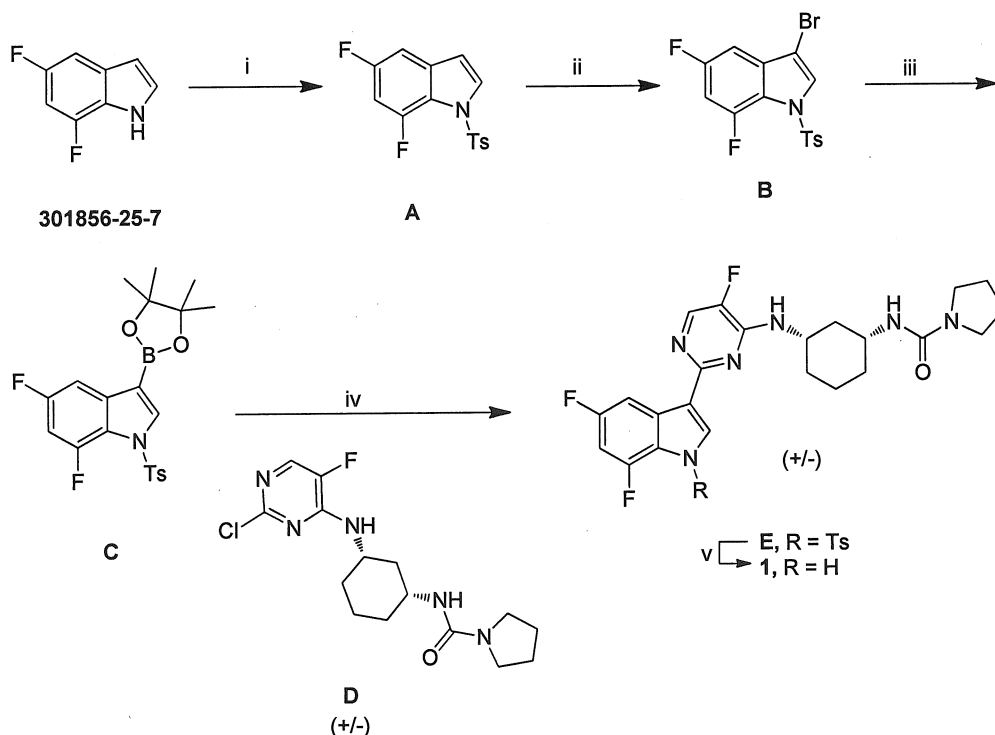
ngày. Các liều chia nhỏ nêu trên có thể được bào chế ở dạng liều đơn vị, ví dụ, chứa 1 đến 1000 mg, và cụ thể là 5 đến 200 mg thành phần hoạt tính mỗi dạng liều đơn vị.

Liều lượng chính xác và tần suất sử dụng phụ thuộc vào hợp chất có công thức (I) cụ thể được sử dụng, tình trạng cụ thể được điều trị, mức độ nghiêm trọng của tình trạng được điều trị, độ tuổi, trọng lượng và tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân cụ thể cũng như loại thuốc khác người bệnh có thể sử dụng, như đã được biết đến rõ với người có hiểu biết trong lĩnh vực. Hơn nữa, rõ ràng là lượng hữu hiệu có thể thấp hơn hoặc cao lên phụ thuộc vào đáp ứng của đối tượng được điều trị và/hoặc phụ thuộc vào sự đánh giá của bác sĩ hợp chất theo sáng chế. Do đó lượng hữu hiệu nằm trong khoảng nêu trên chỉ là hướng dẫn và không dự định để hạn chế phạm vi hoặc sử dụng theo sáng chế ở phạm vi bất kỳ.

Ví dụ thực hiện sáng chế

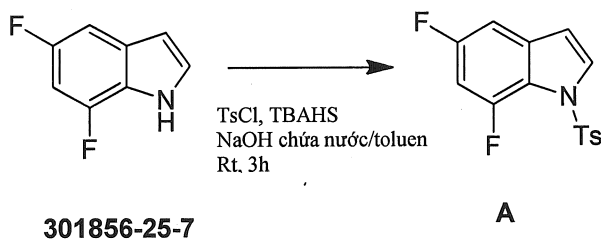
Sơ đồ 1.

Điều chế hợp chất 1



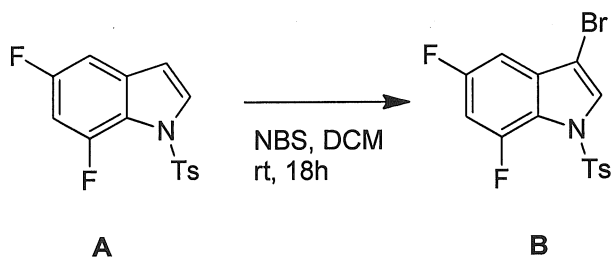
Sơ đồ 1. Các chất phản ứng và các điều kiện (Ts = tosyl). i) TsCl, TBAHS, NaOH, toluen, 3 giờ (h), nhiệt độ phòng (rt) ii) NBS, DCM, 18h, rt iii) bis pinacolatodiboron, Pd(dppf)Cl₂, KOAc, dioxan, 18h, 75°C iv) [1,1'-Bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]diclopaladi(II), K₃PO₄, dioxan/nước, D, 10 phút, lò vi sóng 100°C v) NaOCH₃/metanol, rt.

Điều chế chất trung gian A



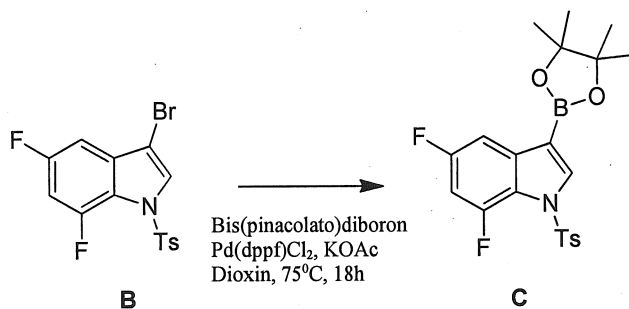
5,7-difloindol [301856-25-7] (500 mg, 3,27 mmol) được thêm vào toluen (8 mL) kèm theo khuấy trong nitơ. Tetrabutylamoni hydro sulfat (83 mg, 0,25 mmol) được thêm vào sau là NaOH (50% trong H₂O, 5 mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh. Dung dịch *p*-toluensulfonyl clorua (654 mg, 3,43 mmol) trong toluen (8 mL) được thêm vào và toàn bộ hỗn hợp được khuấy trong 3h. Một lượng nữa *p*-toluensulfonyl clorua (300 mg) được hòa tan trong toluen (5 mL). Dung dịch được thêm vào từng giọt và toàn bộ hỗn hợp được khuấy trong 3h. Phản ứng hoàn thành và lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa với nước, được làm khô trên MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng, A. LC-MS ES⁻ m/z = 306,0, Rt:1,22 phút, phương pháp A. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 2,36 (s, 3 H), 6,92 (m, 1 H), 7,19 (m, 1 H), 7,35 (m, 1 H), 7,44 (m, 2 H), 7,80 (m, 2 H), 7,99 (m, 1 H)

Điều chế chất trung gian B



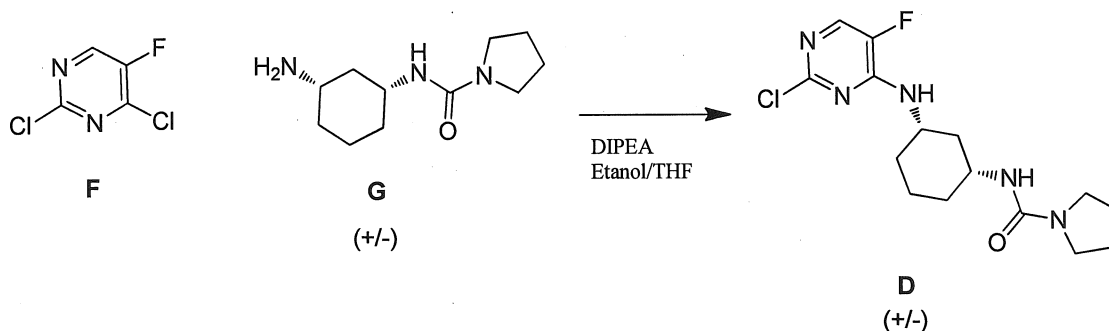
N-bromsuxinimit (9,64 g, 54,18 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch 5,7-diflo-1-tosyl-indol (16,65 g, 54,18 mmol) trong CH₂Cl₂ (300 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Hỗn hợp được xử lý với dung dịch NaHCO₃ chứa nước bão hòa và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic chảy nhanh (gradient: heptan với heptan/DCM 1/1). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi để làm khô để thu được 3-brom-5,7-diflo-1-tosyl-indol là chất rắn màu nâu. LC-MS ES⁺ m/z = 385,9, Rt: 1,37 phút, phương pháp A.

Điều chế chất trung gian C



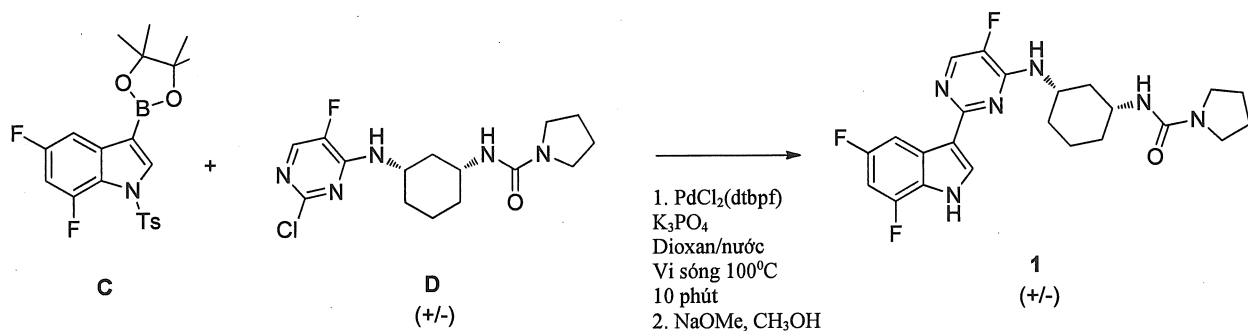
Hỗn hợp 3-brom-5,7-diflo-1-tosyl-indol (2 g, 5,18 mmol), bis-pinacolato-diboron [201733-56-4] (1973 mg, 7,77 mmol), Pd(dppf)Cl₂ (379 mg, 0,52 mmol) và KOAc (1525 mg, 15,54 mmol) trong dioxan (50 mL) được làm nóng đến 75 °C trong 18h trong nitơ. Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phần lọc được cô đặc. Phần thô C, 5,7-diflo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.

Điều chế chất trung gian D



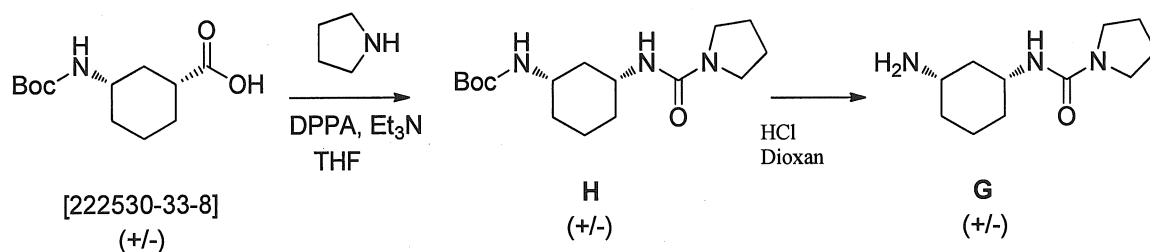
Dung dịch 2,4-diclo-5-flo-pyrimidin (2,76 g, 16,55 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong etanol (70 mL) và THF (70 mL). (+/-)-*cis*-*N*-(3-aminocyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (4,1 g, 16,548 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (8,56 mL, 0,75 g/mL, 49,64 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong một giờ ở 70°C và sau đó qua đêm ở nhiệt độ thường. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi, phần cặn được lấy trong nước, được chiết xuất hai lần với DCM. Lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước một lần, được làm khô trên MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic chảy nhanh (gradient: CH₂Cl₂ to CH₂Cl₂ / metanol: 90/10). Các phân đoạn mong muốn được gộp chung và được cho bay hơi đến khi khô để thu được **D** là chất rắn màu trắng. LC-MS ES⁺ *m/z* = 342,3; Rt: 0,75 phút, phương pháp A.

Điều chế 1



Hỗn hợp của **C** (100 mg, 0,23 mmol), (+/-)-*N*-((*cis*-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)pyrolidin-1-carboxamit (79 mg, 0,23 mmol), [1,1'-bis(*di-tert*-butylphosphino)feroxen]diclopalađi [95408-45-0] (15 mg, 0,023 mmol) và K_3PO_4 (147 mg, 0,69 mmol) trong 1,4-dioxan (3 mL) và nước (0,6 mL) được làm nóng đến 100°C trong 10 phút trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên xelit được đóng gói và phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Thêm vào phần thô metanol (2 mL), và natri metoxit (30% trong metanol, 3 mL) ở nhiệt độ thường trong 2h. Phản ứng hoàn thành và hỗn hợp được trung hòa với HCl đặc. Phần thô được tinh chế bằng HPLC Điều chế (pha cố định: RP Uptisphere Prep C18 ODB-10 μm , 30 x 150 mm, pha di động: 0,25% NH_4HCO_3 dung dịch trong nước, metanol). Các phân đoạn được thu gom, và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được **1**.

Điều chế chất trung gian **G**

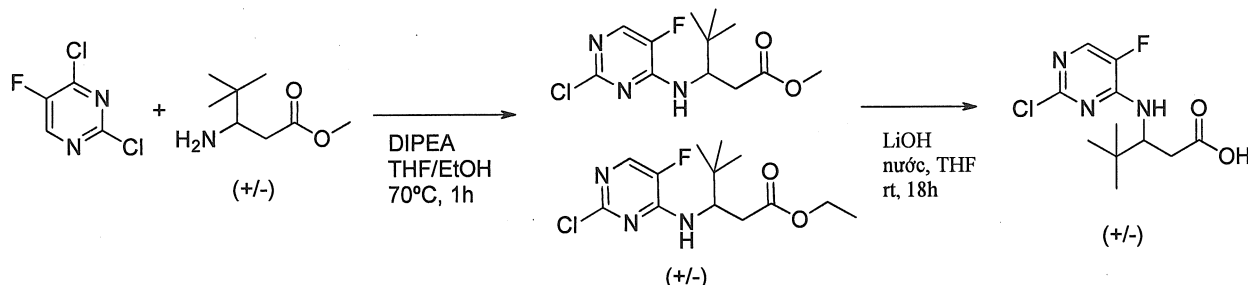


Hỗn hợp (+/-)-*cis*-3-(*boc*-amino)xyclohexanaxit carboxylic [222530-33-8] (9,51 g, 39,09 mmol), diphenyl phosphoryl azit (12,61 mL, 58,63 mmol) và Et_3N (7,61 mL, 54,72 mmol) trong THF (250 mL) được hồi lưu trong 2 giờ. Dung dịch được cho đạt tới nhiệt độ phòng, sau đó pyrolidin (9,81 mL, 117,26 mmol) được thêm vào và dung dịch được hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp được làm lạnh đến 0°C , phần kết tủa được phân lập bằng cách lọc và được rửa với THF, được làm khô trong chân không để thu được **H**, *t*-butyl (+/-)-(*cis*-3-(pyrolidin-1-carboxamido)xyclohexyl)carbamát, là dạng bột màu trắng.

Dung dịch (+/-)-*t*-butyl (*cis*-3-(pyrolidin-1-carboxamido)xyclohexyl)carbamát (23,77 g, 76,33 mmol) trong HCl trong 1,4-dioxan (4M, 344 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm và sau đó

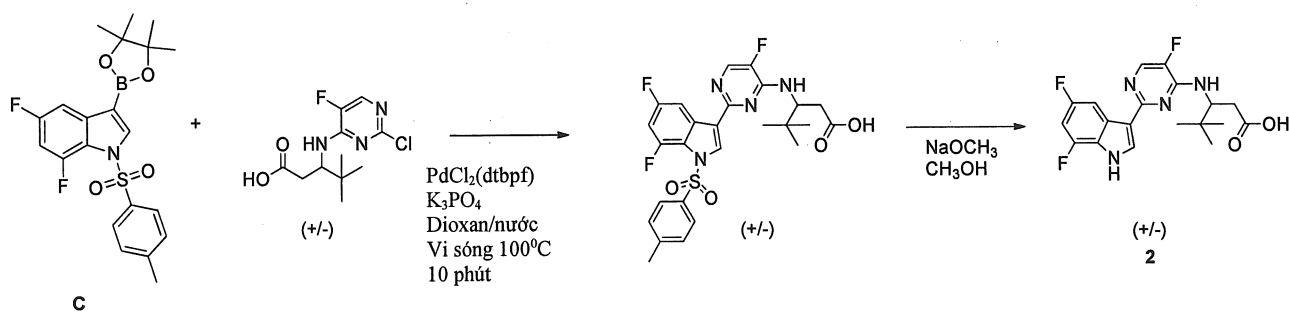
được làm khô trong chân không để thu được **G**, (+/-)-*N*-((*cis*)-3-aminoxyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamid là chất rắn màu trắng.

Điều chế 2



Dung dịch 2,4-diclo-5-flo-pyrimidin (3 g, 17,97 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ethanol (70 mL) và THF (70 mL). (+/-)-Metyl 3-amino-4,4-dimethyl-pentanoat [1273387-45-3] (3,62 g, 22,75 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (9,3 mL, 53,90 mmol) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong một giờ ở 70°C sau đó 18h ở nhiệt độ thường. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm; phần cặn được hòa tan trong nước, và sau đó được phân chia với CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước, được làm khô trên MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột chảy nhanh trên sắc ký silic (gradient: CH₂Cl₂ đến CH₂Cl₂ / metanol: 90/10). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được hỗn hợp của etyl và metyl (+/-)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat. Hỗn hợp được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS ES⁺ m/z = 290,1; Rt: 1,00 phút, m/z = 304,1; Rt: 1,08 phút; phương pháp A.

Hỗn hợp của etyl và metyl (+/-)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat (1 g, 3,45 mmol) và LiOH (827 mg, 34,51 mmol) trong THF (20 mL) và nước (5 mL) được khuấy ở nhiệt độ thường trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với HCl, và dung môi hòa tan được làm giảm thể tích dưới áp suất giảm. Phần kết tủa được phân lập bằng cách lọc, được rửa với nước và được làm khô trong chân không ở 50°C để thu được chất rắn màu trắng, axit(+/-)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoic. LC-MS ES⁺ m/z = 276,1; Rt: 0,57 phút, phương pháp A.

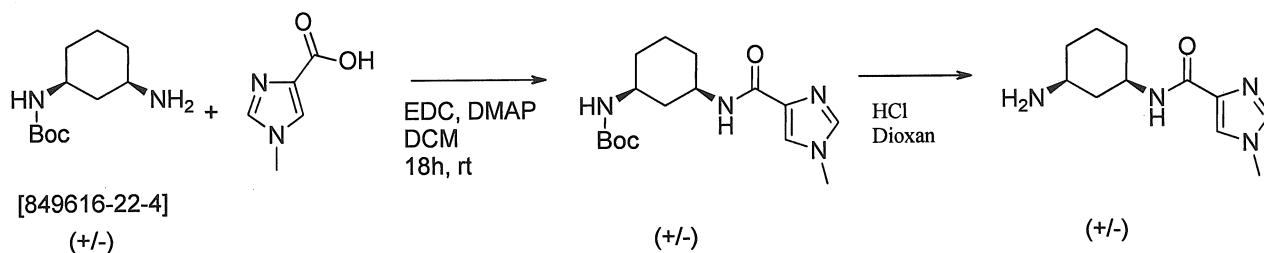


Hỗn hợp của **C** (1 g, 2,31 mmol), axit (+/-)-3-((2-(5,7-difluoro-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoic (789 mg, 2,86 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino) feroxen]diclopaladi (150 mg, 0,23 mmol), K_3PO_4 (1470 mg, 6,92 mmol) và nước (1,5 mL) trong đioxan (15 mL) được làm nóng đến 100°C trong lò vi sóng trong 10 phút. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô

axit (+/-)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoic được sử dụng như trong bước tiếp theo.

Hỗn hợp của axit (+/-)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoic (2,5 g, 4,57 mmol) trong metanol (30 mL) được xử lý với natri metoxit (30% trong metanol, 3 mL) ở nhiệt độ thường trong 2h. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với HCl đặc. Phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP Uptisphere Prep C18 ODB-10 μm , 30 x 150 mm, pha di động: 0,25% NH_4HCO_3 dung dịch trong nước, metanol). Các phân đoạn tốt nhất được thu gom, được gộp lại, và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được **2**.

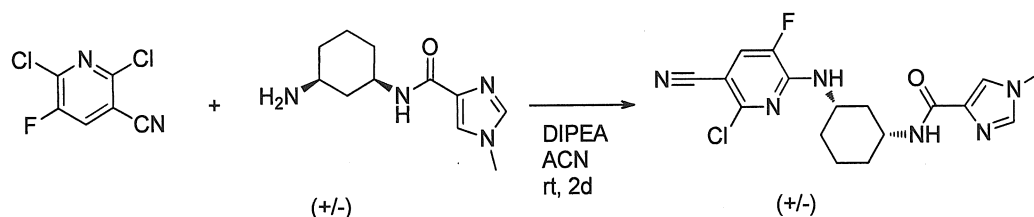
Điều chế 3



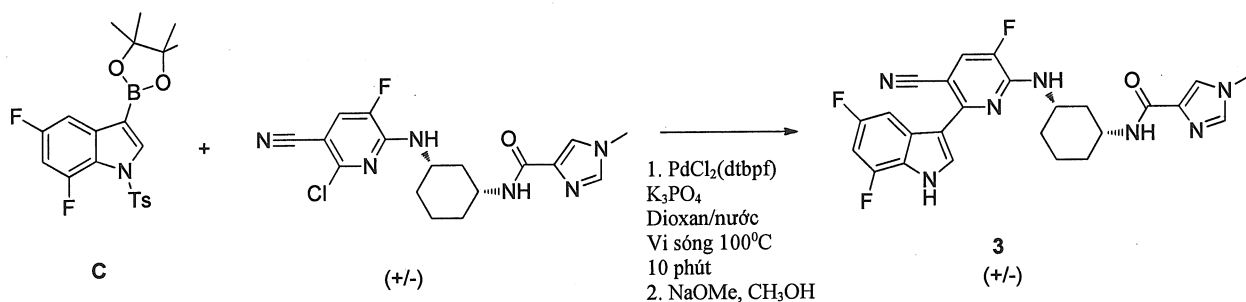
Hỗn hợp của (+/-)-*tert*-butyl ((*cis*)-3-aminocyclohexyl)carbamate (5 g, 23,3 mmol) và DMAP (7,1 g, 58,3 mmol) trong CH_2Cl_2 (100 mL) được khuấy ở nhiệt độ thường, sau đó 1-metyl-1*H*-imidazol-4-axit carboxylic (2,9 g, 23,3 mmol) được thêm vào. Sau khi khuấy trong 10 phút ở nhiệt độ phòng, EDC (6,7 g, 35 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được khuấy trong 18h ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa với axit xitric (5% chứa nước), lớp hữu cơ được loại bỏ, được làm

khô (MgSO_4), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được (+/-)-*t*-butyl ((*cis*)-3-(1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamido)xyclohexyl)carbamate. LC-MS ES^+ $m/z = 323,5$; Rt: 0,75 phút, phương pháp A.

Việc loại bỏ nhóm boc được xử lý bằng HCl trong dioxan, như trong phương pháp điều chế chất trung gian G, để thu được (+/-)-*N*-((*cis*)-3-aminoxyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit.

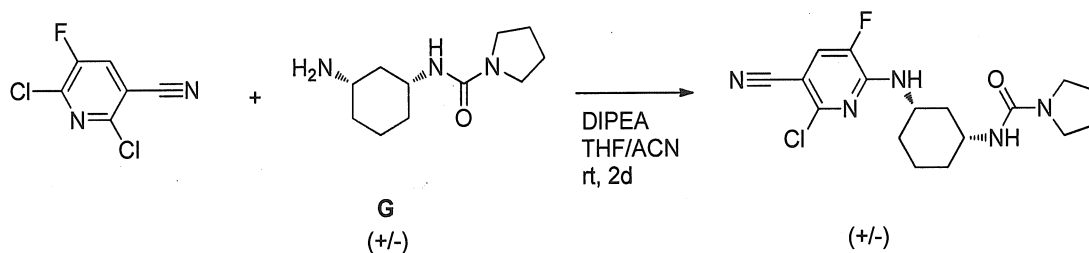


Dung dịch của (+/-)-*N*-[(*cis*)-3-aminoxyclohexyl]-1-metyl-imidazol-4-carboxamit (4,64 g, 15,7 mmol) và 2,6-diclo-5-flo-3-pyridincarbonitril (3 g, 15,7 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong ACN (50 mL). *N,N*-diisopropyletylamin (10 mL, 54 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 ngày ở nhiệt độ phòng, sau đó 50°C trong 24h. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. CH_2Cl_2 được thêm vào và phần kết tủa màu trắng được phân lập bằng cách lọc, (+/-)-*N*-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit, được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm. LC-MS ES^+ $m/z = 377,1$; Rt: 1,58 phút, phương pháp B.

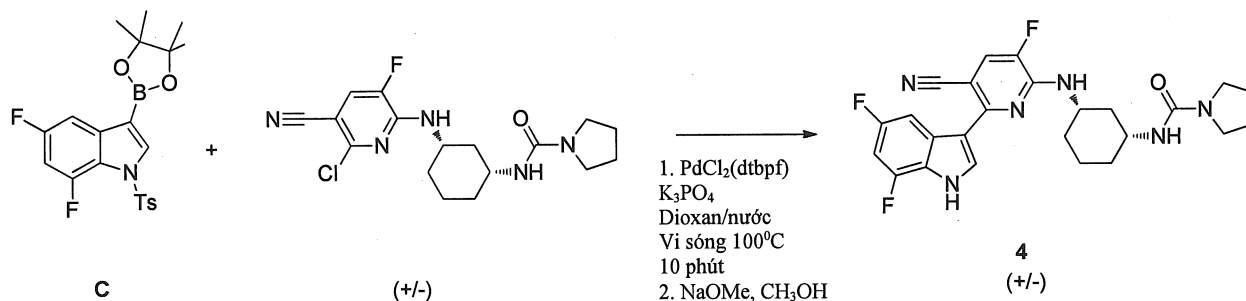


(+/-)-*N*-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit được phản ứng với chất trung gian C dưới các điều kiện tương tự được mô tả trong điều chế sản phẩm 1 và 2. Sự loại bỏ bảo vệ của nhóm tosyl sau đó được thực hiện như được mô tả trong điều chế sản phẩm 1 và 2.

Điều chế 4

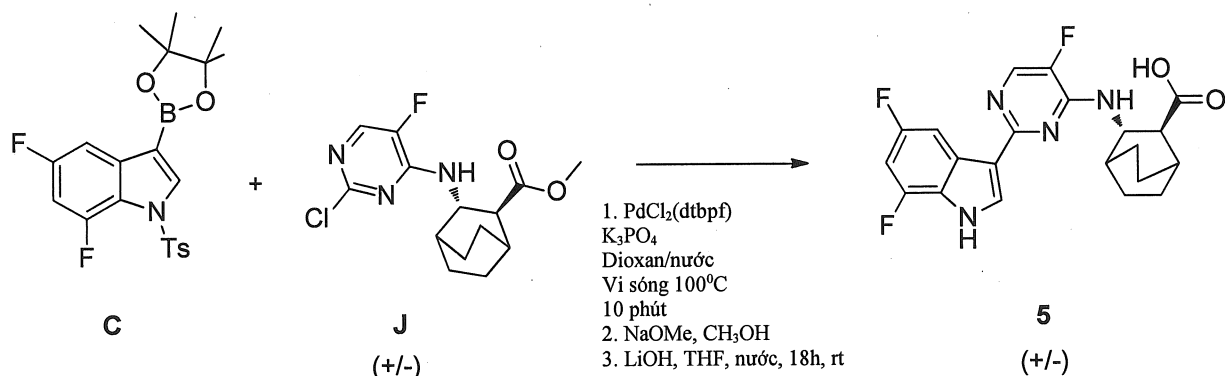


Dung dịch của 2,6-diclo-5-flo-3-pyridincarbonitril (4,77 g, 25 mmol) trong THF (40 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng, trong khi hỗn hợp của **G** (6,19 g, 25 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (8,62 mL, 50 mmol) trong ACN (20 mL) được thêm vào từng giọt. Phản ứng được cho phép khuấy 2 ngày ở nhiệt độ thường. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được hòa tan trong diisopropylet/etylaxetat : 1/1 và được rửa với nước. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO_4), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được nghiền nhỏ trong diisopropylet để thu được chất rắn màu trắng, (+/-)-*N*-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)pyrolidin-1-carboxamit được làm khô trong chân không. LC-MS ES^+ m/z = 366,1; Rt: 0,88 phút, phương pháp A.



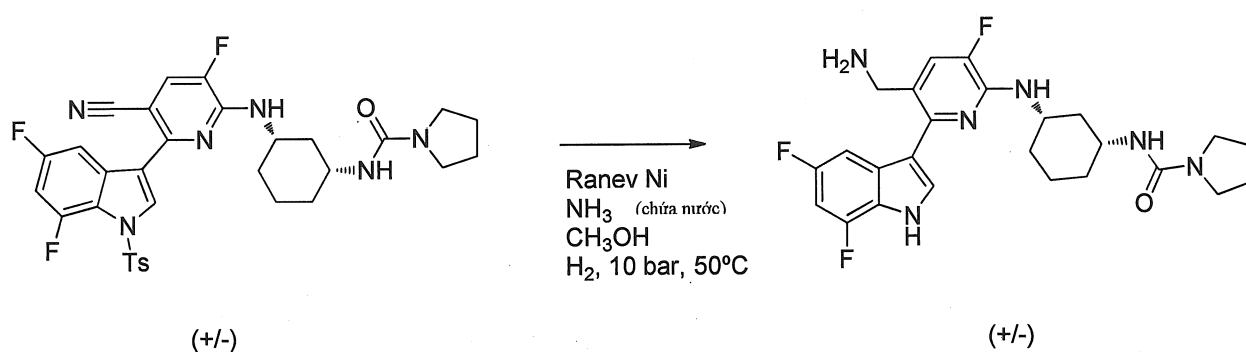
(+/-)-*N*-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)pyrolidin-1-carboxamit được phản ứng với chất trung gian **C** dưới các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế sản phẩm 1 và 2. Sự loại bỏ tosyl nhóm tiếp theo được thực hiện như được mô tả trong điều chế sản phẩm 1 và 2.

Điều chế 5



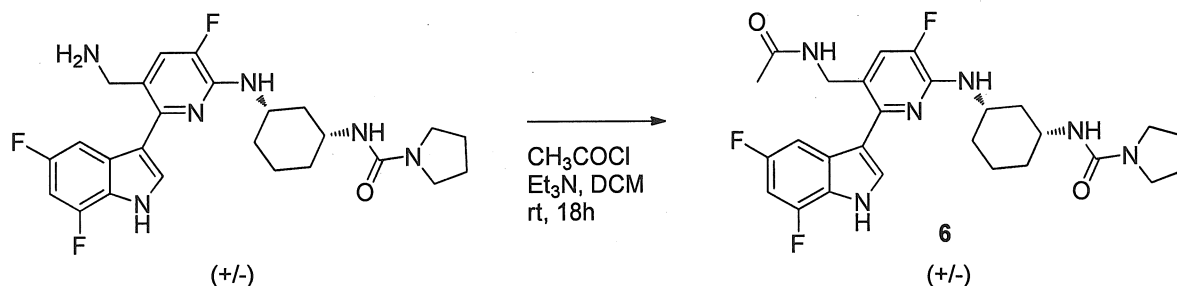
J (để điều chế xem J. Med. Chem. 2014, DOI: 10,1021/jm5007275) được phản ứng với chất trung gian C dưới các điều kiện tương tự như được mô tả trong điều chế sản phẩm 1 và 2. Sự loại bỏ bảo vệ của nhóm tosyl tiếp theo được thực hiện như được mô tả trong điều chế sản phẩm 1 và 2. Dung dịch của (+/-)- (*trans*)-methyl 3-((2-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat (34 mg, 0,079 mmol) và LiOH (19 mg, 0,79 mmol) trong THF (5 mL) và nước (1 mL) được khuấy ở nhiệt độ thường trong 18h. Hỗn hợp phản ứng được trung hòa với HCl đặc. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150 mm, pha di động: 0,25% NH_4HCO_3 dung dịch trong nước, CH_3CN). Các phân đoạn được thu gom được gộp lại và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 5.

Điều chế 6



Đặt vào bình phản ứng có áp suất (+/-)-N-((*cis*)-3-((5-cyano-6-(5,7-difluoro-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)xylohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (200 mg, 0,31 mmol), NH_3 (chứa nước, 4 mL), metanol (12 mL), và Raney Ni (18 mg). Đường ống được bịt kín, không khí được loại bỏ và được thay thế bởi khí hydro ở 5 bar trong 20 phút ở nhiệt độ thường, sau đó tăng đến 10 bar trong 9h ở 50°C . Phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và áp suất được giải phóng. Hỗn

hợp phản ứng được lọc trên Xelit được đóng gói, và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm, để thu được (+/-)-*N*-((*cis*)-3-((5-(aminometyl)-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrolidin-1-carboxamit mà được sử dụng trong bước tiếp theo mà không tinh chế thêm.



Đặt vào trong ống thủy tinh (+/-)-*N*-((*cis*)-3-((5-(aminometyl)-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrolidin-1-carboxamit (100 mg, 0,14 mmol), CH₂Cl₂ (2 mL), Et₃N (80 µL, 0,58 mmol) và axetyl clorua (31 µL, 0,43 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18h. Nước, nước muối và etyl axetat được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết xuất với etyl axetat. Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô (MgSO₄), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô hỗn hợp được tinh chế bằng LC điều chế (silic 15-40 µm, gradien của pha di động: từ CH₂Cl₂/CH₃OH/chứa nước NH₃ 100/0/0 đến 90/10/1). Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm, và được làm khô *trong chân không* (24 h ở 50 °C) để thu được **6** là chất rắn màu trắng.

Bảng A. Viết tắt và định nghĩa

Ký hiệu hoặc viết tắt	Định nghĩa
*	Cấu hình tuyệt đối có thể được xác định bằng các kỹ thuật thích hợp được biết đến bởi người có hiểu biết
EtOAc	Etyl axetat
rt	Nhiệt độ phòng
Rt	Thời gian lưu theo phút
OR	Sự xoay chiều quang học
n.d.	Chưa được thực hiện
SFC	Sắc ký lỏng tới hạn cao

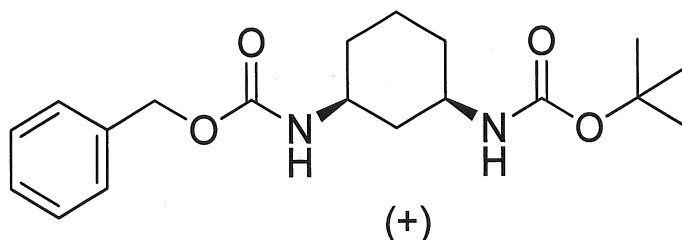
Điều chế N -((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (9)

Tinh chế N -((*cis*)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (1) được thực hiện bằng SFC điều chế (pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, pha di động: CO₂, etanol với 0,2% isopropylamin). Các phân đoạn tốt nhất được thu gom và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất ở tiêu đề (9).

Điều chế (2*S**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-bixyclo[2,2,2]octan-2-axit carboxylic (10)

Tinh chế (+/-)-(*trans*)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)bixyclo[2,2,2]octan-2-axit carboxylic(5) được thực hiện bằng SFC điều chế (pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, pha di động: CO₂, 2-propanol với 0,2% isopropylamin). Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần muối thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: Uptisphere C18 ODB – 10 μm, 200 g, 5 cm, pha di động: 0,25% NH₄HCO₃ dung dịch trong nước, CH₃CN). Các phân đoạn tốt nhất được gộp lại, và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được hợp chất ở tiêu đề (10) là chất rắn màu trắng.

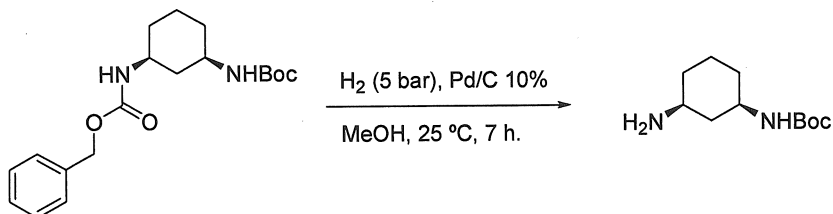
Điều chế (+)-benzyl tert-butyl ((1*R**,3*S**)-xyclohexan-1,3-diyl)dicarbamat



Triethylamin (35 mL, 251,6 mmol) và diphenylphosphoryl azit (39,056 mL, 181,086 mmol) được thêm vào dung dịch được khuấy của *cis*-3-[(tert-butoxycarbonyl)amino]xyclohexanaxit carboxylic (39 g, 160,25 mmol) trong toluen (600 mL), và hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 3h. Rượu benzylic (33,167 mL, 320,51 mmol) được thêm vào, và hỗn hợp được làm nóng đến 100 °C. Sau 12 h, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến rt, được pha loãng với EtOAc, được rửa với nước muối, được làm khô (Na₂SO₄), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và phần lọc được cô đặc trong chân không. Bước tinh chế được thực hiện bằng phân tách đối xứng pha thường (pha cố định: Daicel Chiralpak AD 2kg, pha di động: gradien từ 80% heptan, 20% etanol đến 80% heptan, 20% etanol) để thu được (+)-benzyl tert-butyl ((1*R**,3*S**)-xyclohexan-1,3-diyl)dicarbamat, $[\alpha]_D^{20}$

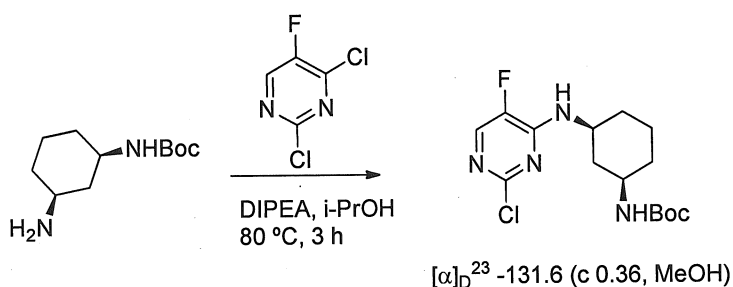
+10,9 (c 0,52, DMF) và (-)-benzyl *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-xyclohexan-1,3-diyl)dicarbat, $[\alpha]_D^{20}$ -10,9 (c 0,47, DMF).

Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-aminoxyclohexyl)carbat



Hỗn hợp của benzyl *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-xyclohexan-1,3-diyl)dicarbat (6,50 g, 18,65 mmol), Pd/C 10% (0,79 g) trong metanol (55 mL) được khuấy dưới khí hydro (5 bar) ở 25 °C trong 7 h. Hỗn hợp được lọc qua băng Xelit và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-aminoxyclohexyl)carbat (3,88 g, 18,09 mmol) được sử dụng mà không tinh chế thêm. LC-MS ES⁺ m/z = 215,1; Rt: 0,40 min, phương pháp E.

Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-carbat.

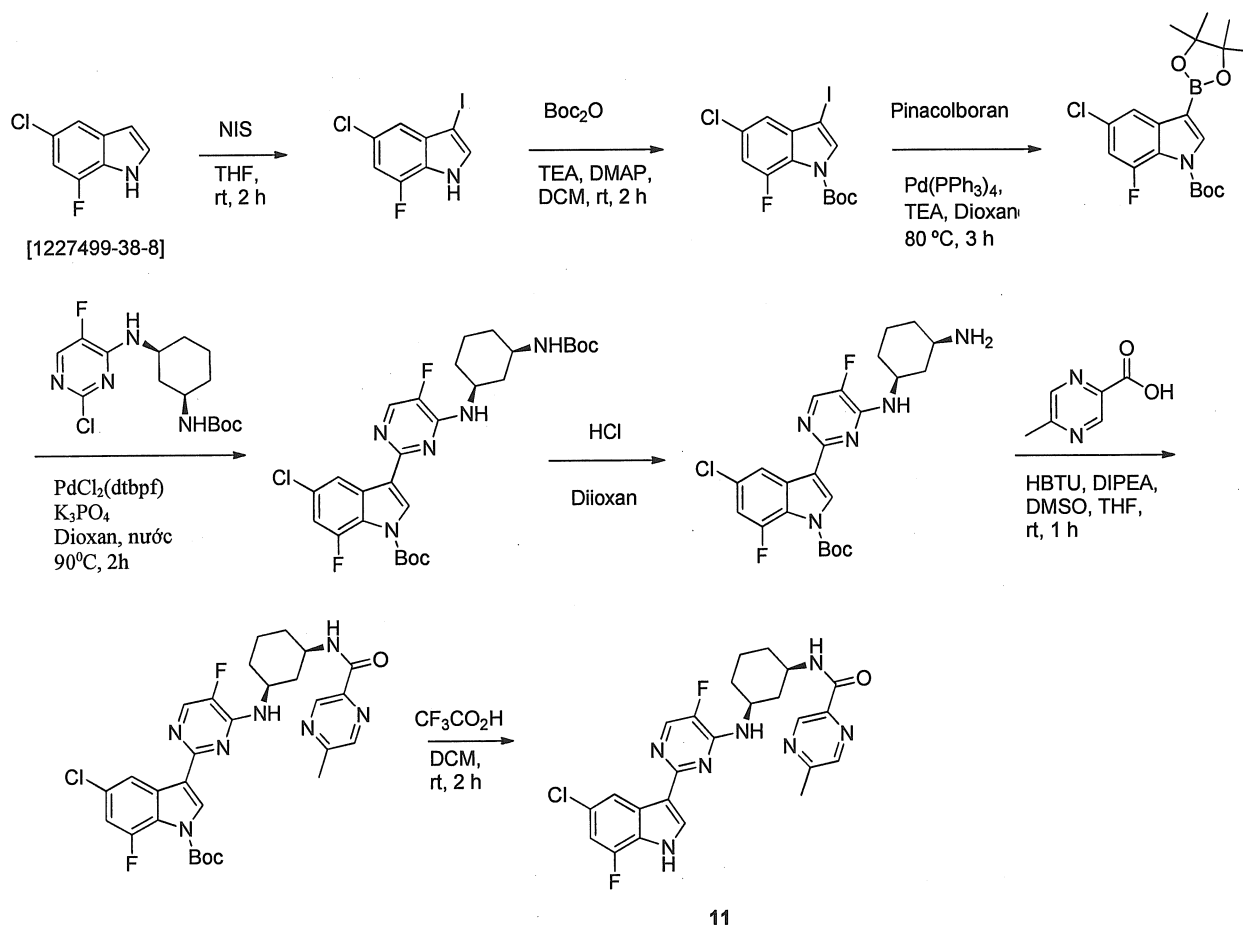


Dung dịch của *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-aminoxyclohexyl)carbat (2,75 g, 12,83 mmol) trong rượu isopropylic (20 mL) được thêm *N,N*-diisopropyletylamin (2,68 mL, 15,39 mmol) và 2,4-diclo-5-flopyrimidin (2,25 g, 13,47 mmol). Hỗn hợp được làm nóng ở 80 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô và phần thô được hòa tan trong CH₂Cl₂. Dung dịch hữu cơ được rửa với nước và được làm khô bằng MgSO₄. Lớp hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silic gel để thu được *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbat (2,70 g, 7,83 mmol).

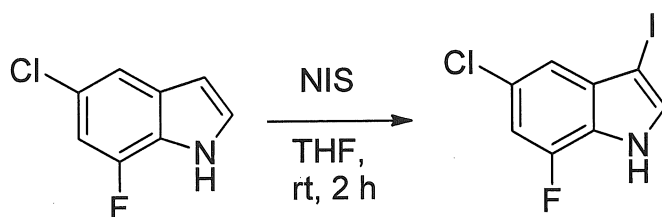
LC-MS ES⁺ m/z = 345,0; Rt: 1,42 phút, phương pháp G. $[\alpha]_D^{23}$ -131,6 (c 0,36, MeOH).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 0,97-1,26 (m, 3H), 1,44 (s, 9H), 1,50 (m, 1H), 1,84 (m, 1H), 1,96-2,14 (m, 2H), 2,39 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H), 3,55 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 5,04 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H), 7,86 (d, $J = 2,25$ Hz, 1H).

Tổng hợp N -((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-clo-7-flo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit (11).



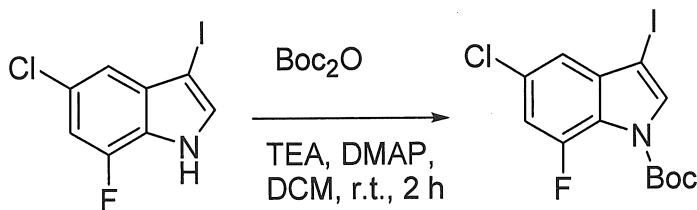
Bước 1. Tổng hợp 5-clo-7-flo-3-iodo-1*H*-indol



Dung dịch của 5-clo-7-flo-1*H*-indol (500 mg, 2,94 mmol) trong THF (15 mL) được thêm từng giọt dung dịch của *N*-iodosuxinimit (729 mg, 3,24 mmol) trong THF (15 mL) và huyền phù thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô và được hòa tan trong CH_2Cl_2 . Dung dịch hữu cơ được rửa với dung dịch bão hòa $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được cho bay hơi đến khi khô để thu được phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel để thu được 5-clo-7-flo-3-iodo-1*H*-indol (580 mg,

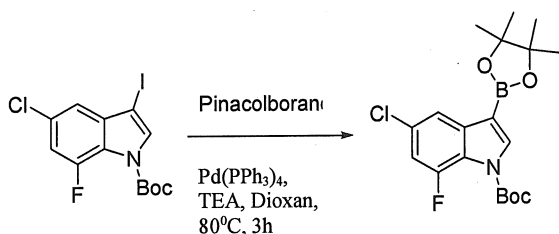
1,96 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ ppm 6,98 (dd, $J = 10,7, 1,4$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 1,4$ Hz, 1H), 7,43 (s, 1H).

Bước 2. Tổng hợp *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-iodo-1*H*-indol-1-carboxylat.



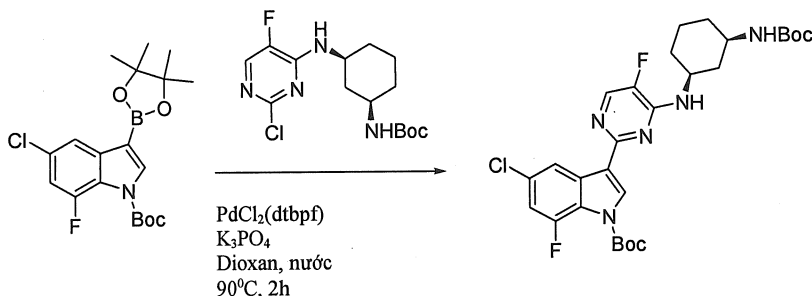
Thêm di-*tert*-butyl dicarbonat (0,54 mL, 2,35 mmol) trong CH_2Cl_2 (10 mL) vào dung dịch được khuấy của 5-clo-7-flo-3-iodo-1*H*-indol (580 mg, 1,96 mmol), triethylamin (0,41 mL, 2,94 mmol) và DMAP (2,32 mg, 0,02 mmol) trong DCM (10 mL) ở nhiệt độ phòng. Sau khi khuấy trong 2 giờ hỗn hợp phản ứng được rửa với dung dịch bão hòa NaHCO_3 và nước. Lớp hữu cơ được cho bay hơi đến khi khô và phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel được rửa giải với heptan-EtOAc để thu được *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-iodo-1*H*-indol-1-carboxylat (700 mg, 1,77 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,64 (s, 9H), 7,12 (dd, $J = 11,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 1,6$ Hz, 1H), 7,77 (s, 1H).

Bước 3. Tổng hợp *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat



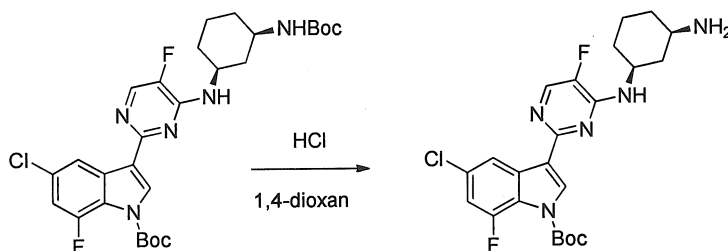
4,4,5,5-Tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan (19,96 mL, 126,39 mmol) và triethylamin (10,19 mL, 75,83 mmol) được thêm vào dung dịch được loại bỏ khí của *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-iodo-1*H*-indol-1-carboxylat (10,0 g, 25,27 mmol) trong dioxan (250 mL). Sau đó, tetrakis(triphenylphosphin)paladi(0) (2,92 g, 2,52 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được loại bỏ khí trong 5 phút và được khuấy ở 80 °C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua băng Xelit và dung môi hòa tan được cho bay hơi đến khi khô. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel được rửa giải với heptan-EtOAc để thu được *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (5,7 g, 14,4 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ ppm 1,36 (s, 12H), 1,63 (s, 9H), 7,03 (dd, $J = 11,9, 1,7$ Hz, 1H), 7,76 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 8,02 (s, 1H).

Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-5-clo-7-flo-1*H*-indol-1-carboxylat



Hỗn hợp của *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (1,5 g, 3,79 mmol), *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xylohexyl)carbamát (1,30 g, 3,79 mmol), [1,1'-bis(*di-tert*-butylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) (247 mg, 0,38 mmol) và trikali phosphat (2,41 g, 11,37 mmol) trong dioxan (30 mL) và nước (3 mL) được lọc với nito và được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua bảng Xelit và dung môi hòa tan được cho bay hơi đến khi khô, được pha loãng trong CH_2Cl_2 và được rửa với nước. Lớp hữu cơ được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel để thu được *tert*-butyl 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-5-clo-7-flo-1*H*-indol-1-carboxylat (1,30 g, 2,25 mmol). LC-MS ES^+ m/z = 578,3; Rt: 1,64 phút, phương pháp E. $[\alpha]_{\text{D}}^{23}$ -75,1 (c 0,26, MeOH).

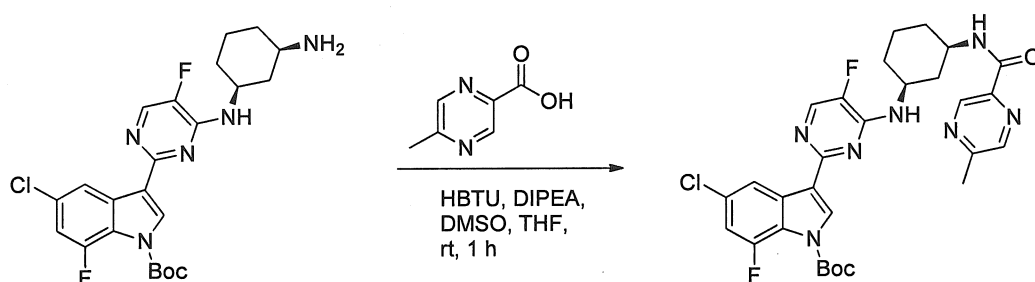
Bước 5. Tổng hợp *tert*-butyl 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-aminoxyclohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-5-clo-7-flo-1*H*-indol-1-carboxylat.



HCl (4,0 M trong dioxan, 0,75 mL, 3,01 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch của (*tert*-butyl 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)xylohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-5-clo-7-flo-1*H*-indol-1-carboxylat (290 mg, 0,50 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) và sau đó HCl đặc (0,1 mL, 0,19 mmol) được thêm vào. Dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với dung dịch bão hòa

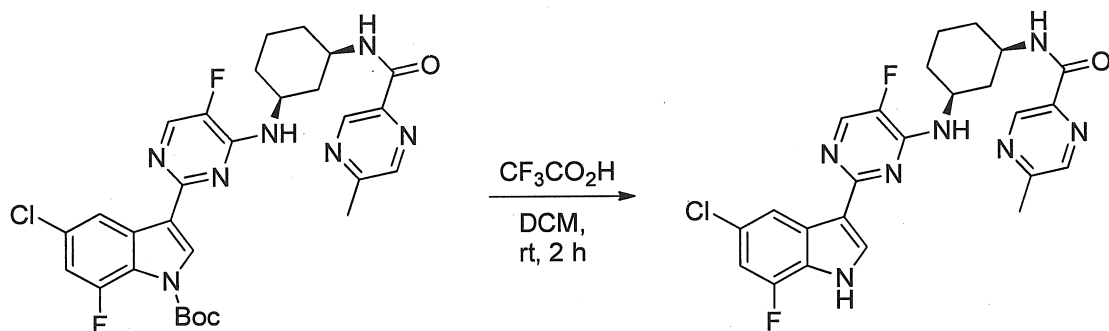
NaHCO₃ và được chiết xuất với CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được cho bay hơi đến khi khô và phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel được rửa giải với DCM-MeOH (92:8) để thu được *tert*-butyl 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-aminocyclohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-5-clo-7-flo-1*H*-indol-1-carboxylat (120 mg, 0,25 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 478,1; Rt: 1,27 phút, phương pháp E. [α]_D²³ -54,9 (*c* 0,26, MeOH).

Bước 6. Tổng hợp *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-(5-flo-4-(((1*S,3*R**)-3-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)xyclohexyl)amino)pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat.**



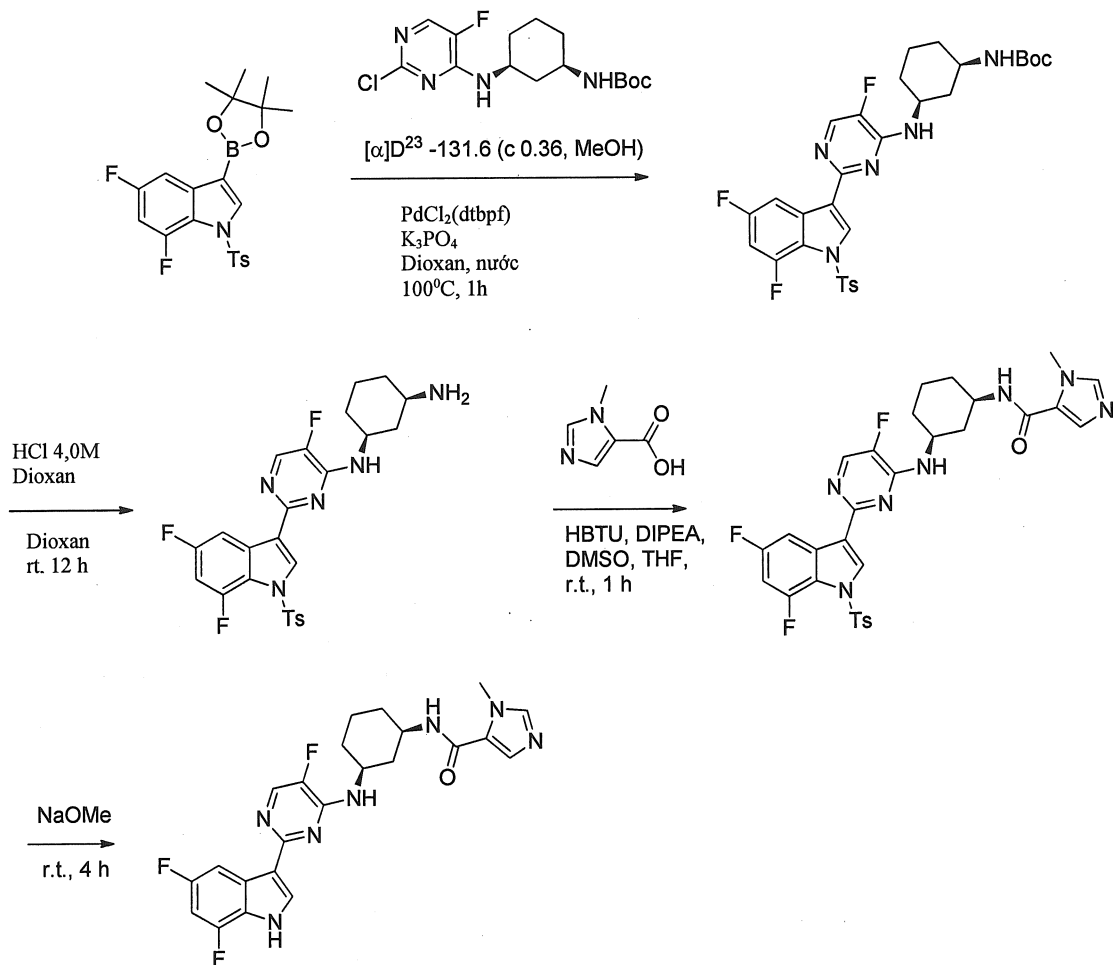
HBTU (396 mg, 1,04 mmol) được thêm vào dung dịch của 5-metylpyrazin-2-axit carboxylic (75,8 mg, 0,54 mmol) trong THF (2 mL) ở nhiệt độ phòng trong 5 phút với khí trơ. Sau đó, dung dịch của *tert*-butyl 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-aminocyclohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-5-clo-7-flo-1*H*-indol-1-carboxylat (250 mg, 0,52 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,22 mL, 1,30 mmol) trong DMSO (0,25 mL) được thêm vào và bước khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết xuất với DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm và phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel được rửa giải với heptan-EtOAc để thu được *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-(5-flo-4-(((1*S**,3*R**)-3-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)xyclohexyl)-amino)pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (160 mg, 0,26 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 598,2; Rt: 1,43 phút, phương pháp E.

Bước 7. Tổng hợp *N*-(((1*R,3*S**)-3-((2-(5-clo-7-flo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit(11).**

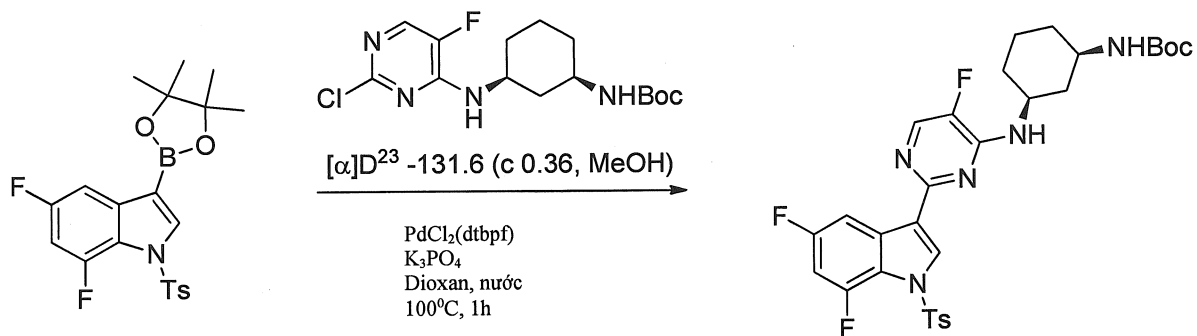


Axit trifloaxetic (2 mL) được thêm vào dung dịch của *tert*-butyl 5-clo-7-flo-3-(5-flo-4-(((1*S**,3*R**)-3-(5-metylpyrazin-2-carboxamido)xyclohexyl)amino)-pyrimidin-2-yl)-1*H*-indol-1-carboxylat (150 mg, 0,25 mmol) trong DCM (2 mL) và hỗn hợp thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng bazơ hóa với 5% chứa nước NaOH dung dịch và phần kết tủa được lọc và được rửa với CH₂Cl₂ để thu được N-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-clo-7-flo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-5-metylpyrazin-2-carboxamit (**11**) (45 mg, 0,09 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 498,1; Rt 2,86 phút, phương pháp D. [α]_D²³ -159,3 (*c* 0,22, MeOH). mp 251,5 °C. ¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,28-1,78 (m, 4H), 1,89 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,30 (m, 4H), 8,60 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 12,58 (br s, 1H).

Tổng hợp *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit.



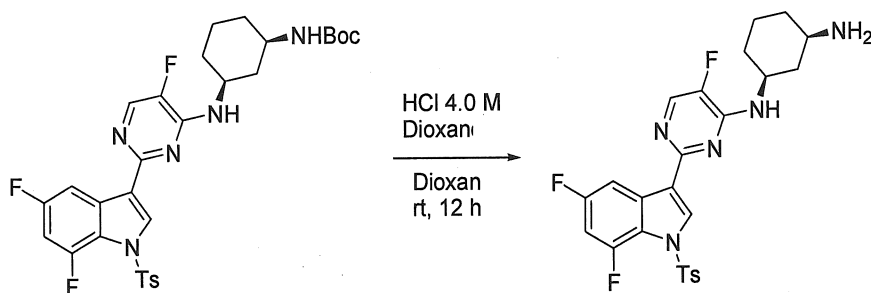
Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamit



Bước 1. 5,7-diflo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol (3,0 g, 6,92 mmol),*tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamit (2,86 g, 8,30 mmol, $[\alpha]_D^{23} -131,6$ (c 0,36, MeOH)), trikali phospat (4,41 g, 20,77 mmol) và [1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]-

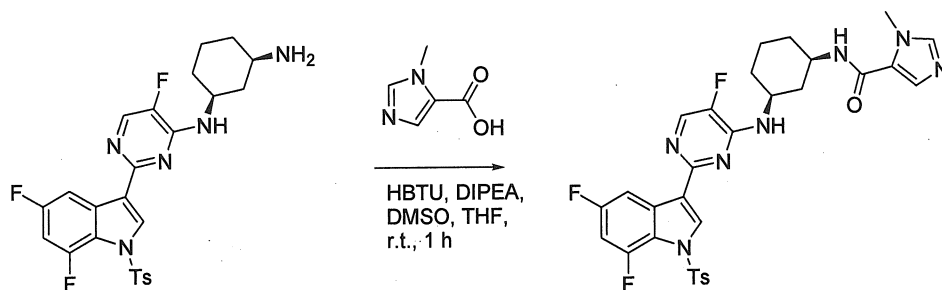
diclopaladi(II) (0,45 g, 0,69 mmol) được thêm vào hỗn hợp được loại bỏ khí của dioxan (90 mL) và nước (9 mL) với khí trơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua băng Xelit và dung môi hòa tan được cho bay hơi đến khi khô để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel để thu được *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamate (3,0 g, 4,87 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 616,2; Rt: 1,38 phút, phương pháp E.

Bước 2. Tổng hợp (1*S**,3*R**)-N¹-(2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin.



HCl 4,0 M trong dioxan (34,1 mL, 136,43 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch của *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamate (7,0 g, 11,37 mmol) trong dioxan (20 mL) và được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với dung dịch bão hòa NaHCO₃ và được chiết xuất với CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được cho bay hơi để thu được (1*S**,3*R**)-N¹-(2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin (3,63 g, 7,05 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 516,2; Rt: 0,90 phút, phương pháp E. [α]_D²³ -80,9 (*c* 0,23, MeOH).

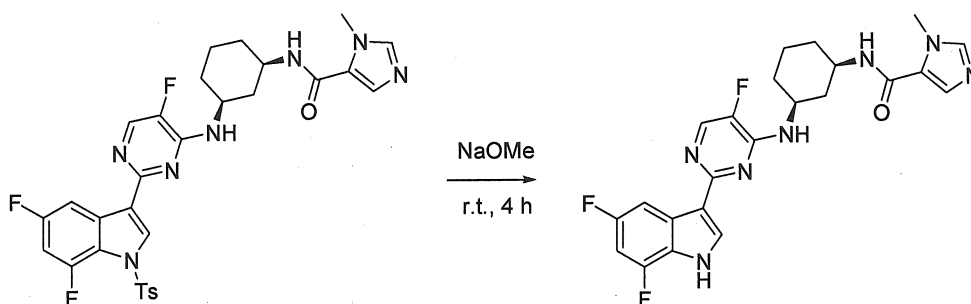
Bước 3. Tổng hợp N-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit.



1-Metyl-1*H*-imidazol-5-axit carboxylic (55 mg, 0,43 mmol) được thêm vào hỗn hợp của HBTU (331 mg, 0,87 mmol) trong THF (2 mL) và được khuấy ở nhiệt

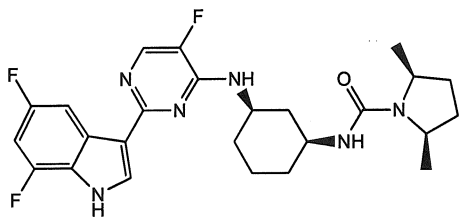
độ phòng trong 5 phút. Sau đó, dung dịch của (1*S**,3*R**)-*N*¹-(2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin (150 mg, 0,29 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,15 mL, 0,87 mmol) trong DMSO (2 mL) được thêm vào và bước khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết xuất với CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit (142 mg, 0,23 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 624,2; Rt: 0,99 phút, phương pháp E.

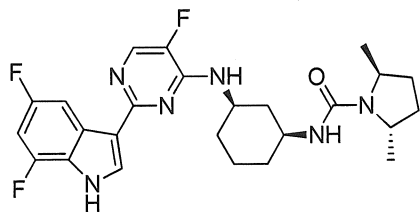
Bước 4. Tổng hợp *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit.



Natri metoxit (0,62 mL dung dịch 25% w/v, 2,71 mmol) được thêm vào huyền phù của *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit (141 mg, 0,23 mmol) trong CH₃OH (1 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-5-carboxamit (**12**) (41 mg, 0,09 mmol).

Điều chế *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xyclohexyl)-*cis*-2,5-dimetylpyrolidin-1-carboxamit (**13**) và *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-*trans*-2,5-dimetylpyrolidin-1-carboxamit(**14**)



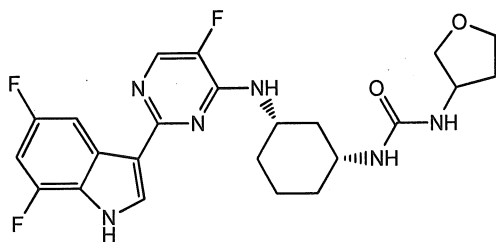


Bước 1. Dung dịch của (1*S**,3*R**)-*N*¹-(2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin (160 mg, 0,31 mmol) và Et₃N (0,086 mL, 0,728 g/mL, 0,621 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ thường. Hỗn hợp của phenyl clotrongmat (39 μ L, 0,31 mmol) trong 1,4-dioxan (2 mL) được thêm vào từng giọt ở rt. Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 16h ở nhiệt độ thường. Phản ứng hoàn thành và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂ và được rửa với nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), và được cô đặc dưới áp suất giảm. The sản phẩm thu được được sử dụng như trong bước tiếp theo.

Bước 2. Trong bình đáy tròn 50 mL, hỗn hợp của phenyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamate (150 mg, 0,236 mmol), 2,5-dimetylpyrrolidin (33 μ L, 0,271 mmol), Et₃N (37,72 μ L, 0,271 mmol) và DMAP (9 mg, 0,07 mmol) trong 1,4-dioxan (15 mL) được làm nóng để hồi lưu và được khuấy trong 16h. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo.

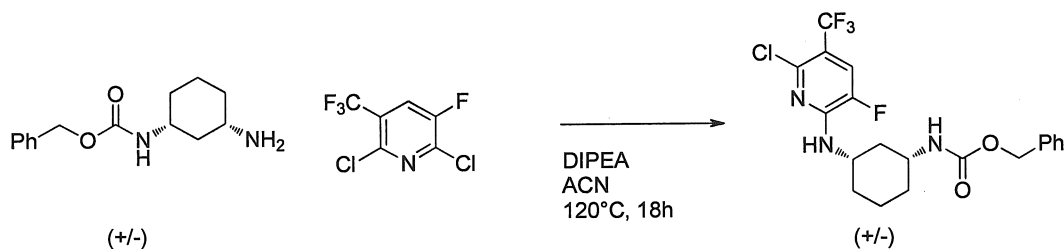
Bước 3. Khuấy *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-2,5-dimetylpyrrolidin-1-carboxamit (170 mg, 0,266 mmol) trong bình 100 mL trong 1,4-dioxan (9 mL) ở 60°C, trong khi thêm vào dung dịch của LiOH (63,7 mg, 2,7 mmol) trong nước, được chưng cất (1 mL). Hỗn hợp được đem hồi lưu trong 1h và được khuấy qua đêm ở nhiệt độ thường. 1,4-dioxan được cho bay hơi và phần cặn được lấy trong 20 mL CH₃OH, được khuấy và được trung hòa với HCl đặc. Dung dịch được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250mm, pha di động: dung dịch 0,25% NH₄HCO₃ trong nước, CH₃OH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn màu trắng, *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-*cis*-2,5-dimetylpyrrolidin-1-carboxamit (**13**) và *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-*trans*-2,5-dimetylpyrrolidin-1-carboxamit (**14**)

Điều chế 1-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xyclohexyl)-3-(tetrahydrofuran-3-yl)urê(15)

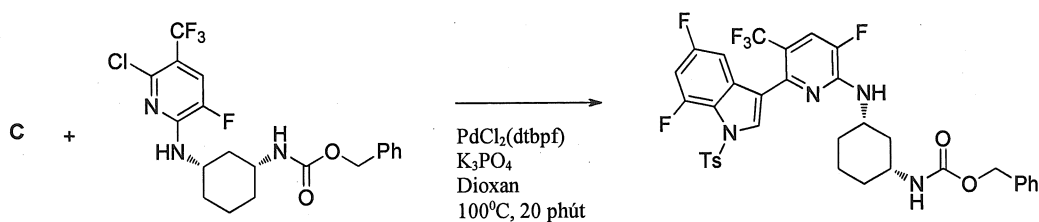


Hỗn hợp (1*S**,3*R**)-*N*¹-(2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin (150 mg, 0,291 mmol) trong CH₃CN (8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng. 3-isoxyanatooxolan (33 mg, 0,291 mmol) trong CH₃CN (2 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 16h ở nhiệt độ thường. Phản ứng hoàn thành và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo. Sự loại bỏ bảo vệ của nhóm tosyl tiếp theo là theo quy trình để loại bỏ bảo vệ tosyl nhóm cho hợp chất **13** và **14**. Phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 30 x 250 mm, pha di động: 0,25% chứa nước NH₄HCO₃, CH₃OH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn màu trắng (**15**).

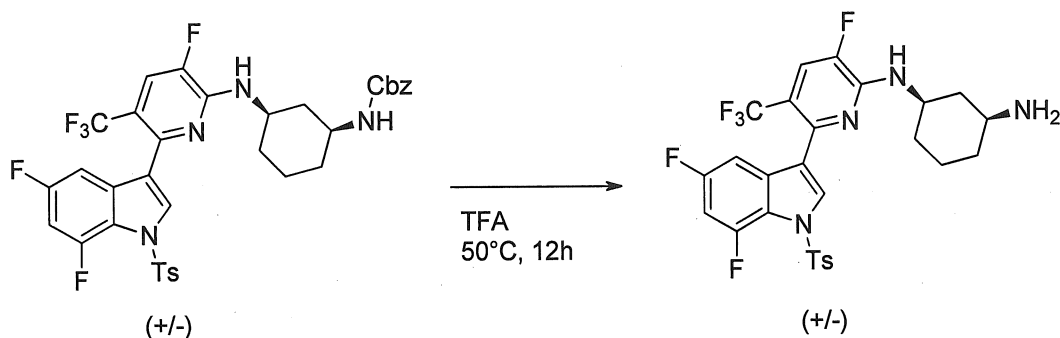
Điều chế (*cis*)-*N*¹-(6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)xyclohexan-1,3-diamin



Bước 1. Hỗn hợp của benzyl (*cis*)-3-aminoxyclohexylcarbamate (3,55 g, 12,47 mmol), 2,6-diclo-3-flo-5-(triflometyl)-pyridin (2916,674 mg, 12,47 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,3 mL, 24,93 mmol) trong CH₃CN (35 mL) được làm nóng trong máy hấp ở 120°C trong 18h. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silic chảy nhanh sử dụng gradien heptan đến diclometan. Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn màu trắng, benzyl ((*cis*)-3-((6-clo-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)carbamate. LC-MS ES⁺ m/z = 446,1; Rt: 1,36 phút, phương pháp A

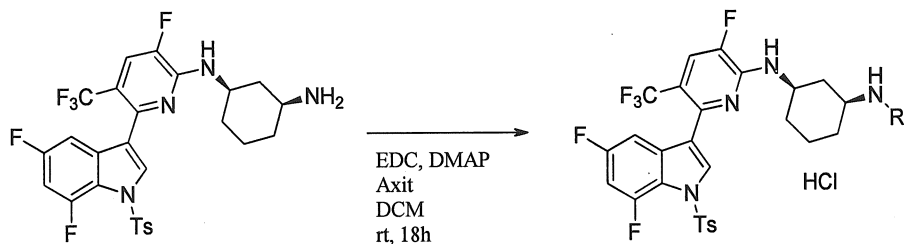


Bước 2. Hỗn hợp của **C** (350 mg, 0,808 mmol), benzyl ((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)carbamát (191,31 mg, 0,61 mmol), [1,1'-bis(di-tert-butylphosphino)feroxen]diclopaladi (52,6 mg, 0,08 mmol) và K₃PO₄ (514,4 mg, 2,423 mmol) trong 1,4-dioxan (10 mL) và H₂O (1 mL) được làm nóng đến 100 °C trong 20 phút trong máy hấp. Phản ứng hoàn thành và hỗn hợp được cô đặc. Phần cặn được sử dụng như trong bước tiếp theo. LC-MS ES⁺ m/z = 717,2; Rt: 1,55 phút, phương pháp A



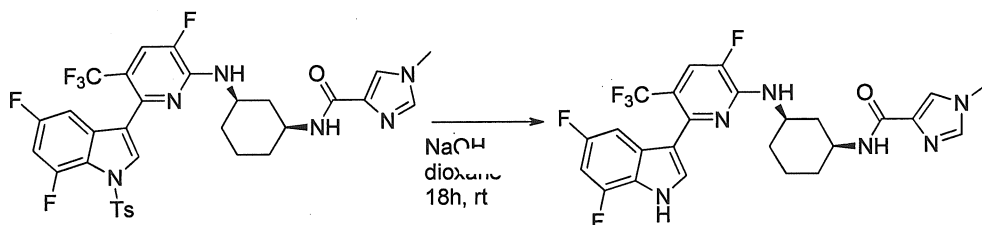
Bước 3. Bình đáy tròn 100 mL chứa benzyl ((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)carbamát (8,6 g, 8,4 mmol) được thêm vào TFA (25 mL) ở 50°C và bước khuấy được tiếp tục trong 12h. Nước (5 mL) được thêm vào và được khuấy trong 3h ở nhiệt độ thường. Hỗn hợp được làm giảm thể tích dưới áp suất giảm và được chiết xuất với CH₂Cl₂. Lớp hữu cơ được rửa với dung dịch bão hòa của NaHCO₃ và nước muối. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và phân lọc được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được dầu, (*cis*)-N¹-(6-(5,7-diflo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)xcyclohexan-1,3-diamin. LC-MS ES⁺ m/z = 583,2; Rt: 1,29 phút, phương pháp A

Quy trình thông thường hướng tới tổng hợp *N*-((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl) amit



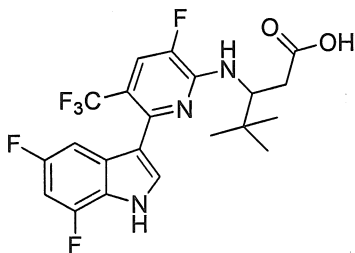
Hỗn hợp của (*cis*)-*N*¹-(6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)xcyclohexan-1,3-diamin (0,5 g, 0,858 mmol) và DMAP (0,262 g, 2,146 mmol) trong CH₂Cl₂ (15 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng, sau đó 1 đương lượng của dẫn xuất của axit carboxylic được thêm vào và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. EDC (0,247 g, 1,287 mmol) được thêm vào và được khuấy trong 18h ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rửa với HCl (chứa nước, 1N) và pha hữu cơ được cô đặc để thu được phân hợp chất thô.

Quy trình minh họa cho sự loại bỏ bảo vệ của nhóm tosyl của *N*-((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl) amit



N-((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (500 mg, 0,724 mmol) được thêm vào dung dịch của NaOH (290 mg, 7,2 mmol) trong nước (5 mL), và 1,4-dioxan (15 mL). Hỗn hợp được khuấy qua đêm ở nhiệt độ thường. Phản ứng được trung hòa với 1N HCl (chứa nước, 10 mL) và sau đó được cho bay hơi đến khi khô. Bước tinh chế được thực hiện bằng HPLC điều chế (pha cố định: Uptisphere C18 ODB – 10 μm, 200 g, 5 cm, pha di động: dung dịch trong nước 0,25% NH₄HCO₃, CH₃CN). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn, *N*-((1*S**,3*R**)-3-((6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (**16**).

Điều chế axit 3-((6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)-amino)-4,4-dimethylpentanoic.

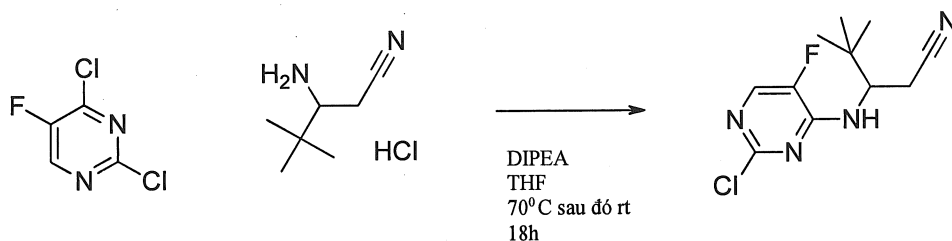


Bước 1. Dung dịch của 2,6-diclo-3-flo-5-(triflometyl)pyridin (1 g, 4,15 mmol) và metyl 3-amino-4,4-dimethylpentanate HCl (973,5 mg, 4,975 mmol) trong DMA (5 mL) được thêm vào *N,N*-diisopropyletylamin (2,89 mL, 16,58 mmol). Hỗn hợp được làm nóng ở 140°C trong 45 phút trong ống được bịt kín, dưới chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng trong nước đá và được chiết xuất hai lần với EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng cột sắc ký nhanh (silic; 100% CH₂Cl₂). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi *trong chân không* để thu được chất rắn, metyl 3-((6-clo-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat.

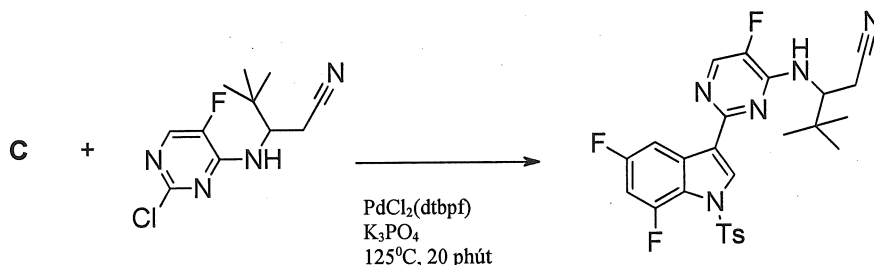
Bước 2. Phản ứng Suzuki tiếp theo và loại bỏ bảo vệ của nhóm tosyl được xử lý theo phương pháp để điều chế 1.

Bước 3. Hỗn hợp của phần thô metyl 3-((6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat (110 mg, 0,232 mmol) và LiOH (55,6 mg, 2,32 mmol) trong dung dịch của 1,4-dioxan (20 mL) và nước (2 mL) được khuấy ở nhiệt độ thường trong 18h. Phản ứng được trung hòa với HCl đặc. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm, 30 x 150 mm, pha di động: dung dịch trong nước 0,25% NH₄HCO₃, CH₃CN), sau đó tinh chế lần hai được thực hiện bằng HPLC điều chế (pha cố định: XBridge Prep C18 ODB- 5 μm, 30 x 250 mm, pha di động: 0,25% NH₄HCO₃ chứa nước, CH₃OH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Sự phân tách chất đồng phân đối ảnh được thực hiện bằng SFC điều chế (pha cố định: Chiralpak Diacel AS 20 x 250 mm, pha di động: CO₂, etanol với 0,2% isopropylamin). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được axit (*S*^{*})-3-((6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoic (**17**) và axit (*R*^{*})-3-((6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flo-5-(triflometyl)pyridin-2-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoic (**18**).

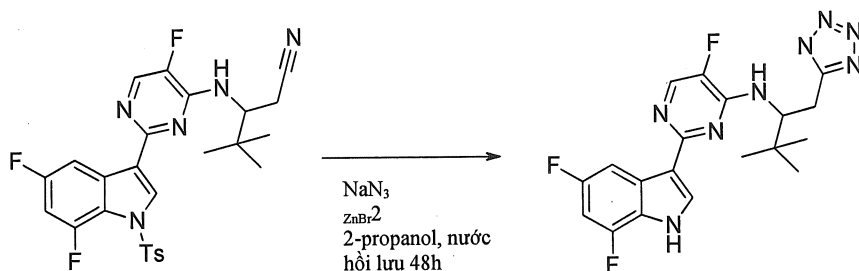
Tổng hợp 2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-*N*-(3,3-dimetyl-1-(1*H*-tetrazol-5-yl)butan-2-yl)-5-flopyrimidin-4-amin (19)



Bước 1. Trong bình đáy tròn, dung dịch của 2,4-diclo-5-flo-pyrimidin (1,5 g, 8,98 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong THF (36 mL). 3-amino-4,4-dimetyl-pentannitril hydroclorua (1,85 g, 11,38 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (4,64 mL, 26,95 mmol) được thêm từng giọt vào hỗn hợp phản ứng và được khuấy trong một giờ ở 70°C và được tiếp tục qua đêm ở nhiệt độ thường. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, được rửa với THF và được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng sắc ký cột silic chảy nhanh (gradient: CH₂Cl₂ đến CH₂Cl₂/ CH₃OH 100-90/10). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được 3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimetyl-pentannitril, là chất rắn. LC-MS ES⁺ m/z = 257,2; Rt: 1,76 phút, phương pháp B.



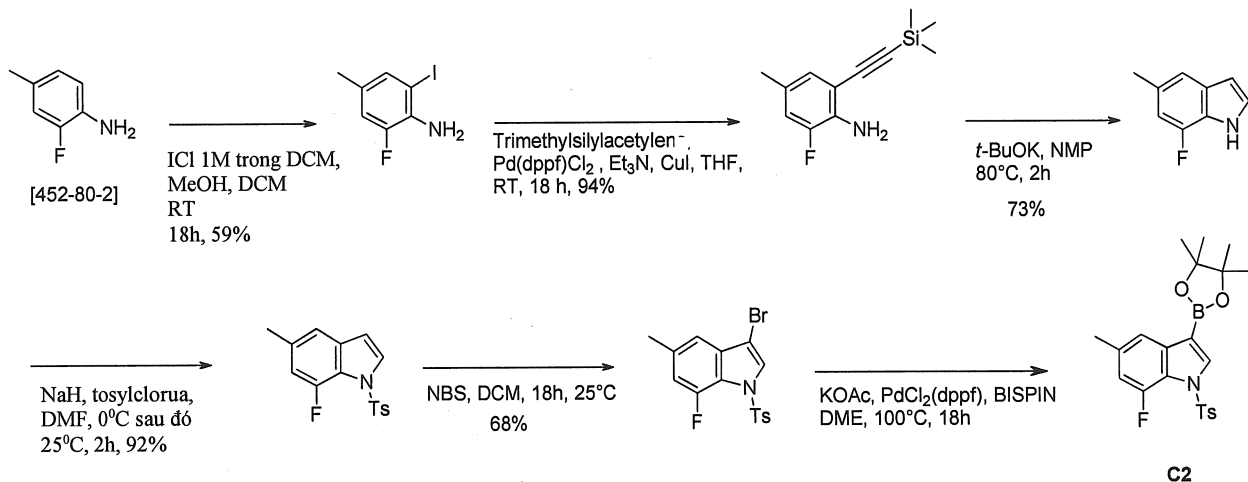
Bước 2. Hỗn hợp của **C** (750 mg, 0,865 mmol), 3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimetyl-pentannitril (1739 mg, 4,616 mmol), [1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen] diclopaladi (56,41 mg, 0,087 mmol) và K₃PO₄ (551 mg, 2,596 mmol) trong 1,4-dioxan (9 mL) và H₂O (1,2 mL) được làm nóng đến 125 °C trong 20 phút bằng chiếu xạ vi sóng. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần cặn được hòa tan trong CH₂Cl₂. Hỗn hợp được lọc trên decalit và phần lọc được rửa hai lần với nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô 3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimetyl-pentannitril được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo. LC-MS ES⁺ m/z = 528,4; Rt: 2,47 phút, phương pháp B.



Bước 3. Dung dịch của 3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentannitril (100 mg, 0,19 mmol) trong 2-propanol (1,5 mL) và nước (3 mL) được thêm natri azit (24,6 mg, 0,38 mmol), kẽm bromua (21 mg, 0,095 mmol). Hỗn hợp phản ứng được khuấy hồi lưu trong 48 h. Hỗn hợp phản ứng được thêm HCl (3 N, 3mL) và EtOAc (15 mL). Lớp hữu cơ được phân lập và lớp nước được chiết xuất với EtOAc (2 x 20 mL). Các lớp hữu cơ đã liên kết được cho bay hơi. Bước tinh chế được thực hiện bằng HPLC điều chế (Pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μm , 30 x 150 mm, pha di động: 0,25% NH_4HCO_3 chứa nước, CH_3CN). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn màu trắng, (**19**). LC-MS ES^+ m/z = 417,4; Rt: 1,50 phút, phương pháp B.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 1,06 (s, 9 H) 3,21 - 3,32 (m, 2 H) 4,76 (td, $J=9,85$, 3,41 Hz, 1 H) 6,77 (d, $J=10,78$ Hz, 1 H) 6,85 - 6,95 (m, 1 H) 7,96 - 8,01 (m, 2 H) 8,03 (d, $J=3,74$ Hz, 1 H) 11,75 (s, 1 H)

Điều chế 7-flo-5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (C2)



Điều chế 2-flo-6-iodo-4-metylanilin

Iot monoclorua (8,9 mL, 1 M trong DCM, 8,9 mmol) được thêm vào từng giọt trong 20 phút dung dịch của 2-flo-4-metylanilin (0,5 mL, 4,45 mmol) trong MeOH (5 mL) và CH₂Cl₂ (10 mL) ở nhiệt độ phòng sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. NaOH (1N) được thêm vào từ từ ở 5°C, lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa với Na₂SO₃ chứa nước, sau đó nước, được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (silic, 15-35 μ m, Heptan/EtOAc 95/5). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được 2-flo-6-iodo-4-metylanilin là dầu không màu (0,662 g, 95%).

Điều chế 2-flo-4-metyl-6-((trimetylsilyl)ethynyl)anilin

Dung dịch của 2-flo-6-iodo-4-metylanilin (8,66 g, 34,5 mmol), Bis(triphenylphosphin)paladi(II) diclorua (1,21 g, 1,72 mmol), đồng iotđua (0,33 g, 1,72 mmol) và trietylamin (19,4 mL, 138 mmol) trong THF (98 mL) được lọc với khí N₂ trong 5 phút, sau đó trimetylsilylacetylen (7,64 mL, 55,19 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với CH₂Cl₂, được rửa với nước/NH₃ (dạng nước 30%) sau đó nước. Lớp hữu cơ được làm khô (MgSO₄), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh silic (15-35 μ m, heptan/EtOAc từ 100/0 đến 95/5). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được 2-flo-4-metyl-6-((trimetylsilyl)ethynyl)anilin (7,47 g, 94%).

Điều chế 7-flo-5-metyl-1*H*-indol

Dung dịch của 2-flo-4-metyl-6-((trimetylsilyl)ethynyl)anilin (5,77 g, 24,76 mmol) và kali *t*-butoxit (8,34 g, 74,29 mmol) trong NMP (100 mL) được khuấy và được làm nóng ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, sau đó được rót vào đá/nước và được chiết xuất với EtOAc, lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa hai lần với nước và nước muối, được làm khô (MgSO₄), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (heptan/EtOAc từ 95/5 đến 85/15). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được 7-flo-5-metyl-1*H*-indol (2,70 g, 73%) mà kết tinh khi ngừng lại.

Điều chế 7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol

NaH (60% phân tán trong dầu khoáng) (0,87 g, 21,72 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch của 7-flo-5-metyl-1*H*-indol (2,7 g, 18,1 mmol) trong DMF (30 mL) ở 0°C được lọc với dòng chảy N₂, và sau đó hỗn hợp được khuấy trong 30 phút ở 0°C. Tosyl clorua (3,62 g, 19,01 mmol) được thêm vào từng phần ở 0°C sau đó hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá (90 mL) sau đó hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. EtOAc được thêm vào và lớp hữu cơ được chiết xuất, được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol (5,08g, 92%).

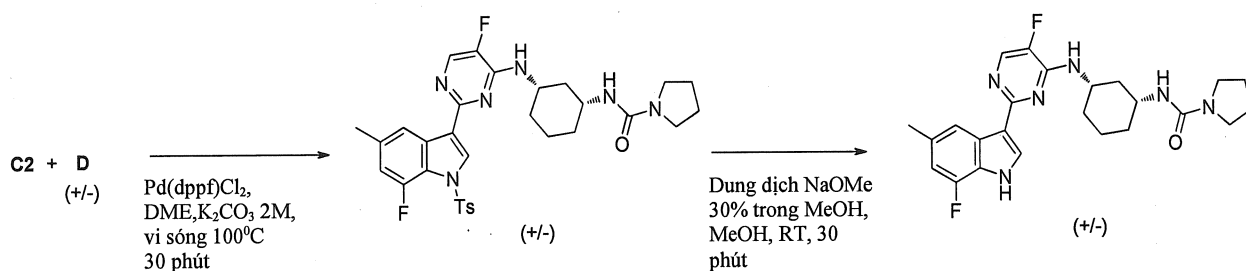
Điều chế 3-brom-7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol

N-bromsuxinimit (2,27 g, 12,75 mmol) được thêm vào dung dịch của 7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol (4,07 g, 12,75 mmol) trong CH₂Cl₂ (66 mL) ở nhiệt độ phòng. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được xử lý với NaHCO₃ bão hòa chứa nước và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh silic (heptan/EtOAc từ 95/5 đến 80/20). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ EtOH, được lọc bỏ và được làm khô trong chân không để thu được 3-brom-7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol (3,30g, 68%) là bột màu be nhạt.

Điều chế 7-flo-5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (C2)

Hỗn hợp của 3-brom-7-flo-5-metyl-1-tosyl-1H-indol (0,7 g, 1,83 mmol), Bis(pinacolato)diboron (0,7 g, 2,75 mmol), diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II) :CH₂Cl₂ (0,075 g, 0,092 mmol) và kali axetat (0,54 g, 5,49 mmol) trong DME (16 mL) được lọc với dòng chảy N₂ trong 5 phút và sau đó được khuấy và được làm nóng ở 100°C trong 18 giờ. EtOAc (40 mL) và nước muối (10 mL) được thêm vào, hỗn hợp phản ứng được lọc qua băng ngắn của Xelit, phần lọc được rửa với nước muối, được làm khô (MgSO₄) và được cho bay hơi đến khi khô thu được 7-flo-5-metyl-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1H-indol (C2), 1,27 g, 96%. Sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo.

Tổng hợp N-((cis)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (20)

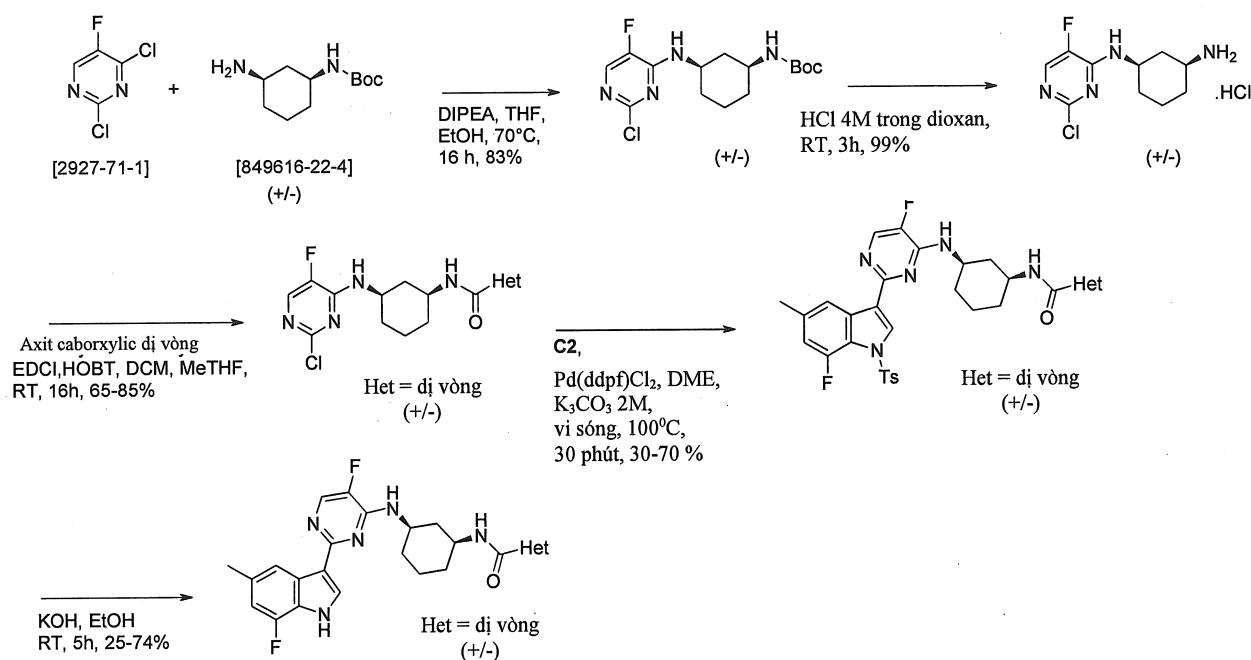


Bước 1. Điều chế N-((cis)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit. Dung dịch của C2 (1,27 g, 1,77 mmol), D (0,43 g, 1,27 mmol), K₂CO₃ (2M, 2,54 mL, 5,07 mmol) trong DME (16 mL) được lọc với khí N₂ trong 5 phút, sau đó diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi II, phức hợp với CH₂Cl₂ (0,1 g, 0,13 mmol) được thêm vào. Dung dịch được làm nóng đến 100°C trong lò vi sóng trong 20 phút. Hỗn hợp được rót vào nước và CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được tách riêng với hỗn hợp cát kỵ nước và được cho bay hơi đến khi khô. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh silic (CH₂Cl₂/MeOH/NH₄OH, từ 100/0/0 đến 97/3/0,1). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được N-((cis)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit, là bột màu be (0,14g, 18%).

Bước 2. Dung dịch của N-((cis)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1H-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (0,14 g, 0,23 mmol) và natri metoxit (dung dịch 30 wt% trong MeOH) (0,13 mL, 0,69 mmol) trong MeOH (2,8 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Nước và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được chiết xuất, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và

được cho bay hơi để thu được 0,1 g sản phẩm thô. Bước tinh chế được thực hiện bằng LC điều chế (Pha cố định: silic trần hình cầu 5µm 150 x 30,0mm, Pha di động: gradien từ 0,2% NH₄OH, 98% CH₂Cl₂, 2% CH₃OH đến 0,8% NH₄OH, 92% CH₂Cl₂, 8% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được 0,025 g. Phần cặn được đông khô với axetonitril/nước 2/8 qua đêm để thu được **20** là bột màu trắng (0,023 g, 22%).

Quy trình thông thường hướng tới tổng hợp *N*-((*cis*)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl) amit.



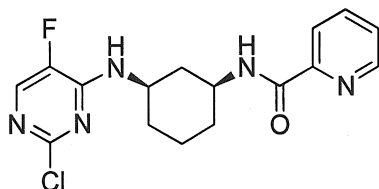
Điều chế *tert*-butyl ((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-carbamate.

Dung dịch của 2,4-diclo-5-flo-pyrimidin (2,14 g, 12,83 mmol), *tert*-butyl ((*cis*)-3-aminocyclohexyl)carbamate (3,3 g, 15,4 mmol), diisopropyletamin (13,3 mL, 76,99 mmol) trong EtOH (21 mL) và THF (21 mL) được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi, phần cặn được lấy trong nước, được chiết xuất hai lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ DIPE, được lọc bỏ và được làm khô trong chân không ở 60°C thu được *tert*-butyl ((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamate là bột màu trắng, 3,67 g, 83%.

Điều chế (*cis*)-*N*¹-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua

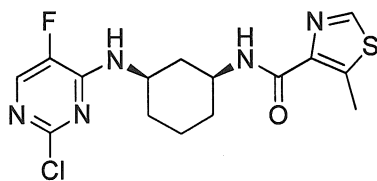
Dung dịch của *tert*-butyl ((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbammat (3,67 g, 10,64 mmol) trong HCl (4M trong 1,4-dioxan, 58,5 mL, 234,15 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm ở 50°C để thu được chất rắn màu trắng (*cis*)-*N*¹-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua, 3,3 g, 99%.

Điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit



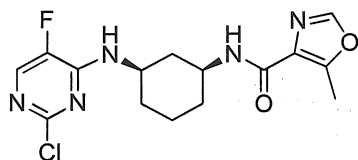
(+/-)

Hỗn hợp của (*cis*)-*N*¹-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua (0,7 g, 2,05 mmol), axit picolinic (0,30 g, 2,46 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-etyl carbodiimitt hydroclorua (0,47 g, 2,46 mmol), 1-hydroxybenzotriazol hydrat (0,38 g, 2,46 mmol), và diisopropyletylamin (1,41 mL, 8,20 mmol) trong THF (6 mL) và CH₂Cl₂ (6 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Nước được thêm vào, hỗn hợp được chiết xuất với CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được tách riêng với hỗn hợp cát kỵ nước và được cho bay hơi đến khi khô. Phần cặn được kết tinh từ DIPE, được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở 50°C thu được *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit là bột màu trắng, 0,508 g, 71%.



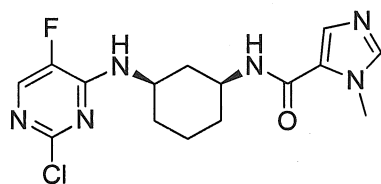
(+/-)

N-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-5-metylthiazol-4-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ (*cis*)-*N*¹-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua và axit 5-metyl-4-thiazolcarboxylic.



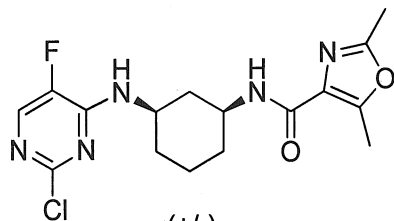
(+/-)

N-((*cis*)-3-((2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-5-metyloxazol-4-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ (*cis*)-*N*¹-(2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua và 5-metyl-1,3-oxazol-4-axit carboxylic.



(+/-)

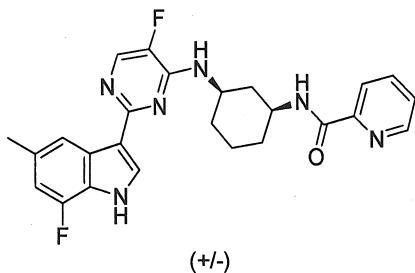
N-((*cis*)-3-((2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1H-imidazol-5-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ (*cis*)-*N*¹-(2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua và 1-metyl-1H-imidazol-5-axit carboxylic.



(+/-)

N-((*cis*)-3-((2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-2,5-dimetyloxazol-4-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ (*cis*)-*N*¹-(2-chloro-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin hydroclorua và 2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-axit carboxylic.

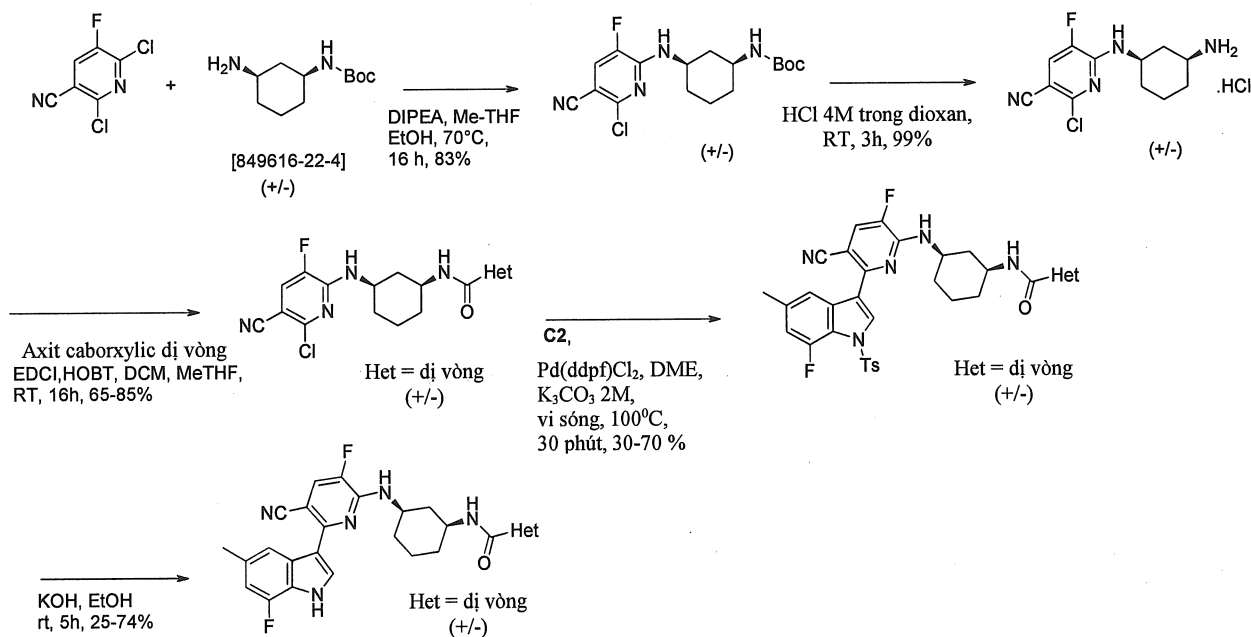
Điều chế *N*-((*cis*)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xclohexyl)picolinamit (**21**)



Bước 1. Dung dịch của **C2** (1,03 g, 1,2 mmol), *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xclohexyl)picolinamit (0,23 g, 0,67 mmol) và K₂CO₃ (2 M, 1,33 mL, 2,67 mmol) trong DME (15 mL) được lọc với khí N₂ trong 5 phút và sau đó diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladii II phức hợp với CH₂Cl₂ (0,055 g, 0,067 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy và được làm nóng ở 100°C trong lò vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào nước và CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được tách riêng với hỗn hợp cất kỹ nước và được cho bay hơi đến khi khô. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (CH₂Cl₂/CH₃OH từ 100/0 đến 98/2). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được *N*-((*cis*)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xclohexyl)picolinamit.

Bước 2. Dung dịch của *N*-((*cis*)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xclohexyl)picolinamit (0,3 g, 0,49 mmol) và kali hydroxit (0,14 g, 2,43 mmol) trong etanol (7 mL) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 giờ. Nước được thêm vào, hỗn hợp được chiết xuất với CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được tách riêng, được rửa với nước sau đó với nước muối, được làm khô (MgSO₄) và được cho bay hơi đến khi khô. Tinh chế được thực hiện bằng LC điều chế (pha cố định: silic, pha di động: 99% CH₂Cl₂, 1% CH₃OH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được 0,08 g, 35%. Phần thô được kết tinh từ diisopropylet, được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở 70°C để thu được **21** là bột màu trắng, 0,058 g, 26%.

Quy trình thông thường hướng tới tổng hợp *N*-((*cis*)-3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl) amit



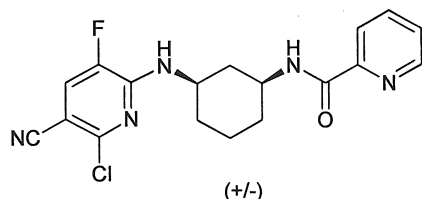
Điều chế *tert*-butyl ((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-xyclohexyl)carbamát

Dung dịch của 2,6-diclo-5-flo-3-pyridincarbonitril (0,45 g, 2,33 mmol), *tert*-butyl-3-aminoxyclohexylcarbamát (0,6 g, 2,8 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (2,41 mL, 14 mmol) trong etanol (5 mL) và Me-THF (5 mL) được khuấy và được hồi lưu ở 80°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được lấy trong nước, và được chiết xuất hai lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi. Phần cặn được kết tinh từ DIPE, được lọc bỏ và được làm khô trong chân không ở 60°C thu được *tert*-butyl ((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)carbamát là bột màu trắng, 0,718 g, 83%.

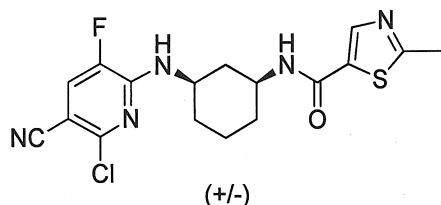
Điều chế 6-(((*cis*)-3-aminoxyclohexyl)amino)-2-clo-5-flonicotinonitril hydroclorua

Dung dịch của *tert*-butyl ((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-xyclohexyl)carbamát (3,92 g, 10,63 mmol) trong HCl (4 M trong dioxan, 58,5 mL, 233,82 mmol) được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được chất rắn màu trắng mà được làm khô dưới áp suất giảm ở 50 °C thu được 6-(((*cis*)-3-aminoxyclohexyl)amino)-2-clo-5-flo-nicotinonitril hydroclorua là bột màu be, 3,39 g, 99%.

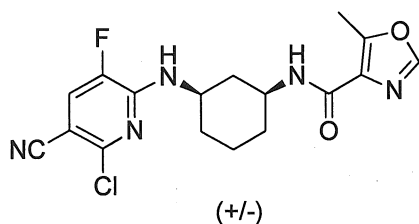
Các chất trung gian sau được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit



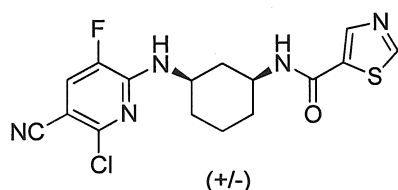
N-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ 6-(((*cis*)-3-amino-xyclohexyl)amino)-2-clo-5-flonicotinonitril hydroclorua và axit 2-picolinic.



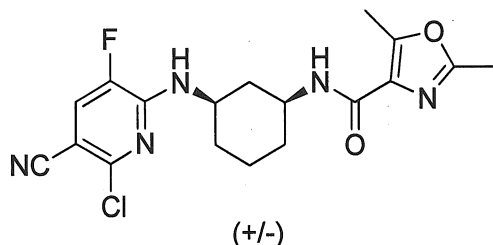
N-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)-2-metyl-thiazol-5-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ 6-(((*cis*)-3-amino-xyclohexyl)amino)-2-clo-5-flonicotinonitril hydroclorua và axit 2-metyl-5-thiazolcarboxylic.



N-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)-5-metyl-oxazol-4-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ 6-(((*cis*)-3-amino-xyclohexyl)amino)-2-clo-5-flonicotinonitril hydroclorua và axit 5-metyl-1,3-oxazol-4-carboxylic.

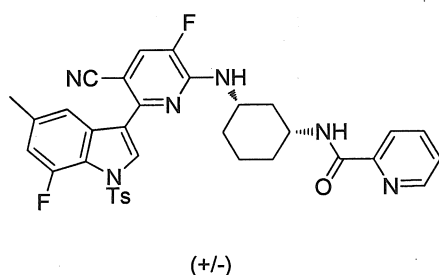


N-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)thiazol-5-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ 6-(((*cis*)-3-aminoxyclohexyl)amino)-2-clo-5-flonicotinonitril hydroclorua và axit 5-thiazolcarboxylic.



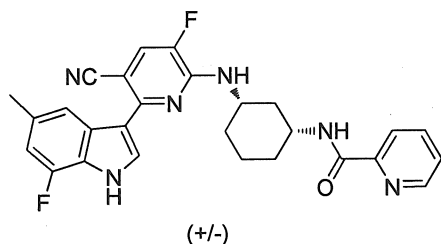
N-((*cis*)-3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)-2,5-dimetyl-oxazol-4-carboxamit được điều chế theo phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit, bắt đầu từ 6-(((*cis*)-3-aminoxyclohexyl)amino)-2-clo-5-flonicotinonitril hydroclorua và axit 2,5-dimetyl-1,3-oxazol-4-carboxylic.

Điều chế *N*-((*cis*)-3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit



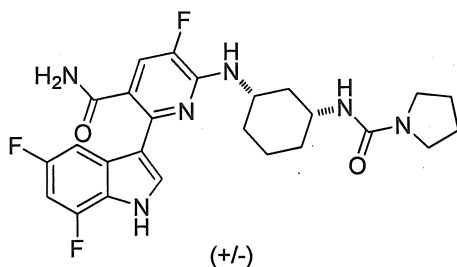
N-((*cis*)-3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit được điều chế sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)picolinamit thu được hợp chất ở tiêu đề, 0,630 g, 92%.

Điều chế *N*-((*cis*)-3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)picolinamit (22)



Hợp chất ở tiêu đề được điều chế sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế *N*-((*cis*)-3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)-amino)cyclohexyl)picolinamit(**21**) 0,068 g, 43%

Điều chế 23

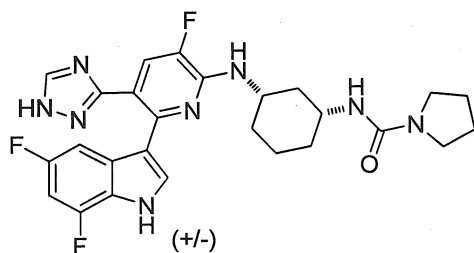


Trong ống được bịt kín, hỗn hợp của *N*-(((*cis*)-3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrolidin-1-carboxamit (200 mg, 314 μmol) và hydrido(axit dimetylphosphinic-kP)[hydro bis(dimetylphosphinito-kP)]platin(II)[173416-05-2] (27 mg, 62,8 μmol) trong THF (10 mL) và H₂O (2 mL) được khuấy ở 95 °C trong 3 h, sau đó ở rt trong 18 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 95 °C trong 3 h. Nước, nước muối và EtOAc được thêm vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Phần thô được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ CH₂Cl₂/CH₃OH/ aqNH₃ 100/0/0 đến 90/10/1) để thu được 156 mg của 2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flo-6-(((*cis*)-3-(pyrolidin-1-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit (76%).

Bước 2. Trong ống được bịt kín, NaOH (3 N chứa nước, 0,397 mL, 1,19 mmol) được thêm vào hỗn hợp của 2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flo-6-(((*cis*)-3-(pyrrolidin-1-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit (156 mg, 0,238 mmol) trong MeOH (3 mL) ở rt. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 1 ngày. Nước, nước muối và EtOAc được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được

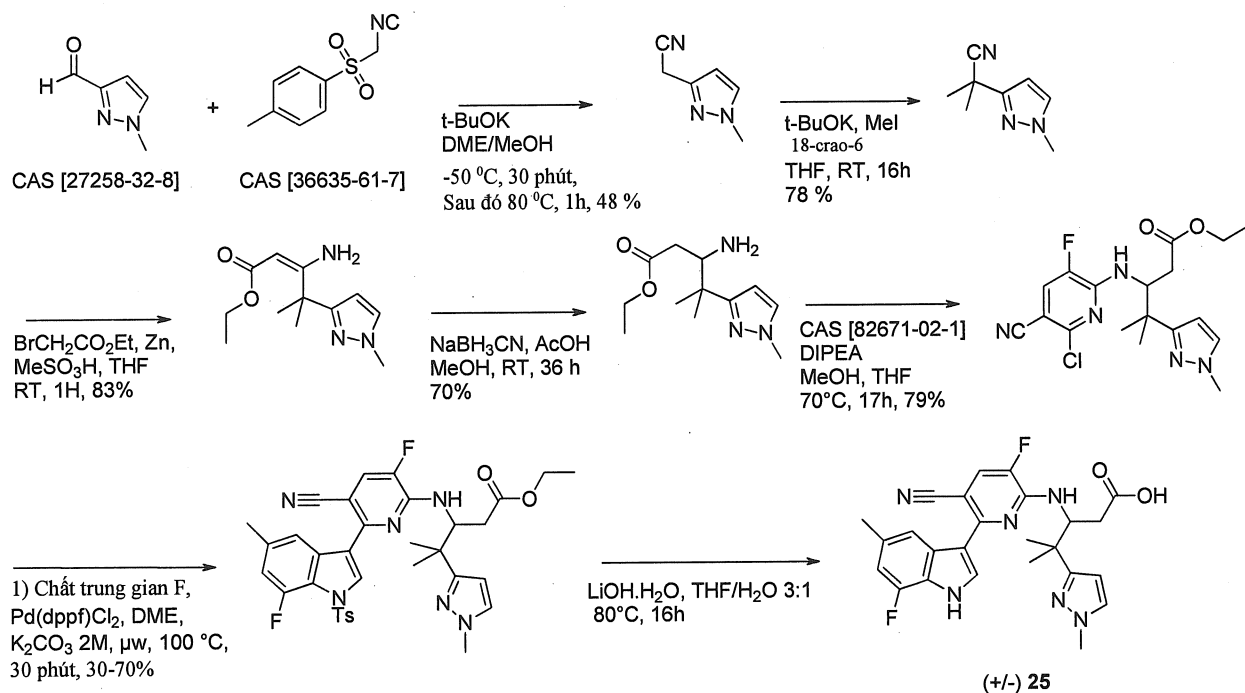
lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Et₂O được thêm vào phần cặn, chất rắn được lọc và được xử lý bằng EtOAc và NaHCO₃. Lớp hữu cơ được rửa với NaHCO₃ (hai lần), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Axeton được thêm vào phần cặn và dung môi hòa tan được cho bay hơi *trong chân không*, sau đó được làm khô trong chân không cao (36 h ở 50 °C) để thu được 82 mg của **23** là chất rắn màu trắng nhạt (69%).

Điều chế **24**



Bước 1. Hỗn hợp của 2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flo-6-(((*cis*)-3-(pyrrolidin-1-carboxamido)xyclohexyl)amino)nicotinamit (71 mg, 0,108 mmol) trong DMFDMA (2,8 mL) được khuấy ở 105 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô. Vật liệu thô được pha loãng trong AcOH (2,8 mL) và hydrazin monohydrat (37 µL, 0,759 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp được làm nóng ở 100 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ DCM/MeOH/aq NH₃ 100/0/0 đến 95/5/0,5) để thu được 41 mg của *N*-(((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit là chất rắn màu trắng (56%).

Bước 2. Trong ống được bịt kín, KOH (13 mg; 236 µmol) được thêm vào hỗn hợp của *N*-(((*cis*)-3-((6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (16 mg, 23,6 µmol) trong EtOH (1 mL) ở rt. Hỗn hợp được khuấy ở rt trong 5 h. Nước, nước muối, NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa) và EtOAc được thêm vào hỗn hợp phản ứng, lớp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ DCM/MeOH/aq NH₃ 100/0/0 đến 95/5/0,5) để thu được 7 mg of **24** (57%).

Tổng hợp 25Điều chế 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril

Dung dịch của tosylmetyl isoxyanit (17,8 g, 91,2 mmol) trong DME (110 mL) dưới N₂ được thêm vào huyền phù của *t*-BuOK (19,5 g, 174 mmol) trong MeOH (110 mL) từng giọt ở -50 °C. Dung dịch của 1-metyl-1H-pyrazol-3-carboxaldehyt (9,57 g, 86,9 mmol) trong DME (110 mL) được thêm vào từng giọt và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -50 °C trong 30 phút. Sau đó MeOH (110 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được làm nóng đến 80 °C trong 1 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt và dung môi hòa tan được cho bay hơi. Nước và AcOH (khoảng 10 mL) được thêm vào đến khi pH = 5-6. CH₂Cl₂ được thêm vào và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa với nước, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Bước tinh chế được thực hiện bằng sắc ký silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 80/20 đến 40/60) để thu được 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)axetonitril dầu không màu.

Điều chế 2-metyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanenitril

t-BuOK (14,5 g, 130 mmol) được thêm từng phần vào dung dịch của 2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl) 18-crao-6 (6,28 g, 51,8 mmol) trong THF (200 mL) ở 0 °C. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 15 phút trước khi thêm từ từ CH₃I (9,7 mL, 156 mmol). Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 15 phút, sau đó ở rt trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với chứa nước NH₄Cl và được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước muối, được làm khô bằng

MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi trong chân không. Bước tinh chế được thực hiện bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 80/20 đến 0/100) để thu được 2-metyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanenitril là dầu không màu, 6 g, 78%.

Điều chế 3-amino-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pent-2-enoat

Huyền phù của kẽm hoạt hóa (10,5 g, 161 mmol) và axit metansulfonic (800 μ L, 12,3 mmol) trong THF (65 mL) được làm nóng ở bước hồi lưu trong 15 phút sau đó 2-metyl-2-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)propanenitril (4,8 g, 32,2 mmol) trong THF (15 mL) được thêm vào. Sau đó etylbromaxetat (10,7 mL, 96,7 mmol) trong THF (50 mL) được thêm vào từng giọt trong 45 phút. Hỗn hợp được khuấy ở bước hồi lưu trong 1 h sau đó được làm lạnh đến rt sau đó được xử lý với NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa) được lọc qua băng xelit và được rửa với EtOAc. Các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Bước tinh chế được thực hiện bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 80/20 đến 50/50) để thu được etyl 3-amino-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pent-2-enoat là dầu không màu.

Điều chế 3-amino-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pentanoat

Natri xyanoborohydrit (1,86 g, 29,6 mmol) được thêm vào dung dịch của etyl 3-amino-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pent-2-enoat (2,94 g, 12,4 mmol) trong metanol (80 mL) và axit axetic (15 mL). Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 56 h. Hỗn hợp được làm dừng bằng cách thêm nước và dung môi hòa tan được cô đặc *trong chân không*. Hỗn hợp thu được được bazơ hóa bằng cách thêm dung dịch của NaOH (1N) đến khi pH=10-14, sau đó được chiết xuất với CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Bước tinh chế được thực hiện bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ CH₂Cl₂/MeOH: 100/0 đến 90/10) để thu được etyl 3-amino-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pentanoat là dầu không màu 2,09 g, 70%.

Điều chế 3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pentanoat

Dung dịch của 2,6-diclo-5-flo-3-pyridincarbonitril (0,33 g, 1,74 mmol), etyl 3-amino-4-metyl-4-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)pentanoat (0,5 g, 2,09 mmol), N,N-diisopropyletylamin (1,8 mL, 10,45 mmol) trong MeOH (5 mL) và THF (5 mL) được khuấy và được làm nóng ở 70°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô đặc dưới áp suất giảm, phần cặn được lấy trong nước, được chiết xuất hai lần với EtOAc. Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước, được làm khô bằng

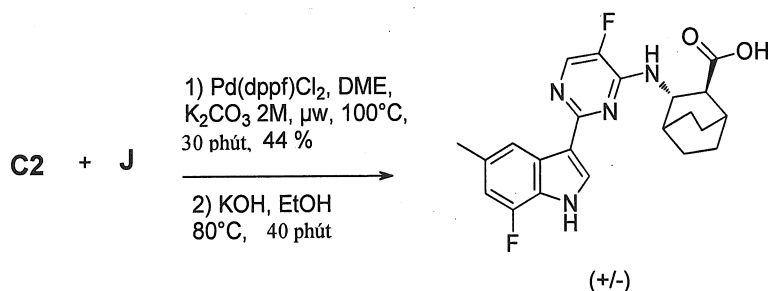
MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (heptan/EtOAc từ 85/15 đến 70/30). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được ethyl 3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoat như dầu không màu, 0,544 g, 79%.

Điều chế ethyl 3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)-amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoat

Dung dịch của **F** (0,79 g, 1,01 mmol), ethyl 3-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoat (0,21 g, 0,56 mmol) và K₂CO₃ (1,12 mL, 2,23 mmol) trong DME (12 mL) được lọc với khí N₂ trong 5 phút và sau đó Pd(dppf)Cl₂ (0,046 g, 0,056 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy và được làm nóng ở 100 °C trong lò vi sóng trong 30 phút. Hỗn hợp được rót vào nước và CH₂Cl₂, lớp hữu cơ được tách riêng với hỗn hợp cát kỵ nước và được cho bay hơi đến khi khô. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (CH₂Cl₂/MeOH từ 100/0 đến 98/2). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được ethyl 3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoat là dầu không màu, 0,363 g, 55%.

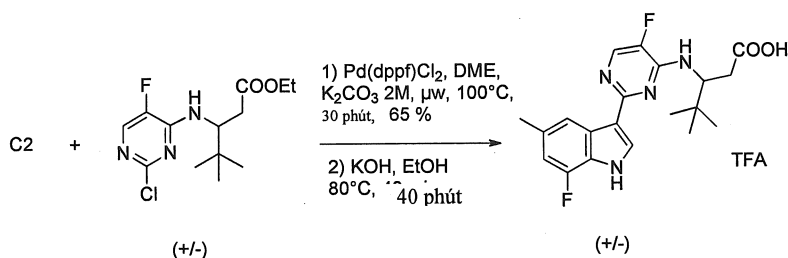
Điều chế 3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoic axit (**25**)

LiOH.H₂O (0,12 g, 2,75 mmol) được thêm vào dung dịch của ethyl 3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoat (0,363 g, 0,55 mmol) trong hỗn hợp của THF/Nước (3/1, 12 mL). Dung dịch thu được được khuấy và được làm nóng ở 60 °C trong 24 giờ. LiOH.H₂O (0,12 g, 2,75 mmol) được thêm vào và dung dịch thu được được làm nóng đến 60 °C trong 18 giờ. Dung dịch được làm lạnh đến nhiệt độ phòng. Nước được thêm vào, lớp nước được axit hóa đến khi pH=2 với 3*N* chứa nước HCl. Lớp hữu cơ được chiết xuất với EtOAc, được tách riêng, được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Bước tinh chế được thực hiện bằng sắc ký silic điều chế (pha di động: 96% CH₂Cl₂, 4% MeOH). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được **25**, 0,012 g, 4,6%.

Tổng hợp 164

Dung dịch của **C2** (1,13 g, 1,58 mmol), **J** (0,41 g, 1,32 mmol) và K_2CO_3 (2 M chứa nước, 2,63 mL, 5,26 mmol) trong DME (14 mL) được lọc với dòng chảy N_2 trong 5 phút và sau đó diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II): phức hợp với CH_2Cl_2 (0,11 g, 0,13 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy và được làm nóng ở $100^\circ C$ trong lò vi sóng. Hỗn hợp được rót vào nước và CH_2Cl_2 , lớp hữu cơ được tách riêng bằng hỗn hợp cát kỵ nước và được cho bay hơi đến khi khô. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (heptan/EtOAc 70/30). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được 0,412 g, 51%.

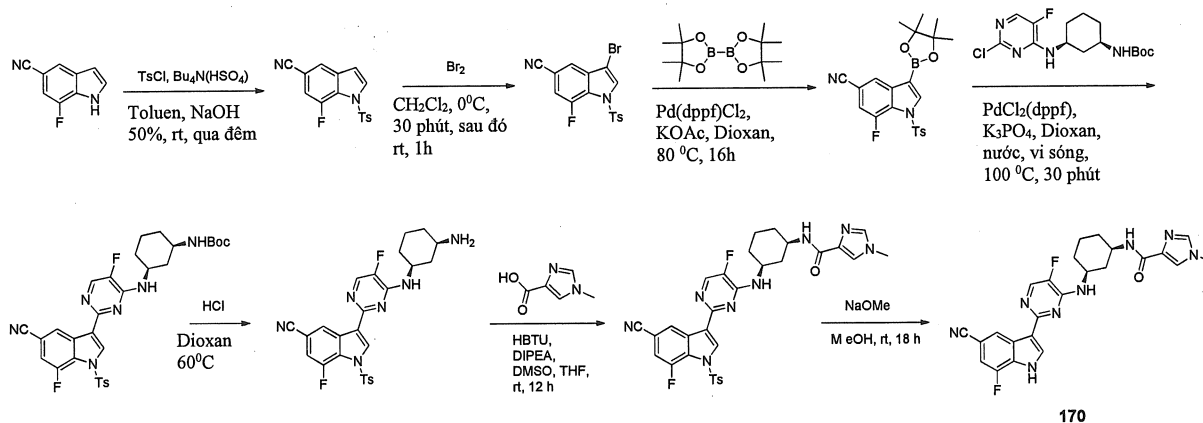
Dung dịch của (*trans*)-metyl 3-((5-flu-2-(7-flu-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,2]octan-2-carboxylat (0,34 g, 0,59 mmol) và kali hydroxit (0,33 g, 5,89 mmol) trong EtOH (8,5 mL) được khuấy ở $80^\circ C$ trong 40 phút. Dung môi hòa tan được cho bay hơi dưới áp suất giảm. H_2O và sau đó HCl (3N chứa nước, 1,96 mL, 5,89 mmol) được thêm vào. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. CH_2Cl_2 được thêm vào, và lớp hữu cơ được tách riêng bằng hỗn hợp cát kỵ nước, phần kết tủa được phân lập, được rửa với axeton và được làm khô trong chân không ở $50^\circ C$ trong 16 giờ. Bước tinh chế được thực hiện bằng pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5 μm 30 x 150mm, pha di động: gradien từ 65% nước (chứa 0,05% TFA), 35% ACN đến 25% nước (chứa 0,05% TFA), 75% ACN. Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được 0,083 g. Phần thô được kết tinh từ DIPE, được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở $60^\circ C$ thu được bột màu trắng **164**, là muối TFA. Sự phân tách đối xứng bằng SFC đối xứng (pha cố định: Chiralpak AD-H 5 μm 250 x 30 mm, pha di động: 60% CO_2 , 40% isopropanol(0,3% isopropylamin)). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được hai các phân đoạn. EtOAc được thêm vào, lớp hữu cơ được rửa với $KHSO_4$ (chứa nước 10% x 2), được làm khô bằng $MgSO_4$, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được cô đặc đến khi khô. Phần thô chất rắn được đông khô với axetonitril/nước 2/8 qua đêm thu được màu trắng bột, **165** và **166**.

Tổng hợp 167

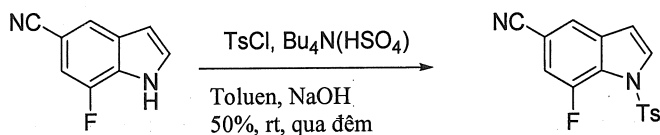
Bước 1. Dung dịch của **C2** (1,23 g, 1,58 mmol), ethyl 3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat (0,4 g, 1,31 mmol) và K_2CO_3 (2 M chứa nước, 2,63 mL, 5,26 mmol) trong DME (14 mL) được lọc với khí N_2 trong 5 phút, sau đó diclo[1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]paladi(II), phức hợp với CH_2Cl_2 (0,11 g, 0,13 mmol) được thêm vào. Hỗn hợp thu được được khuấy và được làm nóng ở 100°C trong lò vi sóng. Hỗn hợp được rót vào nước và CH_2Cl_2 , lớp hữu cơ được tách riêng với hỗn hợp cát ký nước và được cho bay hơi đến khi khô. Bước tinh chế được tiến hành bằng sắc ký nhanh trên silic gel (heptan/ EtOAc từ 95/5 đến 80/20). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi để thu được ethyl 3-((5-flo-2-(7-flo-5-metyl-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)pyrimidin-4-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat 0,485 g, 65%.

Bước 2. Sản phẩm của bước 1 được thêm kali hydroxit (0,47 g, 8,32 mmol) trong EtOH (12 mL) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 40 phút. Dung môi hòa tan được cho bay hơi dưới áp suất giảm. H_2O và sau đó HCl 3N (2,77 mL, 8,32 mmol) được thêm vào. Dung dịch được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 5 phút. Phần kết tủa được lọc bỏ, được rửa với H_2O (2 mL) và được làm khô trong chân không ở 50°C trong 16 giờ. Bước tinh chế được thực hiện bằng sắc ký pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5 μm 30 x 150mm, pha di động: gradient từ 65% nước (chứa 0,05% TFA), 35% ACN đến 25% nước (chứa 0,05% TFA), 75% ACN). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được 0,078 g. Phần cặn được kết tinh từ DIPE, được phân lập bằng cách lọc và được làm khô trong chân không ở 60°C thu được **167** là bột màu trắng, 0,060 g, 18%. Sự phân tách bằng SFC đối xứng (pha cố định: Chiralcel OJ-H 5 μm 250 x 20 mm, pha di động: 90% CO_2 , 10% CH_3OH (0,3% iPrNH_2)). Các phân đoạn được rửa với KHSO_4 10%, được chiết xuất với EtOAc, được làm khô (MgSO_4), chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, dung môi hòa tan được cho bay hơi đến khi khô, chất rắn được làm khô lạnh bằng $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (80/20) để thu được 0,062 g của **168**, và 0,058g của **169**, 13%, m.p.= gồm 144°C , OR= $-34,61^\circ$ (589 nm, c 0,27 w/v %, DMF, 20°C).

Tổng hợp *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (170).

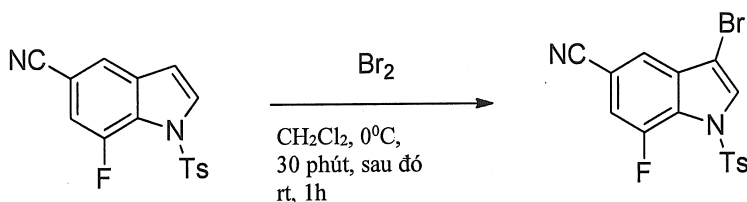


Bước 1. Tổng hợp 7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril.



7-Flo-1*H*-indol-5-carbonitril (300 mg, 1,87 mmol) được thêm toluen (3 mL) trong khí nitơ. Tetrabutylamoni hydro sulphat (63,5 mg, 0,18 mmol) được thêm vào sau đó là NaOH (50% chứa nước, 2 mL) và hỗn hợp được khuấy mạnh. Sau đó, dung dịch của *p*-toluensulfonyl clorua (535 mg, 2,81 mmol) trong toluen (3 mL) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết xuất với EtOAc. Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô và được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột silic chảy nhanh để thu được 7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (360 mg, 1,14 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 315,0; Rt: 1,02 phút, phương pháp E. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2,40 (s, 3H), 6,74 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,69 (br s, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H).

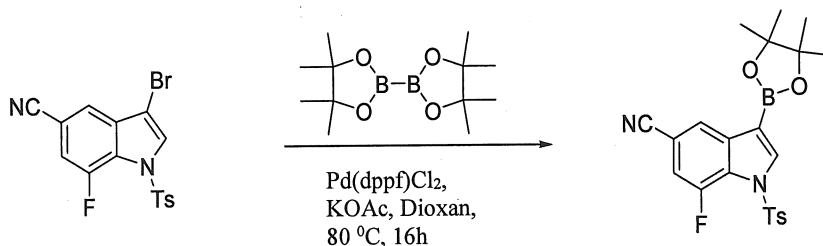
Bước 2. Tổng hợp 3-brom-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril



Bromin (0,05 mL, 0,99 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch của 7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (260 mg, 0,82 mmol) trong CH₂Cl₂ (3 mL) được

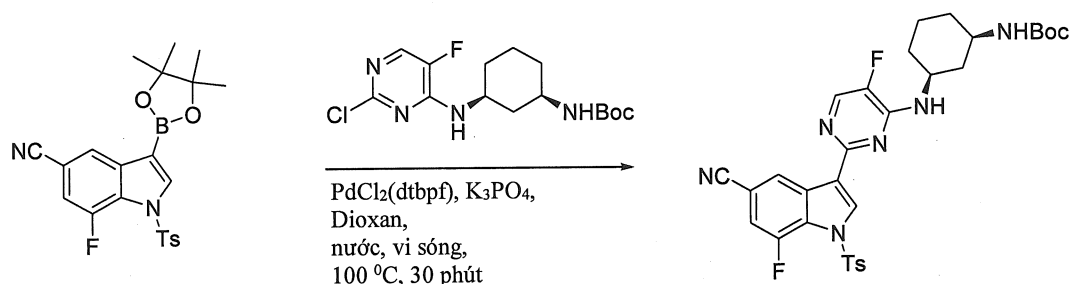
khuấy ở 0 °C trong 30 phút và sau đó ở nhiệt độ phòng trong giờ nữa. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước và được xử lý với dung dịch 5% natri bisulfit và được chiết xuất với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được 3-brom-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (300 mg, 0,76 mmol). LC-MS ES⁺ m/z = 392,9; Rt: 1,15 phút, phương pháp E.

Bước 3. Tổng hợp 7-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril.



1,4-Dioxan (5 mL) được loại bỏ khí trong 10 phút và sau đó 3-brom-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (400 mg, 1,01 mmol), bis(pinacolato)diboron (774,9 mg, 3,05 mmol), [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) (74,4 mg, 0,10 mmol) và kali axetat (449,2 mg, 4,57 mmol) với khí trơ và hỗn hợp được khuấy ở 80 °C trong 16 h. Hỗn hợp được lọc qua bảng Xelit và được rửa thêm với EtOAc. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel để thu được 7-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (300 mg, 0,68 mmol). LC-MS ES⁺ m/z = 441,1; Rt: 1,32 phút, phương pháp E.

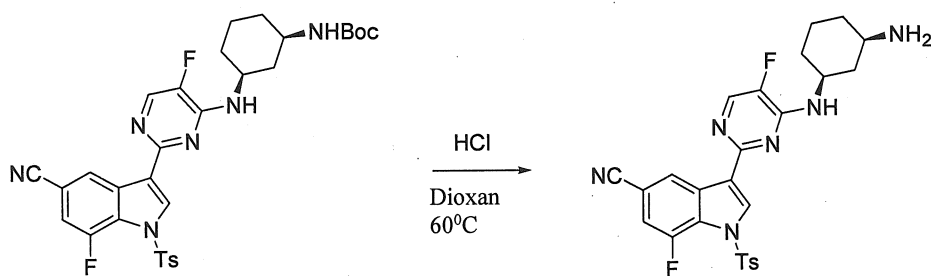
Bước 4. Tổng hợp *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbammat



Hỗn hợp của 7-flo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (300 mg, 0,68 mmol), *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbammat (234 mg, 0,68 mmol), [1,1'-bis(*tert*-butylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) (44,4 mg, 0,068 mmol) và trikali phosphat (434 mg, 2,04 mmol) trong nước (0,2 mL) và dioxan (2 mL) được lọc với nitor và được làm nóng đến 100 °C trong 30 phút bằng chiếu xạ vi sóng. Hỗn hợp

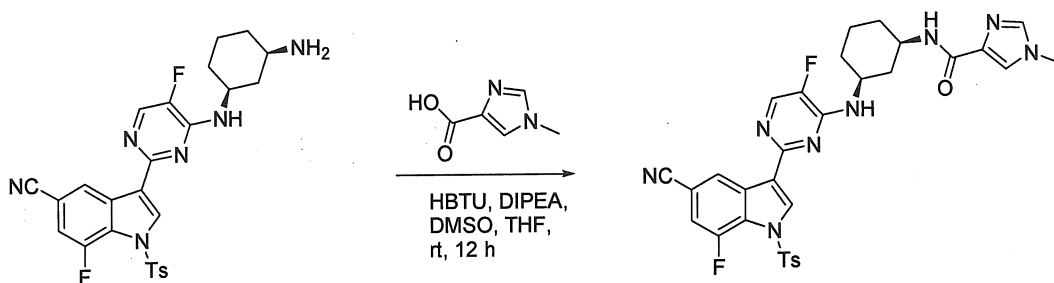
phản ứng được lọc qua băng Xelit và dung môi hòa tan được cho bay hơi. Phần cặn được hòa tan trong DCM và được rửa với nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel để thu được *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamát (200 mg, 0,32 mmol). LC-MS ES^+ m/z = 623,2; Rt: 1,34 phút, phương pháp E.

Bước 5. Tổng hợp 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-aminoxyclohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril.



HCl 4M trong dioxan (1,2 mL, 4,8 mmol) được thêm từ từ vào dung dịch của *tert*-butyl ((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamát (300 mg, 0,48 mmol) được hòa tan trong dioxan (1,2 mL). Dung dịch thu được được khuấy ở 60 °C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được làm dừng với dung dịch bão hòa NaHCO_3 và được chiết xuất với DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được cho bay hơi đến khi khô để thu được 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-aminoxyclohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (200 mg, 0,38 mmol). LC-MS ES^+ m/z = 523,2; Rt: 0,83 phút, phương pháp E.

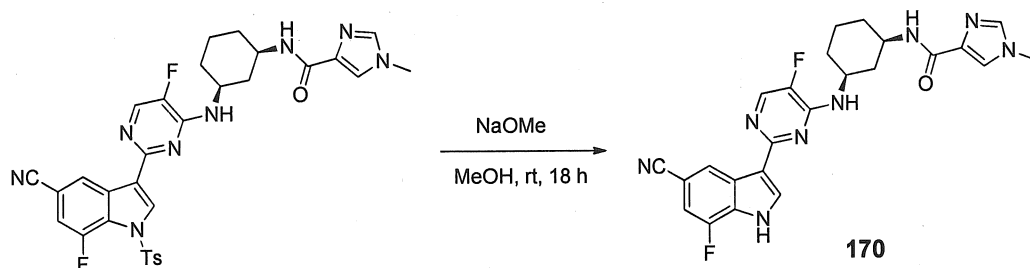
Bước 6. Tổng hợp N-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit.



HBTU (522 mg, 1,38 mmol) được thêm vào dung dịch của 1-metyl-1*H*-imidazol-4-axit carboxylic (50,7 mg, 0,40 mmol) trong THF (2,5 mL) ở nhiệt độ phòng trong 5 phút với khí trơ. Sau đó, dung dịch của 3-(4-(((1*S**,3*R**)-3-aminoxyclohexyl)amino)-5-flopyrimidin-2-yl)-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-5-carbonitril (200 mg, 0,38 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,24 mL, 1,38 mmol) trong

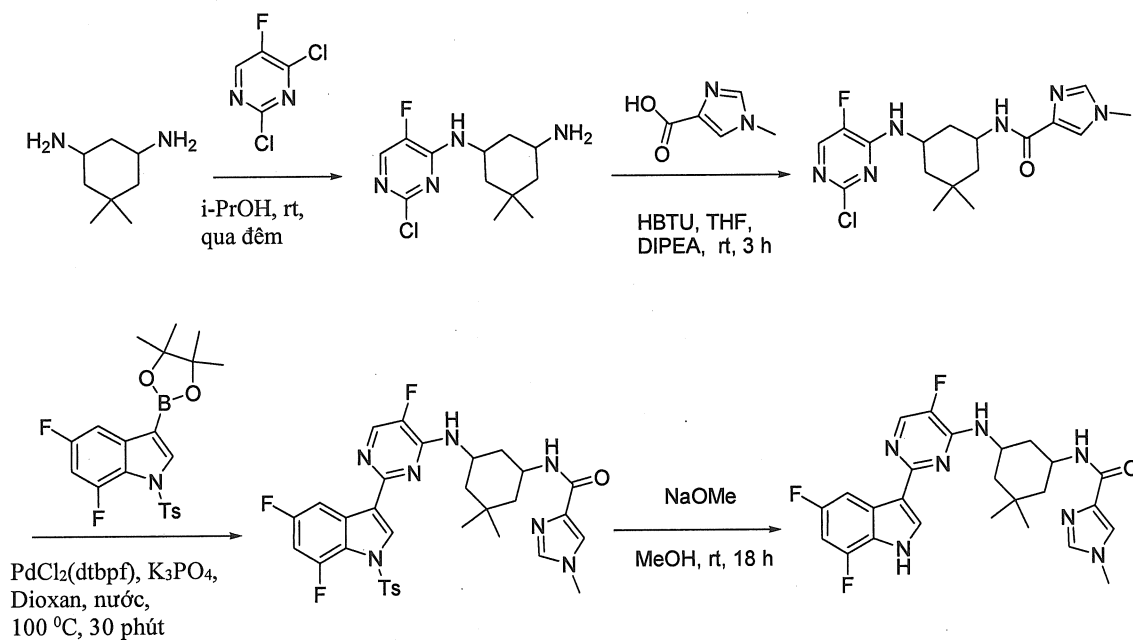
DMSO (0,5 mL) được thêm vào và khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết xuất với DCM. Lớp hữu cơ được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột được rửa giải với heptan-EtOAc để thu được *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (150 mg, 0,23 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 631,2; Rt: 1,09 phút, phương pháp E.

Bước 7. Tổng hợp *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (170).

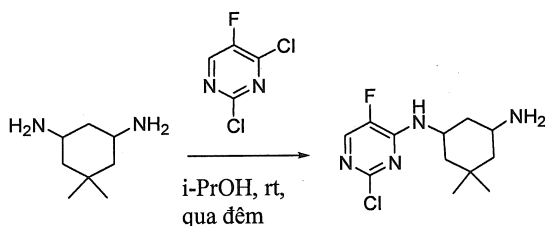


Natri metoxit (0,54 mL của dung dịch 25% w/v, 2,38 mmol) được thêm vào huyền phù của *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (150 mg, 0,24 mmol) trong MeOH (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5-xyano-7-flo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (170) (80 mg, 0,16 mmol).

Tổng hợp *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetyl-xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (202)

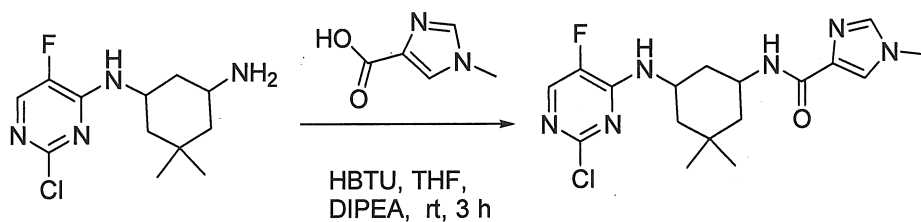


Bước 1. Tổng hợp N^1 -(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5,5-dimetylxclohexan-1,3-diamin.



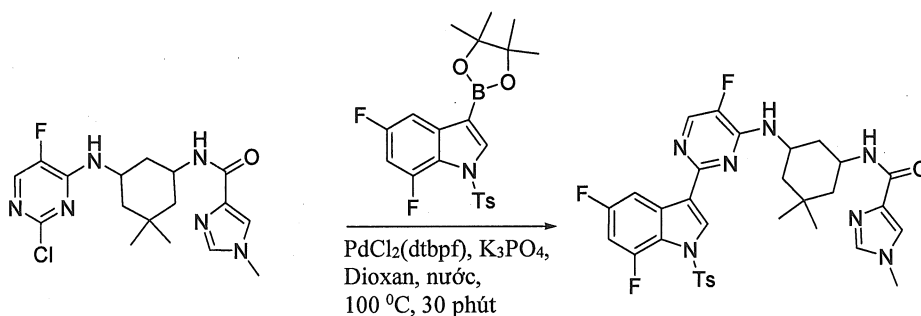
2,4-diclo-5-flopyrimidin (586 mg, 3,51 mmol) được thêm vào dung dịch của 5,5 dimetylxclohexan-1,3-diamin (500 mg, 3,51 mmol) trong isopropanol (10 mL) và dung dịch thu được được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô và phần cặn được hòa tan trong CH_2Cl_2 và được rửa với nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 và được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được N^1 -(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5,5-dimetylxclohexan-1,3-diamin (250 mg, 0,92 mmol). LC-MS ES^+ $m/z = 273,0$; Rt: 1,75 phút, phương pháp D.

Bước 2. Tổng hợp N -(5-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-carboxamit.



HBTU (428 mg, 1,13 mmol) được thêm vào dung dịch của 1-metyl-1*H*-imidazol-4-axit carboxylic (258 mg, 2,05 mmol) trong THF (1 mL) ở nhiệt độ phòng trong 5 phút với khí trơ. Sau đó, dung dịch của *N*¹-(2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)-5,5-dimetylxclohexan-1,3-diamin (280 mg, 1,03 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,45 mL, 2,57 mmol) trong THF (1 mL) được thêm vào và bước khuấy được tiếp tục ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với nước và được chiết xuất với CH₂Cl₂. Các lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô bằng MgSO₄ và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel được rửa giải với CH₂Cl₂-CH₃OH để thu được *N*-(5-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (350 mg, 0,92 mmol). LC-MS ES⁺ *m/z* = 381,1; Rt: 0,630 và 0,65 phút, phương pháp E.

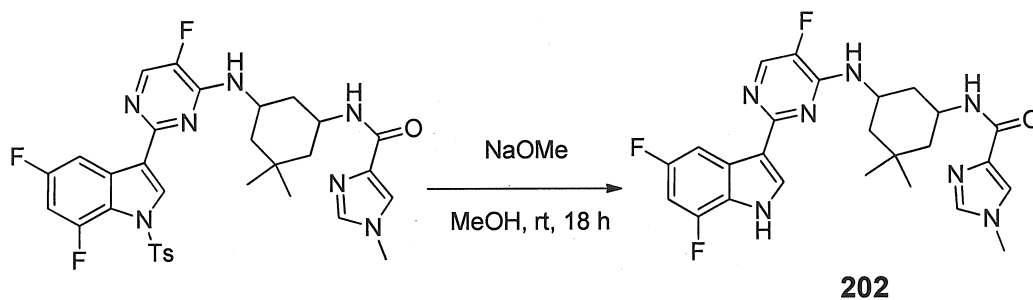
Bước 3. Tổng hợp hỗn hợp *cis/trans* của *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit.



5,7-diflo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol (300 mg, 0,69 mmol), *N*-(5-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (316 mg, 0,83 mmol), trikali phosphat (440 mg, 2,08 mmol) và [1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)feroxen]diclopalađi(II) (45 mg, 0,07 mmol) được thêm vào hỗn hợp được loại bỏ khí của dioxan (4 mL) và nước (1 mL) với khí trơ. Hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua băng Xelit, được rửa với EtOAc và dung môi hòa tan được cho bay hơi đến khi khô để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký cột trên silic gel để thu được *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-

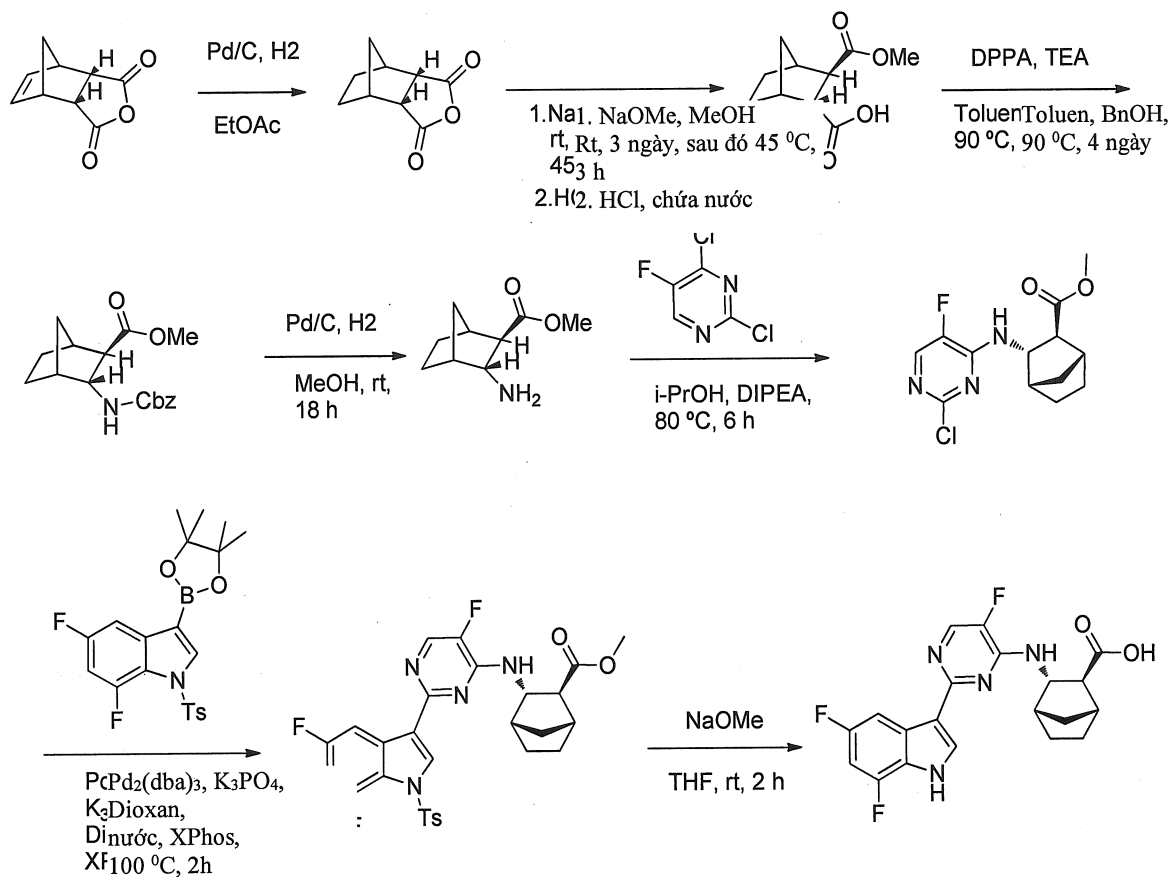
metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (250 mg, 0,38 mmol). LC-MS ES⁺ m/z = 652,2; Rt: 1,24 phút, phương pháp E.

Bước 4. Tổng hợp hỗn hợp *cis/trans* của *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (**202**).

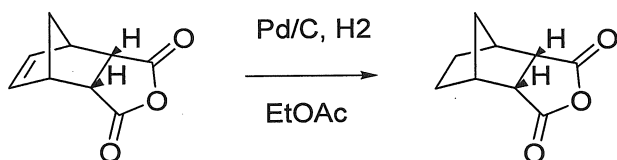


Natri metoxit (0,87 mL của dung dịch 25% w/v, 3,84 mmol) được thêm vào huyền phù của hỗn hợp *cis/trans* của *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (250 mg, 0,38 mmol) trong MeOH (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 18 giờ. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được hỗn hợp *cis/trans* của *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (**202**) (100 mg, 0,19 mmol).

Tổng hợp (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic.

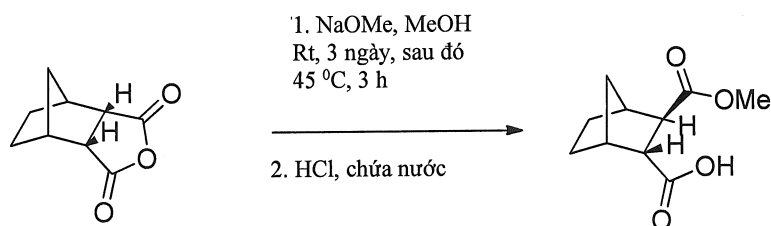


Bước 1. Tổng hợp bixyclo[2,2,1]heptan-2,3-*endo*-dicarboxylic anhydrit.



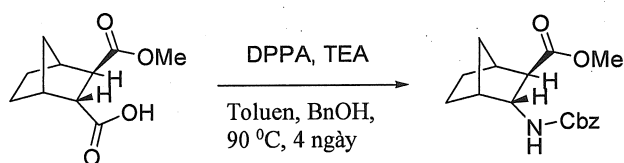
Hợp chất bixyclo[2,2,1]heptan-2,3-*endo*-dicarboxylic anhydrit được điều chế theo quy trình được mô tả trong Birney, David et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (18), 5091-5099.

Bước 2. Tổng hợp (+/-)-(2-endo, 3-exo)-3-(metoxycarbonyl)bicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic.



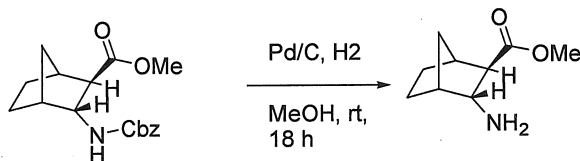
Bixyclo[2,2,1]heptan-2,3-*endo*-dicarboxylic anhydrit (2,79 g, 16,83 mmol) được thêm vào dung dịch của NaOMe trong MeOH (30,8 mL of 25% w/w, 134,70 mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 ngày và sau đó ở 45 °C trong 3 h. Dung môi hòa tan được loại bỏ một phần và phần cặn được thêm vào dung dịch của HCl (14,0 mL của 37% w/w, 168,37 mmol) trong nước (60 mL) được làm lạnh trong bể đá. Phần kết tủa được lọc, được rửa với nước và được làm khô *trong chân không* để thu được (+/-)-(2-*endo*, 3-*exo*)-3-(metoxycarbonyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic (1,50 g, 7,56 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,24-1,68 (m, 6H), 2,58 (m, 1H), 2,68 (br. s, 1H), 2,78 (d, J= 5,2 Hz, 1H), 3,26 (s, 1H), 3,68 (s, 3H).

Bước 3. Tổng hợp (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-(benzyloxycarbonylamino)-bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este.



Diphenylphosphoryl azit (1,73 mL, 8,04 mmol) được thêm vào dung dịch của (+/-)-(2-*endo*, 3-*exo*)-3-(metoxycarbonyl)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic (1,45 g, 7,31 mmol) và triethylamin (1,02 mL, 7,31 mmol) trong toluen (15 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 90°C trong 2 giờ. Sau đó, rượu benzylic (0,75 mL, 7,31 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 90 °C trong 4 ngày. Hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ phòng, được pha loãng với EtOAc và được rửa với NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa). Lớp hữu cơ được tách riêng, được làm khô và được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế được rửa giải với heptan-EtOAc (100:0 đến 80:20) để thu được (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-(benzyloxycarbonylamino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (1,78 g, 5,86 mmol). LC-MS ES⁺ m/z = 304,1; Rt: 0,87 phút, phương pháp E.

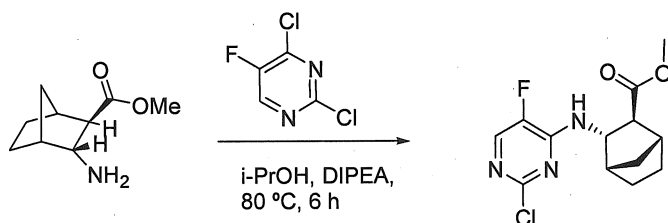
Bước 4. Tổng hợp (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-aminobixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este.



Pd/C 10% (248 mg) được thêm vào dung dịch của (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-(benzyloxycarbonylamino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (1,77 g, 5,83 mmol) trong MeOH (20 mL) và huyền phù được khuấy ở nhiệt độ phòng

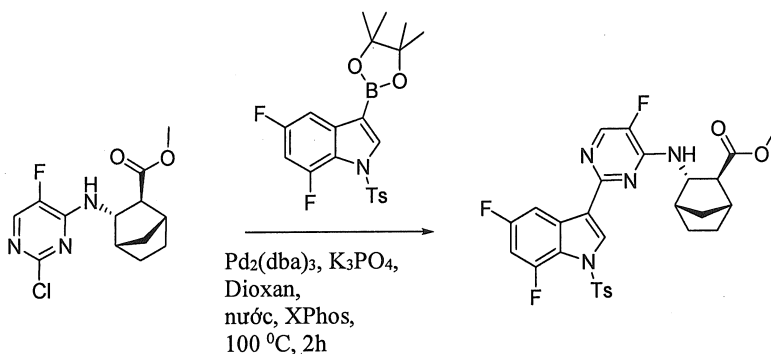
dưới khí hydro (5 bar) ở 25 °C trong 24 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua băng Xelit và dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-aminobicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (920 mg, 5,43 mmol) mà được sử dụng mà không tinh chế thêm. LC-MS ES⁺ *m/z* = 170,1; Rt: 0,13 phút, phương pháp E

Bước 5. Tổng hợp (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-bicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este.



Hỗn hợp của (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-aminobicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (861 mg, 5,08 mmol), 2,4-diclo-5-flopyrimidin (1,02 g, 6,10 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (1,77 mL, 10,17 mmol) trong rượu isopropylic (15 mL) được khuấy ở 80 °C trong 6 giờ. Hỗn hợp được pha loãng trong EtOAc và được rửa với nước và nước muối. Lỏng hữu cơ được làm khô với MgSO₄ và được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng cột sắc ký nhanh được rửa giải với heptan-EtOAc (100:0 đến 80:20) để thu được (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (739 mg, 2,46 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ ppm 1,31-1,42 (m, 2H), 1,50-1,62 (m, 2H), 1,64-1,77 (m, 1H), 1,91 (d, *J*= 10,4 Hz, 1H), 2,02 (d, *J*= 3,4 Hz, 1H), 2,50 (m, 1H), 2,63 (br. s, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,44 (q, *J*= 4,8 Hz, 1H), 5,34 (tín hiệu br., 1H), 7,87 (d, *J*= 2,7 Hz, 1H).

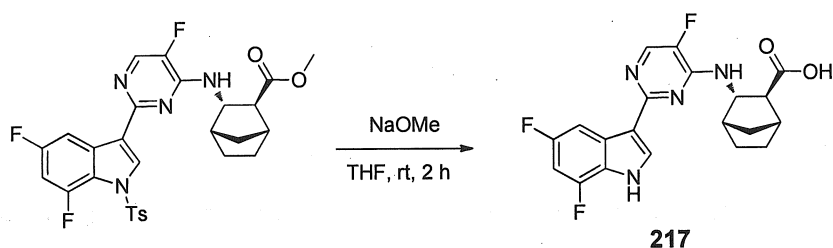
Bước 6. Tổng hợp (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este.



Hỗn hợp của 5,7-diflo-3-(4,4,5,5-tetrametyl-[1,3,2]dioxaborolan-2-yl)-1-tosyl-1*H*-indol (100 mg, 0,23 mmol) và (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-clo-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bicyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (76 mg,

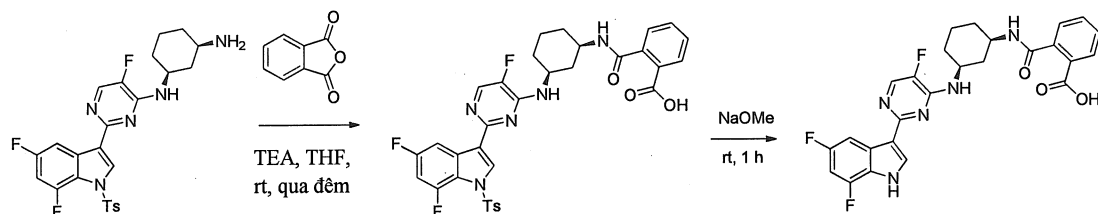
0,25 mmol) trong dioxan (4 mL) và nước (1 mL) được lọc với nitor ở nhiệt độ phòng trong 10 phút. Sau đó, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11 mg, 0,012 mmol), trikali phosphat (147 mg, 0,69 mmol) và XPhos (11 mg, 0,023 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 100 °C trong 2 giờ. Hỗn hợp được lọc qua băng Xelit và được rửa với EtOAc. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô được tinh chế bằng cột sắc ký nhanh trên silic gel được rửa giải với heptan-EtOAc (100:0 đến 65:35) để thu được (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (54 mg, 0,095 mmol). LC-MS ES^+ m/z = 571,2; Rt: 1,42 phút, phương pháp E.

Bước 7. Tổng hợp (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic (217).

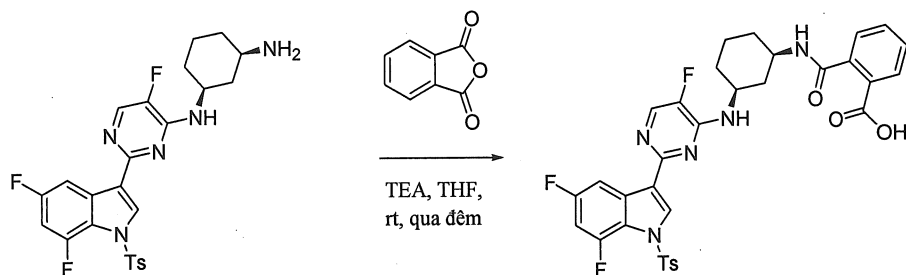


NaOCH_3 (3 mL, 25% w/w trong CH_3OH , 13,12 mmol) được thêm vào dung dịch của (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic metyl este (326 mg, 0,57 mmol) trong THF (3 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ với khí trơ. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và phần thô được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được (+/-)-(2-*exo*, 3-*endo*)-3-((2-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)bixyclo[2,2,1]heptan-2-axit carboxylic (217) (105 mg, 0,26 mmol).

Tổng hợp axit 2-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)benzoic.

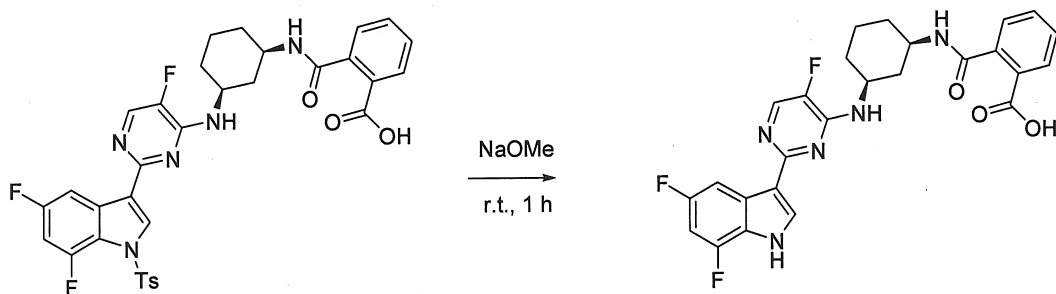


Bước 1. Tổng hợp axit 2-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)benzoic.



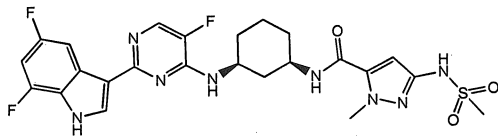
Anhydrit phtalic (15 mg, 0,097 mmol) được thêm vào dung dịch của (1*S**,3*R**)-*N*¹-(2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)xyclohexan-1,3-diamin (50 mg, 0,097 mmol), trietylamin (0,014 mL, 0,097 mmol) trong THF (4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô dưới áp suất giảm để thu được axit 2-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)benzoic (64 mg, 0,097). LC-MS ES⁺ *m/z* = 663,9; Rt: 1,67 phút, phương pháp G.

Bước 2. Tổng hợp axit 2-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)benzoic (224).



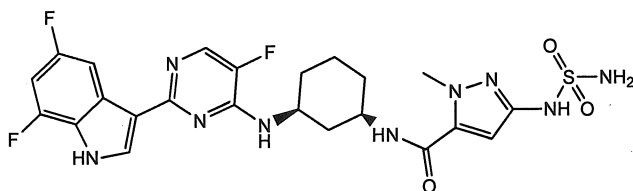
Natri metoxit (0,22 mL của dung dịch 25% w/v, 0,97 mmol) được thêm vào dung dịch của axit 2-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)benzoic (129 mg, 0,19 mmol) được hòa tan trong metanol (5 mL) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 h. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được phần thô mà được tinh chế bằng sắc ký pha ngược để thu được axit 2-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)benzoic (224) (58 mg, 0,11 mmol).

Điều chế *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xcyclohexyl)-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (226)



3-amino-*N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xcyclohexyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (350 mg, 0,548 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (0,472 mL, 2,74 mmol) được khuấy trong 1,2-dicloetan khan (6 mL) ở nhiệt độ phòng, sau đó MsCl (0,085 mL, 1,09 mmol) trong 1,2-dicloetan (1 mL) được thêm vào từng giọt. Hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 h, sau đó được phân chia giữa CH₂Cl₂ và nước. Các lớp hữu cơ được liên kết, được rửa với nước muối, được làm khô trên natri sulfat, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm. Chất rắn thu được được thêm tetrabutylamoni florua (1M THF, 10 mL) và hỗn hợp được làm nóng ở bước hồi lưu trong 4 h, sau đó được cô đặc dưới áp suất giảm và được hoàn nguyên trong CH₂Cl₂ (40 mL), được rửa với nước (4 x 25 mL), sau đó là nước muối (25 mL). Các lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi hòa tan của phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5μm, 30 x 250 mm, pha di động: 0,5% chứa nước NH₄Ac + 10% CH₃CN, MeOH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được làm giảm thể tích dưới áp suất giảm. Lớp nước được bazơ hóa với chứa nước NaHCO₃ và được chiết xuất với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô với MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được loại bỏ dưới áp suất giảm để thu được *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xcyclohexyl)-1-metyl-3-(metylsulfonamido)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (226).

Điều chế *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xcyclohexyl)-1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (227)

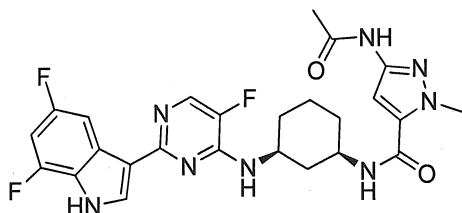


Bước 1. Dung dịch của 3-amino-*N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xcyclohexyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (350 mg, 0,548 mmol) và pyridin (40 μL, 0,49 mmol) trong 1,2-

dicloetan (3,5 mL) được thêm dung dịch của sulfamoyl clorua (89 μ L, 1,37 mmol) trong 1,2-dicloetan (0,5 mL). Phản ứng được làm nóng đến 60° trong một giờ. Sau khi làm lạnh, hỗn hợp phản ứng được cô đặc *trong chân không*, được pha loãng với EtOAc và được rửa với 1 M HCl và nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, được cô đặc *trong chân không*. Phần thô được sử dụng mà không tinh chế thêm trong bước tiếp theo.

Bước 2. Trong bình 100 mL, *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-3-(sulfamoylamino)-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (300 mg, 0,418 mmol) được khuấy trong 1,4-dioxan (9 mL) ở rt, trong khi thêm vào dung dịch của LiOH (200 mg, 8,36 mmol) trong nước (1 mL). Hỗn hợp nằm trong khoảng từ 80 đến 90°C trong khoảng 4 giờ. 1,4-dioxan được cho bay hơi và phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250 mm, pha di động: 0,25% chứa nước NH₄HCO₃, CH₃OH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô để thu được chất rắn, **227**.

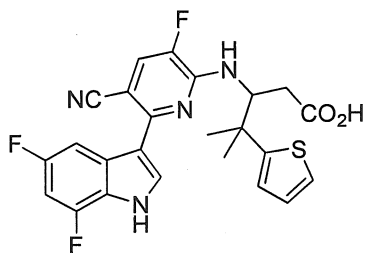
Điều chế 3-axetamido-*N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit(**228**)



Bước 1. Hỗn hợp của 3-amino-*N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1-*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit (350 mg, 0,548 mmol) trong Ac₂O (2 mL) được khuấy ở 40°C trong 2h. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm. Phần thô được sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo.

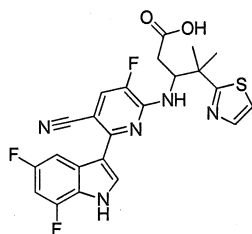
Bước 2. Loại bỏ bảo vệ của tosyl nhóm diễn ra theo phương pháp được sử dụng trong bước 2 để điều chế **227**. Phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 ODB- 5 μ m, 30 x 250 mm, pha di động: 0,5% chứa nước NH₄Ac + 10% CH₃CN, MeOH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được làm giảm thể tích dưới áp suất giảm. Lược lớp được bazơ hóa với NaHCO₃ chứa nước và được chiết xuất với EtOAc. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi hòa tan của phần lọc được cho bay hơi đến khi khô để thu được hợp chất ở tiêu đề, **228**, là chất rắn.

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(thiophen-2-yl)pentanoic (229)



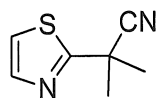
Hợp chất ở tiêu đề được điều chế sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế axit 3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoic (25) bắt đầu từ 2-metyl-2-(thiophen-2-yl)propanenitril.

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(thiazol-2-yl)pentanoic (242)



Hợp chất ở tiêu đề được điều chế sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(thiophen-2-yl)pentanoic (229) bắt đầu từ 2-metyl-2-(thiazol-2-yl)propanenitril.

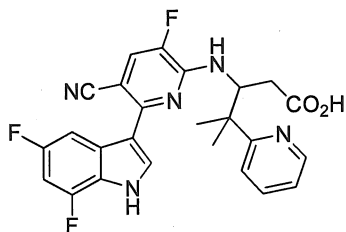
Điều chế 2-metyl-2-(thiazol-2-yl)propanenitril.



t-BuOK (4,74 g, 42,3 mmol) được thêm vào dung dịch của 2-(thiazol-2-yl)axetonitril (2,10 g, 16,9 mmol) trong THF (65 mL), ở 0 °C. 18-crao-6 (0,670 g, 2,50 mmol) được thêm vào hỗn hợp. Hỗn hợp được khuấy ở 0 °C trong 15 phút và iodometan (2,57 mL, 50,7 mmol) được thêm vào từng giọt ở 0 °C. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0 °C trong 15 phút sau đó ở rt qua đêm. NH₄Cl (chứa nước, bão hòa) được thêm vào. Hỗn hợp phản ứng được chiết xuất với etyl axetat (2 x 150 mL), được làm khô bằng Na₂SO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần cặn được tinh chế bằng

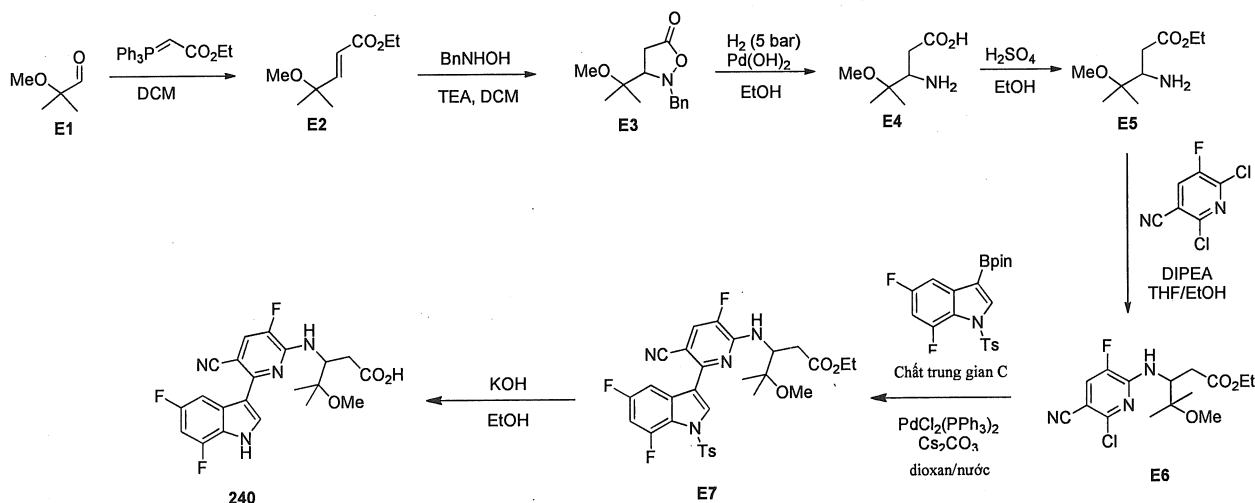
LC silic điều chế (pha di động: xyclohexan/EtOAc gradien: từ 90/10 đến 70/30) để thu được 1,64 g hợp chất ở tiêu đề là chất lỏng màu vàng (64%).

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(pyridin-2-yl)pentanoic (237)



Hợp chất ở tiêu đề được điều chế sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế axit 3-((5-xyano-3-flo-6-(7-flo-5-metyl-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)-4-metyl-4-(1-metyl-1*H*-pyrazol-3-yl)pentanoic (**25**) bắt đầu từ 2-metyl-2-(pyridin-2-yl)propanenitril.

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metoxy-4-metylpentanoic (240)



Điều chế chất trung gian E2

(Carbetoxymetylen)triphenylphosphoran (12 g, 34 mmol) được thêm trong một phần vào hỗn hợp của hợp chất **E1** (2,3 g, 22 mmol) trong DCM khô (144 mL) và được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradien pha di động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 80/20) để thu được 0,82 g của chất trung gian **E2** là dầu không màu (21%).

Điều chế chất trung gian E3

Et₃N (0,99 mL, 7,1 mmol) được thêm vào hỗn hợp của chất trung gian E2 (820 mg, 4,8 mmol) và *N*-benzylhydroxylamin hydroclorua (0,99 g, 6,2 mmol) trong DCM khô (30 mL) và được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 70/30) để thu được 0,64 g của E3 là dầu không màu (54%).

Điều chế chất trung gian E4

Dung dịch của chất trung gian E3 (640 mg, 2,6 mmol) trong EtOH (30 mL) được hydro hóa dưới 5 bar với B (721 mg; 0,52 mmol) là chất xúc tác trong 18 h. Hỗn hợp được pha loãng với MeOH và được lọc qua băng Xelit®. Dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* để thu được 457 mg của E4 là chất rắn màu xám (97%, độ tinh khiết 88%).

Điều chế chất trung gian E5

Được cô đặc H₂SO₄ (0,27 mL; 5,0 mmol) được thêm vào dung dịch của chất trung gian E4 (0,457 g; 2,50 mmol) trong EtOH (17 mL). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 70 °C trong 1h30. Hỗn hợp được cô đặc, được hoàn nguyên trong EtOAc và NaHCO₃ (chứa nước, bão hòa). Lớp nước được chiết xuất với DCM (3 lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không* để thu được 230 mg of E5 là dầu không màu (49%).

Điều chế chất trung gian E6

2,6-Diclo-3 xyno-5 flopyridin (0,23 g; 1,2 mmol), DIPEA (1,1 mL, 6,1 mmol), chất trung gian E5 (0,23 g, 1,2 mmol) trong THF (3,0 mL) và EtOH (3,0 mL) được làm nóng ở 90 °C trong 18 h trong ống được bịt kín. EtOAc được thêm vào và được rửa hai lần với nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không* và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/AcOEt 80/20 đến 70/30) để thu được 0,195 g của E6 là chất rắn màu trắng (47%).

Điều chế chất trung gian E7

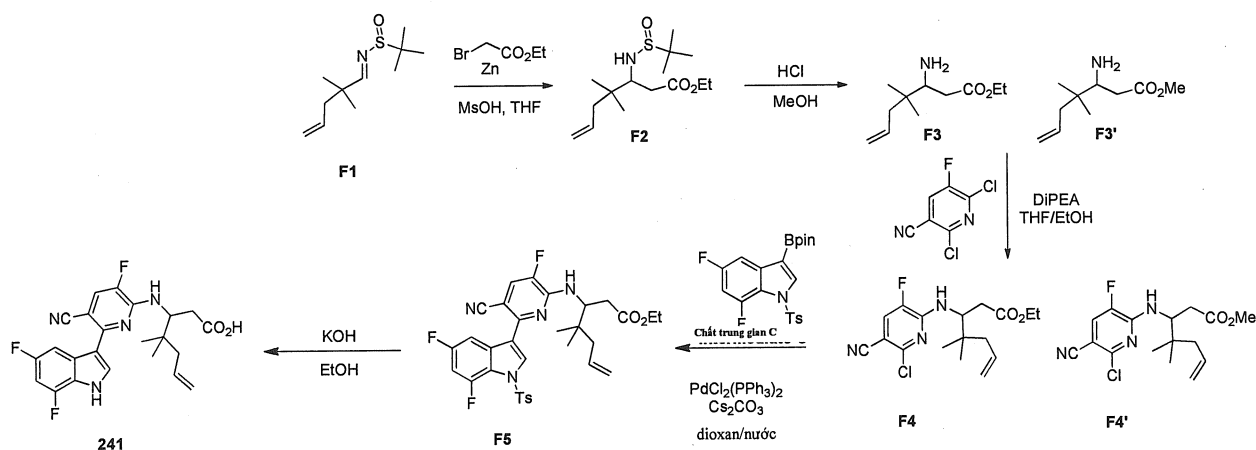
Dưới N₂, trong ống được bịt kín, hỗn hợp của C (144 mg; 0,33 mmol), E6 (95 mg; 0,28 mmol) và Cs₂CO₃ (0,32 g; 0,97 mmol) trong dioxan (2,4 mL) và nước cất (0,75 mL) được loại bỏ khí với N₂ trong 5 phút. PdCl₂(PPh₃)₂ (19 mg, 28 μmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được loại bỏ khí lần nữa với N₂ trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90 °C trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được làm

lạnh đến rt. DCM và nước muối được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết xuất với DCM. Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc bỏ, được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ Heptan/EtOAc 90/10 đến 70/30) để thu được 71 mg của **E7** là chất rắn màu trắng.

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metoxi-4-metylpentanoic (240)

Dung dịch của $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (24 mg, 0,58 mmol) trong nước cất (0,22 mL) được thêm vào hỗn hợp của chất trung gian E7 (71 mg, 0,12 mmol) trong THF (0,64 mL). Hỗn hợp được khuấy trong 18 h ở 60 °C. Dung dịch được cho bay hơi trong chân không và được tinh chế bằng LC silic điều chế (pha di động: DCM/MeOH/AcOH 98/2/0,2) để thu được dầu không màu được đông khô trong MeCN/H₂O để thu được 28 mg là chất rắn màu trắng. Chất rắn này được thu trong CH₃CN và được rửa 3 lần với pentan, CH₃CN được cho bay hơi trong chân không và phần cặn được đông khô trong CH₃CN /H₂O để thu được 25 mg của axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4-metoxi-4-metylpentanoic (**240**) là chất rắn màu trắng (50%).

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4,4-dimetylhept-6-enoic **241**



Điều chế chất trung gian F1

Hỗn hợp của 2,2-dimetyl-4-pentanal (3,68 g, 32,8 mmol) và 2-metyl-2-propanesulfinamit (4,77 g, 39,4 mmol) trong CH₂Cl₂ khan (225 mL) được thêm từng giọt titan(IV) etoxit (9,8 mL, 39,4 mmol) ở rt. Hỗn hợp thu được được khuấy ở rt trong 18 h. Nước được thêm vào từng phần đến khi toàn bộ kết tủa của TiO₂ và hỗn hợp được lọc trên xelit. Phần lọc được chiết và lớp hữu cơ được rửa với nước

(một lần). Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không*. Phần thô được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: heptan/ EtOAc : 95/5 đến 70/30) để thu được 4,89 g của F1 là dầu không màu (69%).

Điều chế chất trung gian F2

Huyền phù của Zn hoạt hóa (1,41 g; 21,6 mmol) và axit metansulfonic (107 μL , 1,65 mmol) trong THF khô (10 mL) được làm nóng ở bước hồi lưu trong 15 phút sau đó hợp chất F1 (930 mg; 4,32 mmol) trong THF khô (5 mL) được thêm vào. Sau đó etylbromaxetat (1,4 mL, 13,0 mmol) trong THF khô (5 mL) được thêm vào từng giọt trong 10 phút. Hỗn hợp được khuấy ở bước hồi lưu trong 1 h sau đó được làm lạnh đến rt, sau đó được xử lý với NaHCO_3 (chứa nước, bão hòa), được lọc qua băng xelit và được rửa với EtOAc . Các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, được cô đặc *trong chân không* và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient: từ heptan/ EtOAc 90/10 đến 50/50) để thu được 672 mg của chất trung gian F2 là dầu không màu (51%).

Điều chế chất trung gian F3/F3'

Hỗn hợp của F2 (670 mg; 2,21 mmol) và HCl (3 M trong CPME, 2,2 mL, 6,62 mmol) trong MeOH (20 mL) được khuấy ở rt trong 56 h. Hỗn hợp được cho bay hơi đến khi khô sau đó được hoàn nguyên trong Et_2O và pentan và dung môi hòa tan được cho bay hơi để thu được 510 mg hỗn hợp của chất trung gian F3 và F3' (70/30) là dầu không màu (98%).

Điều chế Chất trung gian F4/F4'

2,6-Diclo-3 xyano-5 flopyridin (457 mg, 2,39 mmol), N,N-diisopropylamin (2,1 mL, 12,0 mmol), chất trung gian F3/F3' (510 mg, 2,56 mmol) trong THF (6,4 mL) và EtOH (6,4 mL) được làm nóng ở 90°C trong 2 h trong ống được bịt kín. Dung môi hòa tan được cho bay hơi. EtOAc được thêm vào và dung dịch thu được được rửa hai lần với nước. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, được cho bay hơi và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/ EtOAc 90/10 đến 50/50) để thu được 304 mg của chất trung gian F4 là chất rắn màu vàng (36%), và 76 mg của chất trung gian F4' là dầu màu vàng (9%).

Điều chế chất trung gian F5

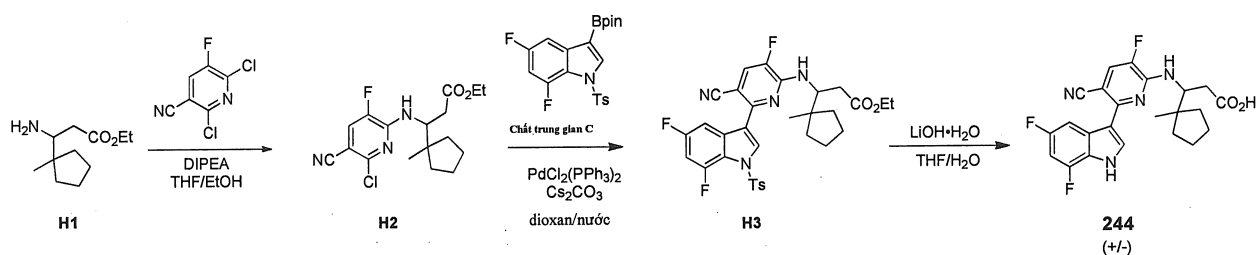
Dưới N_2 , trong ống được bịt kín, hỗn hợp của C (462 mg, 821 μmol), F4 (264 mg, 746 μmol) và Cs_2CO_3 (851 mg, 2,61 mmol) trong dioxan (6,5 mL) và nước cất

(2 mL) được loại bỏ khí với N₂ (hai lần). PdCl₂(PPh₃)₂ (52,4 mg, 74,6 μmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được loại bỏ khí lần nữa với N₂ (hai lần). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90 °C trong 2 h, sau đó ở rt trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến rt, sau đó EtOAc được thêm vào và lớp hữu cơ được rửa với nước (hai lần) và nước muối. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, được cho bay hơi *trong chân không* và được tinh chế bằng LC điều chế (silic, gradien pha di động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 60/40) để thu được 188 mg của **F5** không tinh khiết là chất rắn màu nâu. Chất rắn được tinh chế lần nữa bằng LC silic điều chế (gradien pha di động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 70/30) để thu được 153 mg của **F5** là bột màu vàng.

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4,4-dimetylhept-6-enoic **241**

Dung dịch của **F5** (153 mg, 0,245 mmol) trong THF (4,7 mL) và nước cất (1,6 mL) được thêm LiOH·H₂O (52,4 mg, 1,22 mmol) và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 60 °C trong 16 h. Dung môi hòa tan được cho bay hơi trong chân không. Sau đó phần cặn được axit hóa với HCl (chứa nước, 1M) và phần kết tủa thu được được lọc và được rửa với nước để thu được chất rắn màu xanh. Chất rắn này được pha loãng trong dietyl ete. Pentan được thêm vào và phần kết tủa thu được được lọc và được rửa với pentan và được tinh chế bằng pha ngược sắc ký (pha cố định: X-Bridge-C18 5 μm 30 x 150 mm, gradien pha di động: từ H₂O (NH₄HCO₃ 0,5%)/CH₃CN 75/25 đến 35/65) để thu được 11 mg của **241** (10%).

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-3-(1-metylxcyclopentyl)propanoic (**244**)



Điều chế chất trung gian **H1**

Bước 1. Trong nitơ, LiHMDS (1M trong THF) (189 mL, 189 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch của xyclopentancarbonitril (15 g, 158 mmol) trong THF (64 mL) ở -78 °C. Hỗn hợp sau đó được khuấy ở 30 phút và CH₃I (14,7 mL, 240 mmol) được thêm vào trong một phần và hỗn hợp được làm ấm từ từ đến rt qua đêm. EtOAc (250 mL) được thêm vào và NH₄Cl 10% (200 mL) được thêm vào

từ từ ở 0°C. Sau đó nước (100 mL) được thêm vào tạo thành dung dịch và lớp hữu cơ được tách riêng và được rửa với nước muối, được làm khô và được cô đặc để thu được 1-metylcyclopentancarbonitril (16,8 g, dầu màu vàng) mà được sử dụng mà không tinh chế trong bước tiếp theo.

Bước 2. Ở -78 °C trong nitơ, DIBAL (37 mL, 37 mmol) được thêm từng giọt vào dung dịch của 1-metylcyclopentancarbonitril (2,0 g, 18 mmol) trong CH₂Cl₂ (117 mL) và hỗn hợp được khuấy 15 phút ở -78°C sau đó. CH₃OH (37 mL) được thêm vào từ từ ở -78°C và phản ứng được làm ấm đến rt. NaOH (1M) 200 mL được thêm vào và dung dịch chứa nước được chiết xuất hai lần với CH₂Cl₂, được làm khô bằng MgSO₄ và được cô đặc. Hỗn hợp này được khuấy trong 1h trong HCl chứa nước (3M), được chiết xuất với CH₂Cl₂, được làm khô bằng MgSO₄ và được cô đặc để thu được 1-metylcyclopentancarbaldehyt (1,4 g, dầu màu vàng).

Bước 3. 1-metylcyclopentancarbaldehyt (1,4 g, 12 mmol), axit malonic (1,0 g, 9,6 mmol), NH₄OAc (1,5 g, 19 mmol) trong EtOH (5,6 mL) được khuấy qua đêm ở 80 °C trong ống được bịt kín. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, được lọc và được rửa với EtOH. H₂SO₄ (0,51 mL, 9,6 mmol) được thêm vào phần lọc và hỗn hợp được khuấy trong 2h ở 80°C. Hỗn hợp được cô đặc, được lấy trong nước và được rửa với DCM (3x). Hữu cơ hỗn hợp bị bỏ đi và lớp nước được bazơ hóa với NaOH (3N) và được chiết xuất với DCM ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô đặc để thu được **H1** (0,75 g, dầu không màu).

Điều chế chất trung gian **H2**

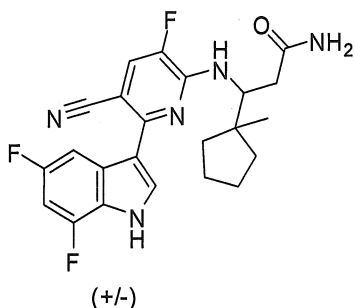
2,6-Diclo-3 xyano-5-flopyridin (0,3 g, 1,6 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (1,4 mL, 7,9 mmol), **H1** (0,47 g, 2,4 mmol) trong THF (3,9 mL) và EtOH (3,9 mL) được làm nóng ở 90 °C trong 3 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, được cô đặc và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 70/30) để thu được 295 mg của **H2** là dầu không màu (53%).

Điều chế chất trung gian **H3**

PdCl₂(PPh₃)₂ (58 mg, 0,083 mmol) được thêm vào dung dịch được loại bỏ khí của **H2** (0,295 g, 0,83 mmol), **C** (0,39 g, 0,83 mmol) và Cs₂CO₃ (0,95 g, 2,9 mmol) trong 1,4-dioxan (11 mL) và H₂O (3,8 mL) và hỗn hợp được khuấy 1 h ở 90 °C. Nước và EtOAc được thêm vào và lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc, được cho bay hơi và được tinh chế bằng LC silic điều chế (pha di động: heptan/EtOAc từ 90/10 đến 80/20) để thu được 320 mg của **H3** là chất rắn màu be.

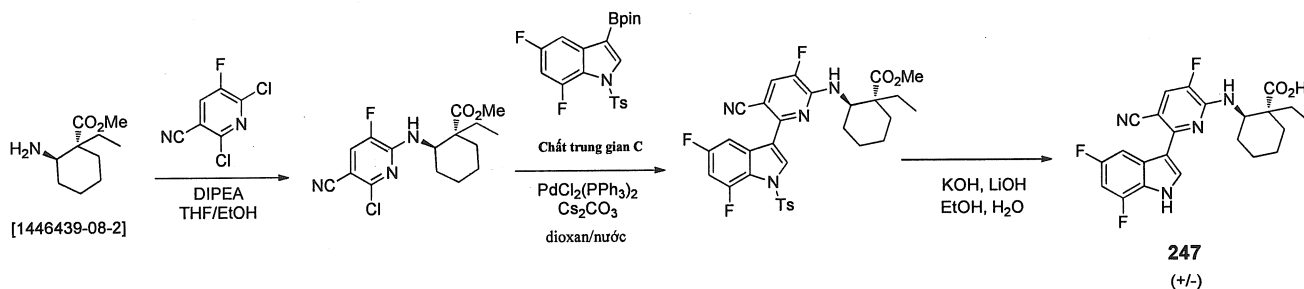
Điều chế 244

KOH (287 mg; 5,12 mmol) được thêm vào hỗn hợp của **H3** (320 mg; 0,512 mmol) trong EtOH (7,4 mL) và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 3 ngày. Dung môi hòa tan được loại bỏ dưới áp suất giảm và được hoàn nguyên trong nước, được axit hóa với 3N HCl đến khi hình thành phần kết tủa. Dung dịch được lọc, và chất rắn được hoàn nguyên trong CH₂Cl₂, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô đặc để thu được chất rắn màu be được tinh chế bằng sắc ký pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5 μ m 30 x 150mm, pha di động: Gradient từ 75% H₂O(NH₄HCO₃ 0,5%), 25% CH₃CN đến 35% H₂O (NH₄HCO₃ 0,5%), 65% CH₃CN) để thu được 137 mg của hợp chất ở tiêu đề(**244**) là chất rắn (60%). Sự phân tách bằng SFC đối xứng (pha cố định: xenluloza Lux 25 μ m 250 x 21,2 mm, pha di động: 80% CO₂, 20% CH₃OH) thu được 98 mg của **245** là chất rắn màu trắng.

Điều chế 246

Hỗn hợp của **H4** (30,0 mg; 67,8 μ mol), HMDS (28,8 μ L, 0,136 mmol), EDCI•HCl (15,6 mg, 0,0814 mmol), HOBT (11,0 mg, 0,081 mmol) và TEA (14,1 μ L, 0,102 mmol) trong THF (1,4 mL) và CH₂Cl₂ (1,3 mL) được khuấy ở rt trong 16 h. Nước và DCM được thêm vào, lớp nước được chiết xuất với CH₂Cl₂ (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước muối (hai lần), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn này được tinh chế bằng LC silic điều chế (pha di động: CH₂Cl₂/ CH₃OH/chứa nướcNH₃ từ 98:2:0,2 đến 96:4:0,4) để thu được **246** (12 mg, chất rắn màu trắng, 43%).

Điều chế (trans)-2-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexanaxit carboxylic (247)



Điều chế (trans)-metyl 2-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexancarboxylat

2,6-Diclo-3 xyano-5-flopyridin (400 mg, 2,09 mmol), *N,N*-diisopropylamin (1,8 mL, 10,5 mmol), (trans)-metyl 2-amino-1-etylxcyclohexancarboxylat [1446439-08-2] (616 mg, 3,32 mmol) trong THF (5 mL) và EtOH (5 mL) được làm nóng ở hồi lưu trong 2 h. Hỗn hợp được làm lạnh đến rt, sau đó dung môi hòa tan được cho bay hơi *trong chân không*. Nước, nước muối và EtOAc được thêm vào. Lớp hữu cơ được loại bỏ, được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc, được cho bay hơi *trong chân không* và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 90/10 đến 50/50) để thu được 600 mg của (trans)-metyl 2-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexancarboxylat là chất rắn màu trắng (84%).

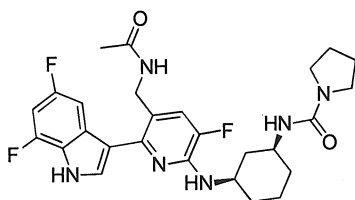
Điều chế (trans)-metyl 2-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1-tosyl-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexancarboxylat

Dưới N_2 , trong ống được bịt kín, hỗn hợp của C (250 mg, 0,346 mmol), (trans)-metyl 2-((6-clo-5-xyano-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexancarboxylat (176 mg; 0,519 mmol) và Cs_2CO_3 (395 mg, 1,21 mmol) trong 1,4-dioxan (7,5 mL) và nước cất (2,5 mL) được loại bỏ khí với N_2 (3 lần). $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (24,3 mg, 34,6 μmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được loại bỏ khí lần nữa với N_2 (3 lần). Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 90 °C trong 1 h. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến rt và dung môi hòa tan được cho bay hơi trong chân không. Phần cặn được lấy trong EtOAc và lớp hữu cơ được rửa với nước muối (hai lần), được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc bỏ, được cô đặc đến khi khô và được tinh chế bằng LC điều chế (silic, gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 95/5 đến 70/30) để thu được 196 mg của hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu xanh dương (93%).

Điều chế (*trans*)-2-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexanaxit carboxylic (247)

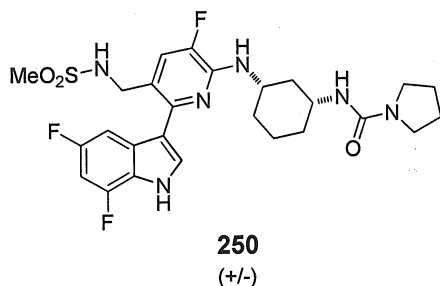
KOH (101 mg; 1,80 mmol) được thêm vào hỗn hợp của (*trans*)-metyl 2-((5-xyano-6-(5,7-diflo-1-tosyl-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-1-etylxcyclohexancarboxylat (165 mg, 0,361 mmol) trong EtOH (5,2 mL) và hỗn hợp được khuấy ở rt trong 6 h. Sau đó dung dịch của LiOH•H₂O (30,3 mg, 0,722 mmol) trong nước cất (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt qua đêm. Sau đó hỗn hợp được làm nóng ở 50 °C trong 6 h sau đó ở 80 °C trong 16 h. Hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi đến khi khô. Phần cặn được lấy trong nước HCl (chứa nước 1N) được thêm vào đến khi pH=1. Phần kết tủa thu được được lọc để thu được 89 mg của chất rắn màu be. Chất rắn này được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ CH₂Cl₂/MeOH 98/2 đến 90/10) để thu được 55 mg của chất rắn màu trắng được tinh chế bằng pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5µm 30 x 150 mm, gradient pha di động: H₂O (chứa TFA 0,05%)/CH₃CN 60/40 đến 0/100) để thu được 25 mg của hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu be (16%).

Điều chế 248



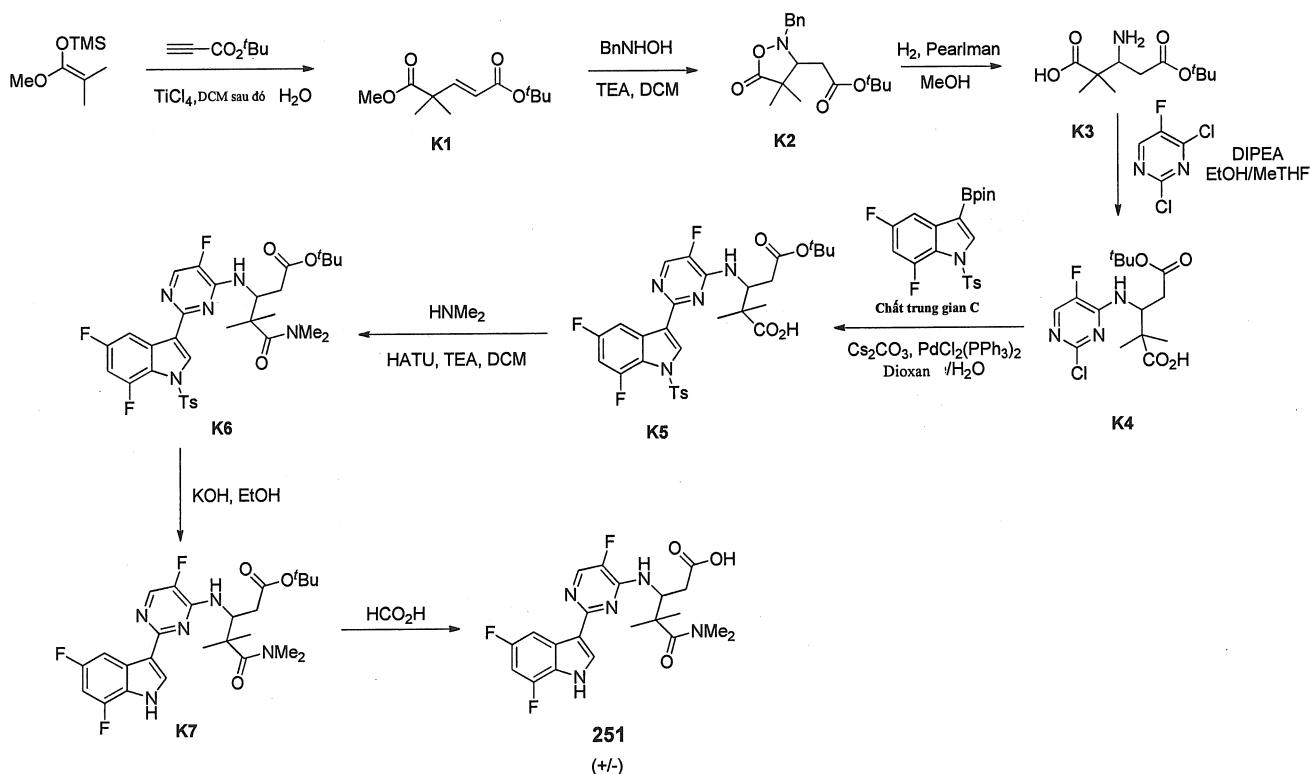
Sự phân tách đối xứng trên 82 mg của **6** qua SFC đối xứng (pha cố định: CHIRALCEL OJ-H 5µm 250 x 20 mm, pha di động: 80% CO₂, 20% CH₃OH (0,3% isopropylamin)) thu được 29 mg của hợp chất ở tiêu đề sau khi đông khô các phân đoạn được thu gom.

Điều chế *N*-((*cis*)-3-(((6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flo-5-(metylsulfonamido)metyl)pyridin-2-yl)amino)xcyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (250)



Trong ống được bịt kín, metansulfonyl clorua (26 μ L, 0,331 mmol) được thêm vào dung dịch của *N*-((*cis*)-3-((5-(aminometyl)-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (115 mg, 0,165 mmol) và Et₃N (81 μ L, 0,579 mmol) trong DCM (2 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. Nước, nước muối và EtOAc được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lốp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lốp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradien pha di động: từ DCM/MeOH/aqNH₃ 100/0/0 đến 90/10/1). Các phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi đến khi khô. Phần cặn thu được với axeton và được cho bay hơi trong chân không và chất rắn được làm khô trong chân không (36 h ở 50 °C) để thu được 50 mg của **250** là chất rắn màu trắng nhạt (54%).

Điều chế **251**



Điều chế **K1**

Dưới N₂, ở -78 °C, TiCl₄ (10,8 μ L, 98,7 mmol) được thêm vào dung dịch của 1-metoxi-2-metyl-1-(trimetylsiloxy)propen (20 mL; 98,7 mmol) và *tert*-butyl propiolat (13,5 μ L, 98,7 mmol) trong E (340 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở -78 °C trong 30 phút. H₂O (65 mL) được thêm vào ở -78 °C. Hỗn hợp được để ấm lên đến rt và nước và DCM được thêm vào. Lốp nước được chiết xuất với CH₂Cl₂.

Lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với nước, được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cho bay hơi trong chân không để thu được **K1** (79%).

Điều chế K2

Dưới N_2 , Et_3N (16,3 mL, 117 mmol, 1,5 eq) được thêm vào hỗn hợp của **O1** (22,3 g, 78,1 mmol) và benzylhydroxylamin hydroclorua (16,2 g, 102 mmol, 1,3 eq) trong DCM khô (400 mL) và được khuấy ở rt 4 h. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở bước hồi lưu trong 2 ngày và 6 h. DCM và nước được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết xuất với DCM. Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cho bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/ EtOAc 80/20 đến 50/50) để thu được 16,5 g của **K2** (62%).

Điều chế K3

Dung dịch của **K2** (16,5 g, 51,7 mmol) trong MeOH (245 mL) được hydro hóa ở rt dưới 15 bar với chất xúc tác Pearlman (7,36 g, 5,17 mmol) là chất xúc tác trong bình phản ứng chứa đường ống có áp suất ở rt trong 2 h. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên băng xelit và được rửa với MeOH. Dung môi hòa tan được cho bay hơi trong chân không để thu được 15,5 g của **K3**.

Điều chế K4

2,4-diclofopyrimidin (263 mg, 1,58 mmol), **K3** (490 mg, 1,13 mmol), DIPEA (1,15 mL, 6,57 mmol) trong Me-THF (5 mL) và EtOH (5 mL) được làm nóng ở 80 °C trong 18 h. Hỗn hợp được cô đặc đến khi khô. Nước và nước muối được thêm vào. Lớp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO_4 , được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ DCM/MeOH/AcOH: 100/0/0 đến 95/5/0,5) để thu được 373 mg của **K4** (72%).

Điều chế K5

Dưới N_2 , trong ống dùng được lò vi sóng, hỗn hợp của **C** (594 mg, 1,14 mmol, độ tinh khiết 83%), **K4** (373 mg; 0,948 mmol; độ tinh khiết 92%) và Cs_2CO_3 (1,08 g, 3,32 mmol) trong dioxan (8 mL) và H_2O (2,5 mL) được loại bỏ khí với N_2 trong 5 phút. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (67 mg, 94,9 μmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được loại bỏ khí lần nữa với N_2 trong 2 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm nóng ở 100 °C trong lò vi sóng. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên Xelit và được rửa với hỗn hợp DCM/MeOH 80/20. Phần lọc được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/ EtOAc 80/20 đến 60/40) để thu được 419 mg **K5** (57%).

Điều chế K6

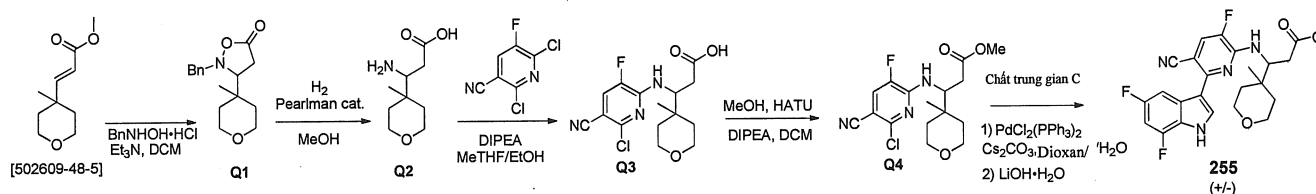
HN(CH₃)₂ (2M trong THF 0,402 mL, 0,805 mmol) được thêm vào dung dịch của **K5** (419 mg, 0,536 mmol), HATU (408 mg, 1,07 mmol) và Et₃N (0,186 mL, 1,34 mmol) trong DCM (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy trong 18 h ở rt. NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước) và DCM được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết xuất với DCM (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ DCM/MeOH/AcOH 100/0/0 đến 99/1/0,1) để thu được 240 mg **K6** (68%).

Điều chế K7

KOH (102 mg; 1,82 mmol) được thêm vào **K6** (240 mg, 0,364 mmol) trong EtOH (10 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước) và EtOAc được thêm vào. Lớp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được rửa với hỗn hợp NaHCO₃ (bão hòa, chứa nước) và nước (9/1), được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không* để thu được 207 mg **K7**.

Điều chế 251

Axit trongmic (2 mL) được thêm vào **K7** (90 mg; 0,178 mmol), hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 14 h. Toluene được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5 μm 30 x 150 mm, pha di động: gradient từ chứa nước NH₄HCO₃ (0,5%)/MeCN 85/15 đến 45/55). Phân đoạn tinh khiết được thu gom và được cho bay hơi *trong chân không* để thu được 10 mg hợp chất ở tiêu đề.

Điều chế axit 3-((5-xyano-6-(5,7-difluo-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-3-(4-metyltetrahydro-2H-pyran-4-yl)propanoic 255Điều chế Chất trung gian Q1

Trong nitơ, Et₃N (1,5 mL, 10,8 mmol) được thêm vào hỗn hợp của [502609-48-5] (1,4 g, 7,60 mmol) và *N*-benzylhydroxylamin HCl (1,5 g, 9,40 mmol) trong

DCM (50 mL) và được khuấy ở rt qua đêm. Hỗn hợp được cô đặc trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 90:10 đến 50:50). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* để thu được 960 mg **Q1** (46%) là dầu không màu.

Điều chế Q2

Trong máy hấp, dung dịch của **Q1** (960 mg; 3,49 mmol) và chất xúc tác Pearlman (979 mg, 0,697 mmol) trong MeOH (30 mL) được khuấy dưới khí H₂ (5 bar) ở rt qua đêm. Hỗn hợp phản ứng được lọc trên băng xelit, được rửa với MeOH và phần lọc được cho bay hơi *trong chân không* để thu được 670 mg **Q2** là chất rắn màu trắng.

Điều chế Q3

2,6-diclo-3 xyano-5 flopyridin (820 mg, 4,29 mmol), **Q2** (670 mg, 3,58 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (3,12 mL, 17,9 mmol) trong MeTHF (14 mL) và EtOH (14 mL) được làm nóng ở 80 °C qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi và phần cặn được hoàn nguyên trong nước, sau đó được axit hóa bằng HCl (chứa nước 1M) đến khi pH=1. Lớp nước được chiết xuất với EtOAc (x2). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không* để thu được 1,09 g of **Q3** là chất rắn màu nâu (89%).

Điều chế Q4

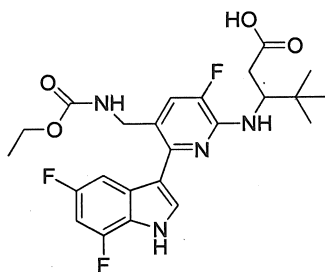
MeOH (401 µL; 9,90 mmol) được thêm vào dung dịch của **Q3** (1,09 g; 3,19 mmol), HATU (1,82 g; 4,78 mmol) và *N,N*-diisopropyletylamin (989 µL; 5,74 mmol) trong DCM (31 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 3 h. Nước và CH₂Cl₂ được thêm vào và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, sau đó được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cô đặc *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ CH₂Cl₂/EtOAc 100/0 đến 90/10). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* để thu được 255 mg **Q4** (22%) là dầu không màu.

Điều chế 255

Dung dịch của **Q4** (255 mg, 0,717 mmol), **C** (405 mg; 0,860 mmol) và Cs₂CO₃ (701 mg, 2,15 mmol) trong 1,4-dioxan (8 mL) và H₂O (3,2 mL) được loại bỏ khí bằng sục khí N₂ trong 10 phút trước khi thêm PdCl₂(PPh₃)₂ (50 mg, 71,7 µmol). Hỗn hợp thu được được loại bỏ khí bằng sục khí N₂ trong 10 phút sau đó

được khuấy ở 90 °C qua đêm. Lithi hydroxit monohydrat (153 mg, 3,58 mmol) được thêm vào và hỗn hợp được khuấy ở 60 °C qua đêm. Hỗn hợp được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được hoàn nguyên trong MeOH/AcOH (90:10) được lọc qua Xelit, và dung môi hòa tan của phần lọc được cho bay hơi *trong chân không*. Phần thô được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ CH₂Cl₂/MeOH/AcOH 100:0:0 đến 90:10:1). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* để thu được dầu màu nâu và được tạo hỗn hợp đồng sôi với toluen (hai lần). Chất rắn được nghiền nhỏ trong MeCN, sau đó được phân lập bằng cách lọc để thu được 60 mg **255** (18%) là chất rắn màu trắng.

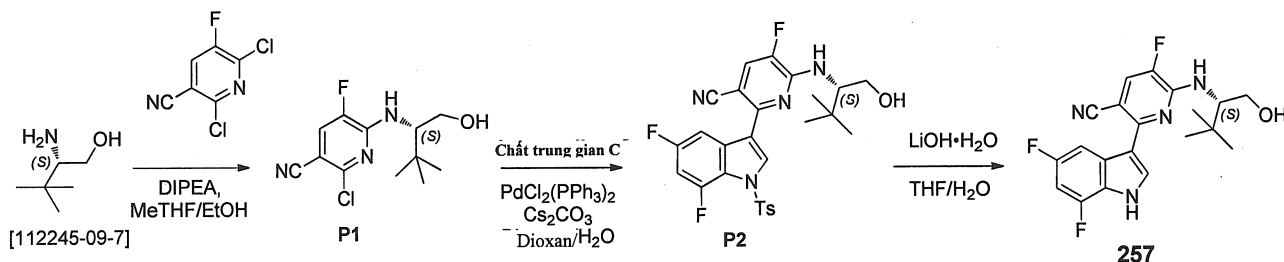
Điều chế 256



Bước 1. Sự giảm đi của nhóm nitril được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế 6.

Bước 2. Trong ống được bịt kín, ethyl clotrongmat (26,6 µL, 279 µmol) được thêm vào hỗn hợp của methyl 3-((5-(aminometyl)-6-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-3-flopyridin-2-yl)amino)-4,4-dimethylpentanoat (55 mg, 127 µmol), DMAP (2 mg, 13 µmol) và Et₃N (53 µL, 380 µmol) trong DCM (2,75 mL). Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. NaOH (51 mg, 1,27 mmol, 10 eq), EtOH (1 mL), H₂O (1 mL) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. NaOH (203 mg, 5,06 mmol, 40 eq) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. Lithi hydroxit monohydrat (108 mg, 2,53 mmol) được thêm vào và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở rt trong 18 h. KHSO₄ (chứa nước 10%) và EtOAc được thêm vào hỗn hợp phản ứng. Lớp nước được chiết xuất với EtOAc (hai lần). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng MgSO₄, chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc và dung môi hòa tan của phần lọc được cho bay hơi *trong chân không*. Phần thô được tinh chế bằng pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5 µm 30 x 150 mm, pha di động: gradient từ MeCN/H₂O (NH₄HCO₃ 0,5%) 85/15 đến 55/40). Phân đoạn tinh khiết được thu gom, được cho bay hơi đến khi khô, được hòa tan trong MeCN và được thêm nước vào. Hỗn hợp thu được được đông khô để thu được hợp chất ở tiêu đề là chất rắn màu trắng (11 mg, 18%).

Điều chế (S)-2-(5,7-diflo-1H-indol-3-yl)-5-flo-6-((1-hydroxy-3,3-dimetylbutan-2-yl)amino)nicotinonitril (257)



Điều chế P1

2,6-diclo-3-xyano-5-flopyridin (0,518 g, 2,71 mmol), *N,N*-diisopropyletylamin (2,37 mL, 13,6 mmol), [112245-09-7] (318 mg, 2,71 mmol) trong MeTHF (6,5 mL) và EtOH (6,5 mL) được làm nóng ở bước hồi lưu trong 20 giờ. Hỗn hợp được cho bay hơi đến khi khô. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ heptan/EtOAc 85/15 đến 60/40) để thu được 0,5 g P1 (68%).

Điều chế P2

Dung dịch của C (450 mg, 1,66 mmol), P1 (936 mg, 1,99 mmol) và Cs₂CO₃ (1,62 g, 4,97 mmol) trong 1,4-dioxan (18 mL) và H₂O (7,3 mL) được loại bỏ khí bằng cách sục khí N₂ trong 10 phút trước khi thêm PdCl₂(PPh₃)₂ (116 mg, 166 μmol). Hỗn hợp thu được được loại bỏ khí cách sục khí N₂ trong 10 phút sau đó được khuấy ở 90 °C trong 3 h. Nước và EtOAc được thêm vào và các lớp được tách riêng. Lớp hữu cơ được rửa với nước muối, được làm khô bằng MgSO₄, được lọc và được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ Heptan/DCM 50:50 đến 100:0). Các phân đoạn tốt nhất được liên kết và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* để thu được 274 mg P2 (30%) là chất rắn màu trắng.

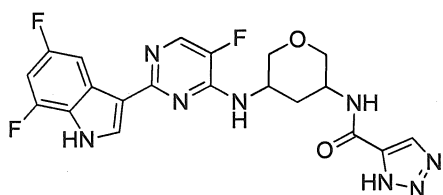
Điều chế 257

Hỗn hợp của P2 (50 mg, 92,2 μmol) và lithi hydroxit monohydrat (19 mg, 0,461 mmol) trong THF (0,7 mL) và H₂O (173 μL) được khuấy ở 60 °C qua đêm. Dung dịch được cho bay hơi *trong chân không*. Phần cặn được hoàn nguyên trong MeOH/AcOH (90:10), được cho bay hơi *trong chân không* và được tinh chế bằng LC silic điều chế (gradient pha di động: từ DCM/MeOH/AcOH 100:0:0 đến 95:5:0,5). Các phân đoạn chứa sản phẩm được kết hợp và dung môi hòa tan được loại bỏ *trong chân không* để thu được chất rắn màu trắng, được tạo hỗn hợp đồng

sôi với toluen (hai lần) để thu được 20 mg chất rắn màu trắng không tinh khiết sau đó được tinh chế bằng pha ngược (pha cố định: X-Bridge-C18 5 μ m 30 x 150 mm, gradien pha di động: từ H₂O(NH₄HCO₃ 0,5%)/MeCN 65:35 đến 25:75) để thu được 10 mg **257** (28%) là chất rắn màu vàng.

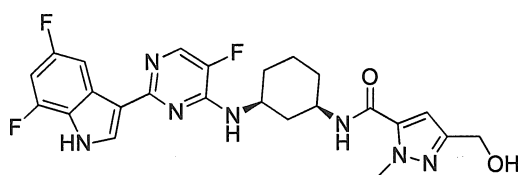
N-((*cis*)-3-((5-(axetamidometyl)-6-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)pyridin-2-yl)amino)xyclohexyl)pyrrolidin-1-carboxamit (**260**) được phân lập là sản phẩm phụ trong quá trình tạo thành hợp chất **6**.

Điều chế *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol-5-carboxamit (**261**)



Hợp chất ở tiêu đề được điều chế sử dụng phương pháp tương tự phương pháp điều chế *N*-(5-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)-3,3-dimetylxyclohexyl)-1-metyl-1*H*-imidazol-4-carboxamit (**202**), bắt đầu từ 2*H*-pyran-3,5(4*H*,6*H*)-dion, được chuyển hóa thành tetrahydro-2*H*-pyran-3,5-diamin theo các quy trình được mô tả trong Faming Zhuanli Shenqing (2015), Sáng chế Trung Quốc 104592038 và Yingyong Huaxue (1992), 9(6), 57-60.

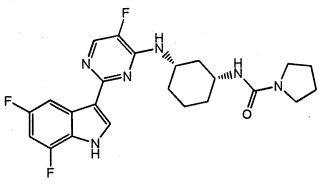
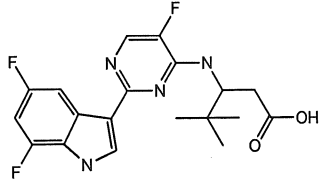
Điều chế *N*-((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)-amino)xyclohexyl)-3-(hydroxymetyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-5-carboxamit(**262**)

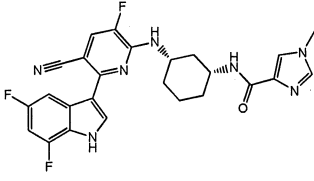
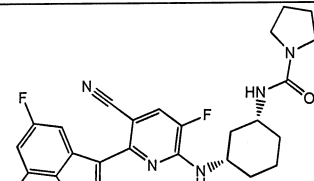
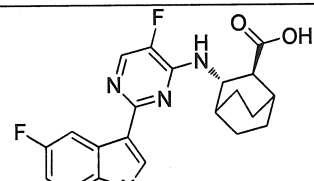


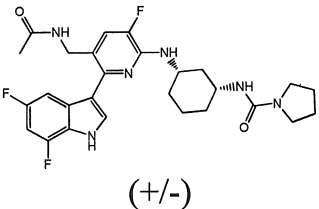
Dung dịch của 5-(((1*R**,3*S**)-3-((2-(5,7-diflo-1*H*-indol-3-yl)-5-flopyrimidin-4-yl)amino)xyclohexyl)carbamoyl)-1-metyl-1*H*-pyrazol-3-axit carboxylic(**159**) (350 mg, 0,663 mmol) trong THF (10 mL) được thêm LAH (1M trong THF) (0,995 mL, 1 M, 0,995 mmol) ở 0-5°C trong bể đá/muối. Sau đó hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ phòng và sau đó 2 giờ, phản ứng được làm dừng với đá/nước (1 mL) và được chiết xuất với diclometan (3 x 10 mL). Các lớp hữu cơ đã liên kết được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô đặc trong chân không. Phần thô được tinh chế bằng HPLC điều chế (pha cố định: RP XBridge Prep C18 OBD-10 μ m, 30 x 150 mm, pha di động: 0,5% chứa nước NH₄Ac + 10% CH₃CN, CH₃OH). Các phân đoạn mong muốn được thu gom và được cô đặc dưới áp suất giảm. Phần thô

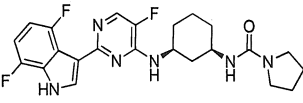
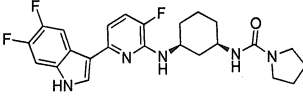
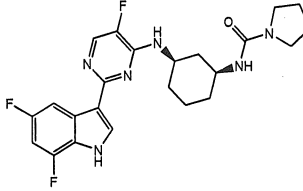
được hòa tan trong metanol và được cô đặc dưới áp suất giảm để thu được hợp chất ở tiêu đề ở dạng rắn.

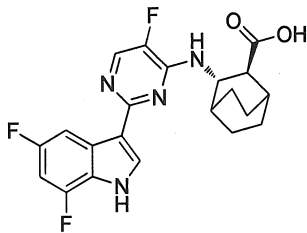
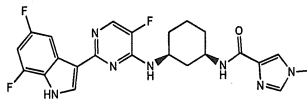
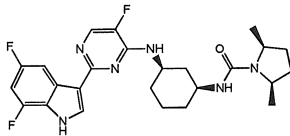
Bảng 1. Hợp chất có công thức (I) và dữ liệu phân tích tương ứng. Hợp chất được điều chế theo các phương pháp được mô tả trong phần thử nghiệm hoặc các quy trình liên quan gần.

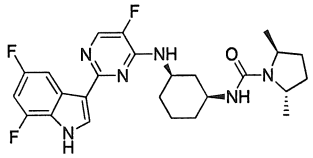
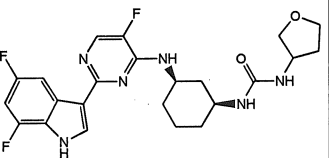
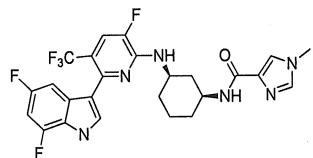
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺
1	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,37 - 1,51 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 6 H) 2,01 (d, J=11,44 Hz, 1 H) 2,11 (d, J=11,66 Hz, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 1 H) 5,82 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 7,04 (ddd, J=11,33, 9,46, 2,31 Hz, 1 H) 7,47 (d, J=7,48 Hz, 1 H) 8,01 (dd, J=10,12, 2,20 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J=5,17, 3,41 Hz, 2 H) 12,17 (s, 1 H)	0,99	A	459,2
2	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 2,52 - 2,70 (m, 2 H) 4,81 (t, J=8,36 Hz, 1 H) 6,92 - 7,16 (m, 1 H) 7,43 (d, J=8,80 Hz, 1 H) 8,08 (s, 1 H) 8,11 (d, J=3,96 Hz, 1 H) 8,16 (dd, J=10,34, 2,20 Hz, 1 H) 12,15 (br. s., 1 H)	0,83	A	393,1

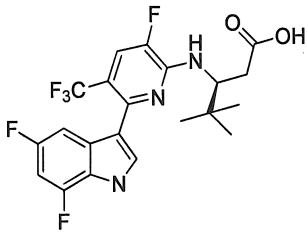
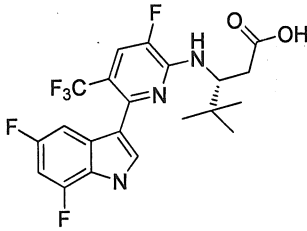
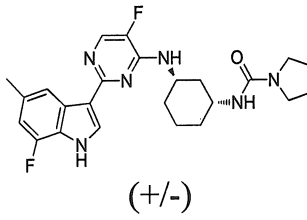
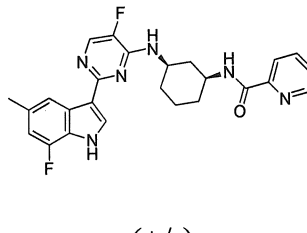
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺
3	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28 - 1,71 (m, 4 H) 1,84 (m, J=9,90 Hz, 2 H) 1,98 - 2,13 (m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,75 - 3,88 (m, 1 H) 4,11 - 4,26 (m, 1 H) 7,02 - 7,20 (m, 2 H) 7,61 (dd, J=19,04, 1,21 Hz, 2 H) 7,65 - 7,73 (m, 2 H) 7,83 (d, J=11,22 Hz, 1 H) 7,89 (dd, J=10,12, 2,20 Hz, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 9,68 - 14,83 (m, 1 H) 12,32 (s, 1 H)	1,81	B	494,4
4	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 12,3 (s br, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (dd, J= 2,0, 10,1 Hz, 1H), 7,83 (d, J= 11,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,11 (ddd, J= 2,0, 9,6, 11,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J= 5,8 Hz, 1H), 4,13 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 3,17 (m, 4H), 2,02 (m, 2H), 1,81 (m, 2H), 1,76 (m, 4H), 1,16-1,53 (m, 4H)	2,87	C	483,1
5	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,16 - 1,65 (m, 6 H), 1,68 - 1,91 (m, 3 H), 1,96 (br. s., 1 H), 2,01 (br. s., 1 H), 2,82 (d, J=6,9 Hz, 1 H), 4,70 (t, J=6,7 Hz, 1 H), 7,04 (ddd, J=11,3, 9,5, 2,2 Hz, 1 H), 7,50 (d, J=6,9 Hz, 1 H),	0,87	A	417,1

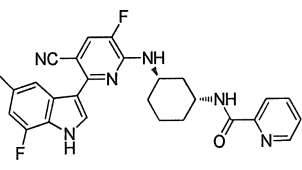
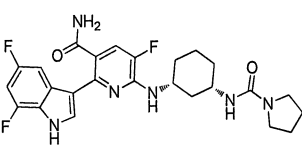
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺
		8,06 - 8,11 (m, 2 H), 8,13 (d, J=4,0 Hz, 1 H), 12,19 (br. s., 1 H)			
6	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,09 - 1,45 (m, 4 H) 1,68 - 1,81 (m, 6 H) 1,87 (s, 3 H) 1,95 - 2,05 (m, 2 H) 3,11 - 3,20 (m, 4 H) 3,40 - 3,51 (m, 1 H) 3,94 - 4,06 (m, 1 H) 4,22 - 4,35 (m, 2 H) 5,75 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 6,39 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,02 (ddd, J=10,9, 10,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,30 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 7,65 (dd, J=10,1, 2,0 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,26 (t, J=5,3 Hz, 1 H) 11,98 (br. s., 1 H)	2,51	C	529,3

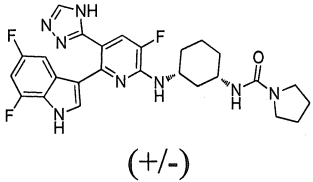
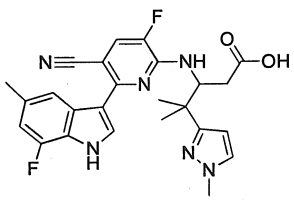
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
7	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,22-1,38 (m, 5H), 1,51 (m, 1H), 1,83-1,93 (m, 7H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (s, 1H), 2,26 (m, 1H), 3,72 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 6,74 (m, 1H), 6,85 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,95 (d, J= 4,1 Hz, 1H).	2,26	D	459	n.d.
8	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,15 (m, 3H), 1,51 (m, 2H), 1,90 (m, 5H), 2,07 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,63 (m, 1H), 3,32 (m, 4H), 3,85 (m, 1H), 3,99 (m, 1H), 4,08 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 4,79 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,22 (m, 1H), 9,14 (br. s, 1H).	2,45	D	459	n.d.
9	 147,78 ° (589 nm, c 0,18 w/v %, DMF, 20 °C)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,17 - 1,31 (m, 2 H) 1,37 - 1,51 (m, 2 H) 1,74 - 1,87 (m, 6 H) 2,01 (m, 1 H) 2,11 (m, 1 H) 3,14 - 3,23 (m, 4 H) 3,56 - 3,68 (m, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 1 H) 5,82 (m, 1 H) 7,04 (m, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 8,01 (m, 1 H)	1,00	A	459,2	n.d.

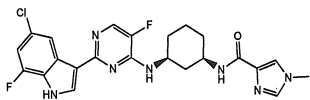
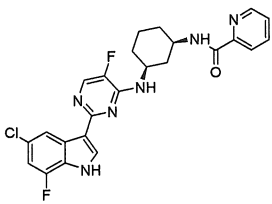
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		8,13 (m, 2 H) 12,17 (s, 1 H)				
10	 [α]_D²⁰ -42,2 (c 0,56, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,33 - 1,66 (m, 4 H) 1,75 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 1 H) 1,99 (m, 2 H) 2,86 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 4,69 (t, J=6,95 Hz, 1 H) 7,06 (m, 1 H) 7,56 (d, J=6,59 Hz, 1 H) 8,01 - 8,20 (m, 3 H) 12,12 - 12,29 (m, 1 H)	1,70	B	417,2	165
12	 [α]_D²³ -40,8 (c 0,51, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,27-1,46 (m, 4H), 1,91-2,12 (m, 2H), 2,25 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,04	D	469,9	283,0
13	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,07 - 1,16 (m, 1 H) 1,10 - 1,20 (m, 6 H) 1,26 (m, 1 H) 1,36 - 1,57 (m, 4 H) 1,81 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 2 H) 2,04 (m, 2 H) 3,62 (m, 1 H) 3,82 (m, 2 H) 4,11 (m, 1 H) 5,63 (m, 1 H) 7,05 (t,	1,12	A	487,3	n.d.

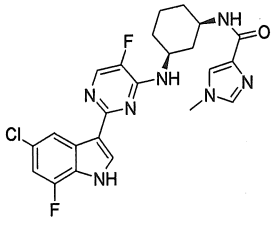
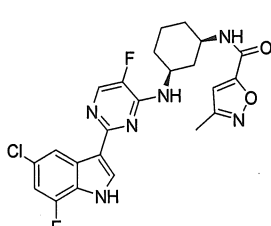
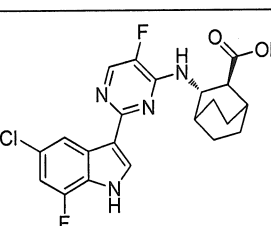
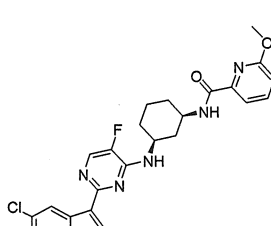
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		J=10,5 Hz, 1 H) 7,47 (m, 1 H) 8,01 (m, 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 12,17 (br s, 1 H)				
14	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,00 (m, 6 H) 1,16 - 1,30 (m, 2 H) 1,38 - 1,51 (m, 4 H) 1,81 (m, 2 H) 1,98 - 2,09 (m, 4 H) 3,52 - 3,75 (m, 1 H) 3,93 (m, 2 H) 4,06 - 4,22 (m, 1 H) 5,74 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,48 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 8,01 (m, 1 H) 8,07 - 8,14 (m, 2 H) 12,17 (br s, 1 H)	0,78	B	487,2	n.d.
15	 (+/-)		0,90	A	475,2	n.d.
16	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,19 - 1,40 (m, 3 H) 1,57 (m, 1 H) 1,71 - 1,84 (m, 2 H) 2,02 (m, m, 2 H) 3,67 (s, 3 H) 3,68 - 3,78 (m, 1 H) 4,10 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,46 (m, 1 H) 7,54 - 7,68 (m, 4 H) 7,73 (m, 1 H) 12,11	2,00	B	537,4	

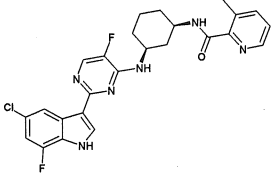
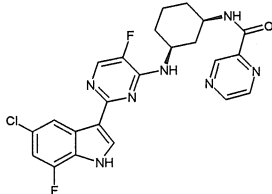
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(br. s., 1 H)				
17	 OR n.d.		1,90	B	560,3	n.d.
18	 OR n.d.		1,89	B	560,3	n.d.
20	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,11 - 1,34 (m, 2 H) 1,35 - 1,47 (m, 2 H) 1,72 - 1,78 (m, 4 H) 1,79 - 1,88 (m, 2 H) 1,97 (m, 1 H) 2,13 (m, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,13 - 3,21 (m, 4 H) 3,64 (m, 1 H) 4,17 (m, 1 H) 5,83 (m, 1 H) 6,83 (m, 1 H) 7,42 (m, 1 H) 7,99 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,11 (m, 1 H) 11,88 (br s, 1 H)	2,77	C	455,3	94
21	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,31 - 1,43 (m, 1 H) 1,43 - 1,68 (m, 3 H) 1,89 (m, 2 H) 2,02 (m, 1 H) 2,22 (m, 1 H) 2,46 (br s, 3	3,03	C	463,1	208

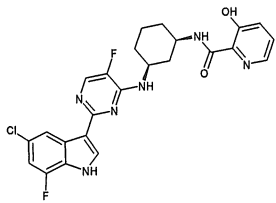
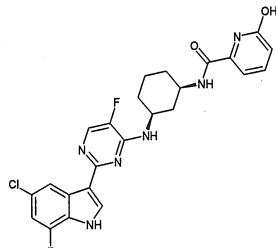
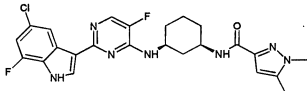
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		H) 3,97 - 4,13 (m, 1 H) 4,19 - 4,33 (m, 1 H) 6,84 (m, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 7,55 - 7,63 (m, 1 H) 7,95 - 8,07 (m, 3 H) 8,11 (m, 2 H) 8,57 - 8,72 (m, 2 H) 11,91 (br s, 1 H)				
22	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,36 - 1,50 (m, 3 H) 1,68 (q, J=11,8 Hz, 1 H) 1,88 (br d, J=8,8 Hz, 2 H) 2,00 (m, 1 H) 2,15 (m, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,91 - 3,99 (m, 1 H) 4,29 (m, 1 H) 6,91 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,59 (m, 1 H) 7,69 (m, 1 H) 7,83 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,95 - 8,05 (m, 2 H) 8,15 (s, 1 H) 8,58 - 8,70 (m, 2 H) 12,08 (br s, 1 H)	3,18	C	487,2	98
23	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,13 - 1,28 (m, 2 H) 1,31 - 1,46 (m, 2 H) 1,70 - 1,82 (m, 6 H) 2,02 (t, J=11,6 Hz, 2H) 2,08 (br. s, 2H) 3,14-3,18 (br m, 4 H) 3,46 - 3,53 (m, 1 H) 4,01_4,07 (br m, 1 H) 5,79 (d, J=7,88	2,40	C	501,2	249,2

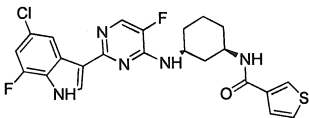
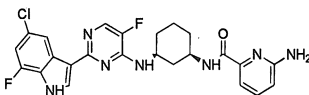
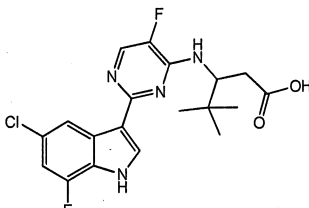
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1 H) 6,74 (m, 1 H) 7,01 (ddd, <i>J</i> =1,9, 9,5, 11,4 Hz, 1 H) 7,35 (d, <i>J</i> =11,0 Hz, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,63 (m, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 7,76 (d, <i>J</i> = 1,9 Hz, 1H) 11,95 (br s, 1 H)				
24	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,14 - 1,30 (m, 3 H) 1,32 - 1,48 (m, 2 H) 1,69 - 1,83 (m, 6 H) 2,06 (t, <i>J</i> =13,1 Hz, 2 H) 3,13 - 3,24 (m, 4 H) 3,35 - 3,56 (m, 1 H) 4,04 - 4,14 (m, 1 H) 5,79 (d, <i>J</i> =7,58 Hz, 1 H) 6,76 - 7,03 (br s 2 H) 6,99 (t, <i>J</i> =9,6 Hz, 1H) 7,45 (d, <i>J</i> =11,62 Hz, 1 H) 7,50 - 7,57 (br s, 1 H) 11,70 - 11,9 (br s, 1 H) 13,71 - 14,07 (br s 1 H)	2,43	C	525,1	n.d.
25	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 (br s, 6 H) 2,30 (m, 2 H) 2,41 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 5,30 (br t, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 6,90 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 1 H) 7,36 - 7,53 (m, 1 H) 7,56 (br s, 1 H) 7,83 (m, 1 H) 8,08	2,45	C	479,1	

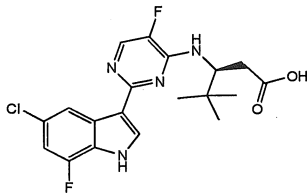
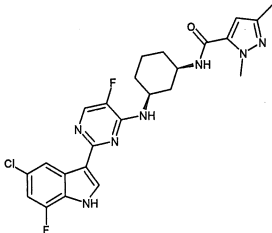
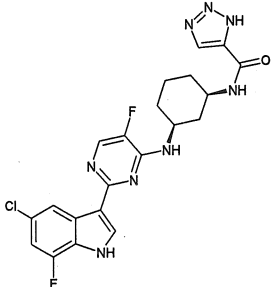
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(br s, 1 H) 8,23 (br s, 1 H) 12,04 (br s, 2 H)				
26	 [α]_D²⁰ -765,6 (c 0,25, CD₃OD)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23 - 1,44 (m, 2 H) 1,57 (m, 2 H) 1,79 - 1,91 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 3,94 (m, 1 H) 4,19 (m, 1 H) 7,17 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 7,62 (m, 2 H) 7,71 (m, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,35 (m, 1 H) 12,30 (s, 1 H)	0,99	A	486,2	n.d.
27	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,38-1,60 (m, 2H), 1,66-1,88 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,40 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,96 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,17 (br. s, 1H), 8,24 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,63 (d, J= 4,1 Hz, 1H).	3,02	D	483,1	n.d.
28		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,34-1,53 (m, 2H), 1,54-1,86 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 2,45 (m, 1H),	2,27	D	486,1	n.d.

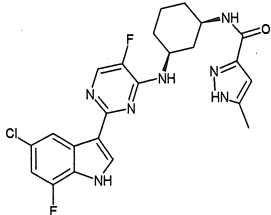
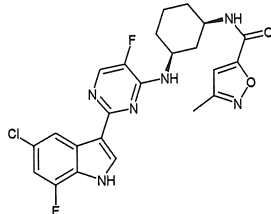
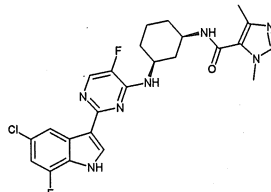
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 (+/-)	3,81 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,21 (m, 1H), 8,30 (s, 1H).				
29	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,19-1,43 (m, 2H), 1,46-1,68 (m, 2H), 1,79-1,94 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,15-8,18 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 12,28 (br s, 1H).	2,81	D	487,0	246,7
30			1,84	B	433,3	n.d.
31	 $[\alpha]_D^{23} -251,0$ (<i>c</i> 0,1,	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,41-1,63 (m, 2H), 1,68-1,89 (m, 2H), 1,99-2,18 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,14 (m, 1H), 4,42 (m, 1H), 6,96 (d, <i>J</i> = 8,1 Hz, 1H), 7,11	3,36	D	513,0	256,7

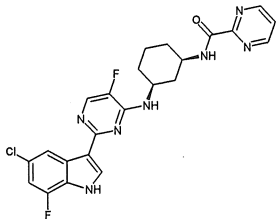
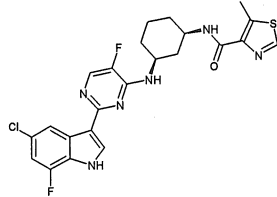
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	MeOH)	(m, 1H), 7,66 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,17 (d, J=1,2 Hz, 1H), 8,26 (d, J= 5,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H).				
32	 $[\alpha]_D^{23}$ -212,6 (c 0,21, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,32-1,48 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,79 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 4,13 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,71 (d, J= 7,7 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 4,3 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,39 (m, 1H).	3,05	D	497,0	226,5
33	 $[\alpha]_D^{23}$ -116,2 (c 0,23, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24-1,72 (m, 4H), 1,80-1,93 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 7,12 (m, 1H), 7,54 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,33 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,71 (m, 1H), 8,81 (m, 1H), 8,85 (m, 1H), 9,16 (m, 1H).	2,73	D	484,0	249,9
34		¹ H NMR (300 MHz,				

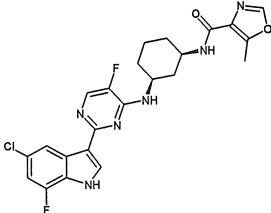
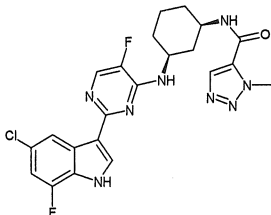
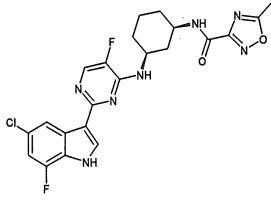
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -164,3 (<i>c</i> 0,17, MeOH)	CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,47 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 4,13 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,37 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,98 (m, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,35-8,41 (m, 2H).	3,09	D	499,0	242,2
35	 $[\alpha]_D^{23}$ -135,0 (<i>c</i> 0,17, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,32-1,47 (m, 2H), 2,11 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,73 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H).	2,47	D	499,0	253,4
36	 $[\alpha]_D^{23}$ -143,2 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22-1,46 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,84 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,95 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 7,17 (m, 1H), 7,55 (m, 1H), 7,82 (m, 1H),	2,78	D	500,1	178,2

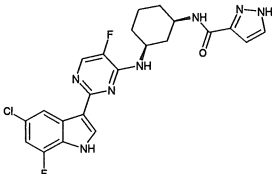
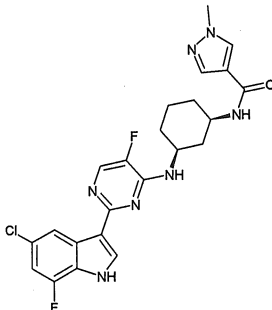
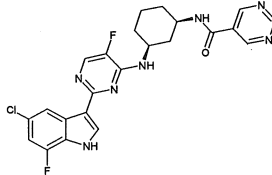
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		8,15-8,18 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 12,29 (s, 1H).				
37	 [α]_D²³ -170,6 (c 0,2, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22- 1,40 (m, 2H), 1,45- 1,65 (m, 2H), 1,80- 1,96 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,46- 7,60 (m, 3H), 8,08- 8,19 (m, 4H), 8,34 (m, 1H), 12,29 (s, 1H).	2,97	D	488,0	>300
38	 [α]_D²³ -217,0 (c 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,31- 1,49 (m, 2H), 2,12 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,67 (d, J= 8,2 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,29 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,98 (d, J=4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, J= 1,6 Hz, 1H).	2,50	D	498,1	268,4
39	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,01 (s, 9 H) 2,55 - 2,63 (m, 2 H) 4,81 (m, 1 H) 6,86 (m, 1 H) 7,04 (m, 1 H)	1,70	B	409,2	n.d.

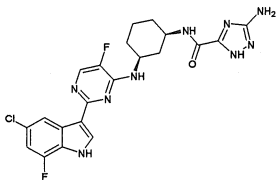
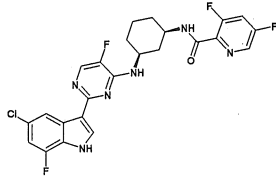
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		8,03 (s, 1 H) 8,08 (d, J=3,96 Hz, 1 H) 8,45 (d, J=1,76 Hz, 1 H) 11,85 (s, 1 H)				
40			1,71	B	409,3	n.d.
41	 $[\alpha]_D^{23}$ -153,0 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28-1,45 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,99 (m, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (m, 1H).	2,85	D	500,1	281,2
42	 $[\alpha]_D^{23}$ -159,0 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,30-1,51 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,39 (d, J= 1,6 Hz, 1H).	2,45	D	473,0	280,1

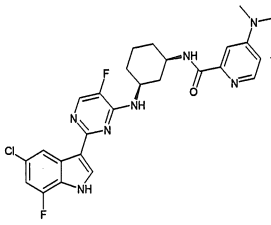
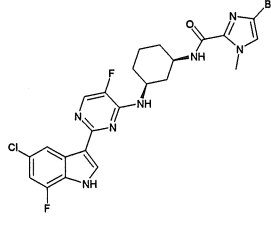
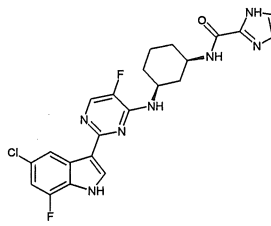
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
43	 $[\alpha]_D^{23}$ -133,0 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28-1,46 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,43 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> =1,5 Hz, 1H).	2,58	D	486,1	189,2
44	 $[\alpha]_D^{23}$ -162,2 (<i>c</i> 0,17, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28-1,43 (m, 2H), 1,47-1,69 (m, 2H), 1,81-1,94 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 6,90 (s, 1H), 7,21 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,19-8,32 (m, 3H), 8,85 (m, 1H), 12,49 (br s, 1H).	2,85	D	487,1	255,1
45	 $[\alpha]_D^{23}$ -3,8 (<i>c</i> 0,13, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28-1,47 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,77 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,11-2,28 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,49 (m, 1H), 3,77 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,00 (m, 1H), 7,84 (br s, 1H), 8,01 (d, <i>J</i> =	2,18	D	500,1	>300

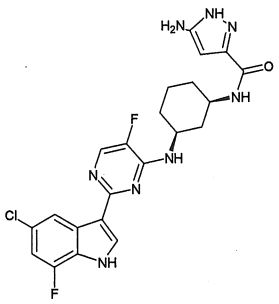
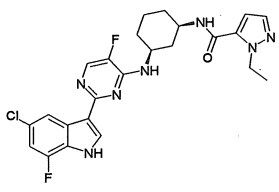
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		4,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,38 (d, J=1,4 Hz, 1H).				
46	 $[\alpha]_D^{23}$ -134,3 (c 0,17, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25-1,50 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,56 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,66 (m, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,75 (d, J= 8,1 Hz, 1H), 8,94 (m, 2H), 12,29 (br s, 1H).	2,52	D	484,0	286,8
47	 $[\alpha]_D^{23}$ -91,1 (c 0,16, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,38-1,56 (m, 2H), 1,65-1,88 (m, 2H), 2,01-2,17 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,46 (m, 1H), 7,14 (m, 1H), 8,19 (d, J= 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, J= 5,6 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,74 (s, 1H).	3,17	D	503,0	>300
48		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,46 (m, 2H), 1,57 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,96				

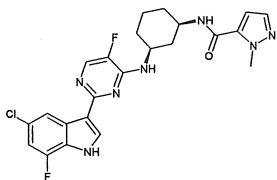
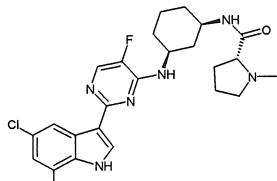
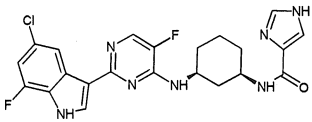
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -124,0 (<i>c</i> 0,16, MeOH)	(m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,96 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,35 (d, J= 1,6 Hz, 1H).	2,92	D	487,0	253,4
49	 $[\alpha]_D^{23}$ -76,1 (<i>c</i> 0,22, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25-1,41 (m, 2H), 1,46-1,65 (m, 2H), 1,82-2,09 (m, 3H), 2,19 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,73 (m, 1H), 8,15-8,23 (m, 3H), 8,33 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 8,65 (m, 1H), 12,35 (br s, 1H).	2,65	D	487,0	249,6
50	 $[\alpha]_D^{23}$ -58,6 (<i>c</i> 0,17, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21-1,48 (m, 2H), 1,50-1,68 (m, 2H), 1,80-1,91 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 4,01 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,57 (d, J= 7,4 Hz, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 8,96 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 12,29 (s, 1H).	2,75	D	488,0	276,7

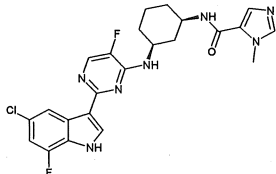
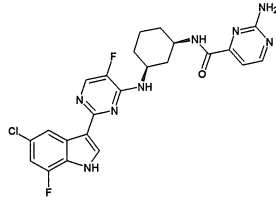
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
51	 $[\alpha]_D^{23}$ -116,7 (<i>c</i> 0,16, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26-1,47 (m, 2H), 1,49-1,71 (m, 2H), 1,82-1,94 (m, 2H), 2,05 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,25 (m, 1H), 6,66 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,72 (m, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,24-8,44 (m, 4H), 12,60 (br s, 1H).	2,52	D	472,1	263,3
52	 $[\alpha]_D^{23}$ -141,9 (<i>c</i> 0,2, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,20-1,35 (m, 2H), 1,40-1,56 (m, 2H), 1,79-1,93 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 7,14 (d, <i>J</i> = 10,9 Hz, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,90 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,11-8,17 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 12,33 (br s, 1H).	2,50	D	486,1	286,8
53	 $[\alpha]_D^{23}$ -96,6 (<i>c</i> 0,13,	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,20-1,40 (m, 2H), 1,48-1,65 (m, 2H), 1,82-2,12 (m, 3H), 2,18-2,29 (m, 1H), 4,01 (m, 1H), 4,23 (m, 1H), 6,77 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 8,03 (br	2,51	D	484,0	>300

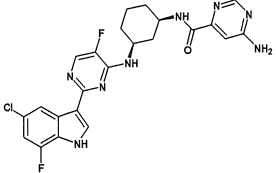
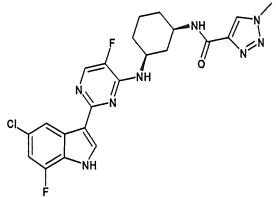
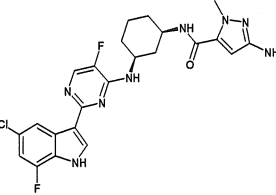
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	DMF)	s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,17 (br s, 1H), 8,72 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 9,14 (s, 2H), 9,29 (s, 1H).				
54	 [α]_D²³ -85,0 (c 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23- 1,43 (m, 2H), 1,48-1,65 (m, 2H), 1,78-1,90 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 3,91 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 6,07 (br s, 2H), 7,15 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,80 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 12,28 (br s, 1H), 12,37 (br s, 1H).	2,27	D	488,1	293,5
55	 [α]_D²³ -103,5 (c 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24- 1,43 (m, 2H), 1,57 (m, 2H), 1,80-1,95 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,98 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,56 (d, 7,6 Hz, 1H), 8,06 (m, 1H), 8,12- 8,18 (m, 2H), 8,35 (m, 1H), 8,54 (m, 1H), 8,59 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 12,29 (s, 1H).	3,09	D	519,0	>300
56		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28- 1,59 (m, 2H), 1,59 (m,	2,32	D	526,0	281,8

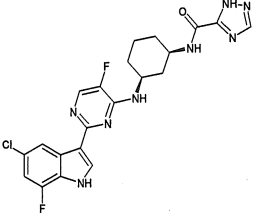
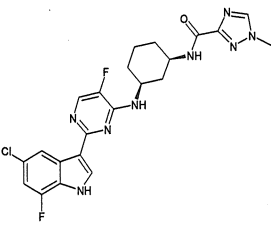
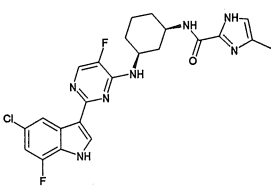
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -130,0 (<i>c</i> 0,17, DMF)	2H), 1,80-1,94 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,00 (s, 6H), 3,98 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 6,72 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,24 (d, <i>J</i> = 2,4 Hz, 1H), 7,55 (d, <i>J</i> =7,3 Hz, 0,6 H), 8,09-8,20 (m, 3H), 8,35 (m, 1H), 8,44 (m, 0,6H), 12,21 (s, 1H).				
57	 $[\alpha]_D^{23}$ -173,3 (<i>c</i> 0,14, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,46 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,36 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H).	3,36	D	563,9	214,9
58	 $[\alpha]_D^{23}$ -137,3 (<i>c</i> 0,2, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21-1,72 (m, 4H), 1,85 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,01 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,57 (d, <i>J</i> = 7,5 Hz, 1H), 8,12-8,16 (m, 2H), 8,30 (d, <i>J</i> = 8,3	2,48	D	472,1	>300

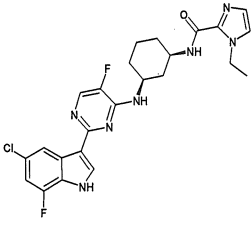
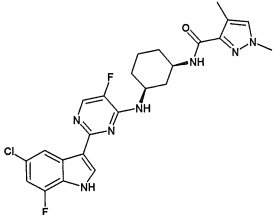
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1H), 8,35 (m, 1H), 12,27 (m, 1H), 12,91 (br s, 1H).				
59	 $[\alpha]_D^{23}$ -123,6 (c 0,16, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22- 1,40 (m, 2H), 1,44- 1,65 (m, 2H), 1,78- 1,92 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 7,15 (m, 1H), 7,53 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,10- 8,17 (m, 2H), 8,34 (d, J= 1,3 Hz, 1H), 11,73- 12,09 (m, 1H), 12,26 (br s, 1H).	2,33	D	487,1	245,2
60	 $[\alpha]_D^{23}$ -135,7 (c 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,29- 1,46 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 4,52 (m, 2H), 6,75 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,45 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (m, 1H).	2,96	D	500,0	>300
61		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27- 1,47 (m, 2H), 1,56 (m,	2,79	D	486,0	>300

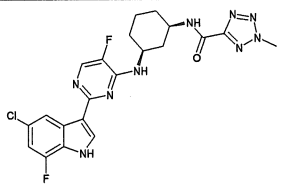
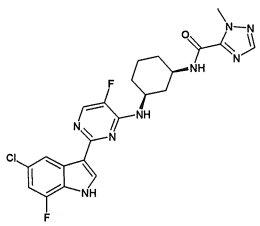
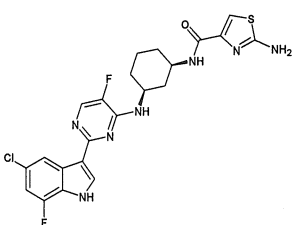
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -139,2 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	1H), 1,76 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,77 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,43 (d, <i>J</i> = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,6 Hz, 1H).				
62	 $[\alpha]_D^{23}$ -64,3 (<i>c</i> 0,14, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,19-1,86 (m, 9H), 1,96-2,13 (m, 3H), 2,16-2,29 (m, 4H), 2,65 (m, 1H), 3,01 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,51 (m, 1H), 7,57 (m, 1H), 8,09-8,17 (m, 2H), 8,33 (m, 1H), 12,28 (s, 1H).	2,10	D	489,1	196,5
63	 $[\alpha]_D^{23}$ -110,5 (<i>c</i> 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,16-1,43 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 2H), 1,78-1,92 (m, 2H), 2,01 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 3,94 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,54 (d, <i>J</i> = 7,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,64-7,72 (m, 2H), 8,12-8,16 (m,	2,24	D	472,0	245

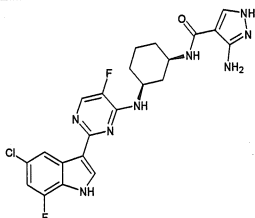
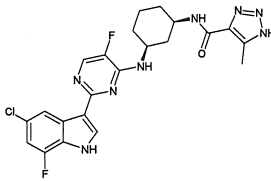
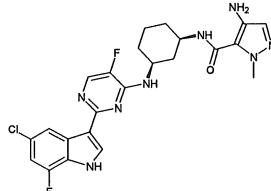
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		2H), 8,34 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 12,28 (br s, 1H), 12,43 (br s, 1H).				
64	 $[\alpha]_D^{23}$ -190,4 (c 0,16, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21-1,38 (m, 2H), 1,44-1,61 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,93 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 2H), 7,69 (s, 1H), 8,09-8,18 (m, 3H), 8,34 (d, J= 1,4 Hz, 1H), 12,28 (s, 1H).	2,21	D	486,0	291,8
65	 $[\alpha]_D^{23}$ -188,8 (c 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24-1,42 (m, 2H), 1,45-1,67 (m, 2H), 1,78-1,97 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,21 (m, 1H), 3,95 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,86 (br s, 2H), 7,03 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,54 (d, J=7,8 Hz, 1H), 8,12-8,17 (m, 2H), 8,20 (m, 1H), 8,34 (m, 1H), 8,44 (m, 1H), 12,29 (s, 1H).	2,62	D	498,8	261,7
66		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23-1,69 (m, 4H), 1,77-	2,55	D	498,9	152,4

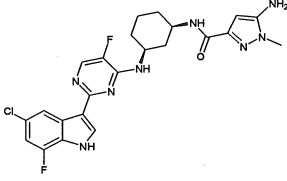
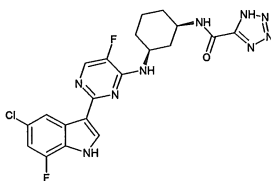
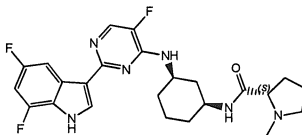
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23} -48,0$ (<i>c</i> 0,15, DMF)	1,91 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,21 (br s, 2H), 7,56 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,50 (m, 1H), 12,29 (d, J= 1,6 Hz, 1H).				
67	 $[\alpha]_D^{23} -170,0$ (<i>c</i> 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,33-1,50 (m, 2H), 1,59 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,38 (m, 1H).	2,55	D	486,9	283
68	 O.R. không có dữ liệu	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,20-1,44 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,37 (d, J= 1,4 Hz,	2,45	D	500,8	267,2

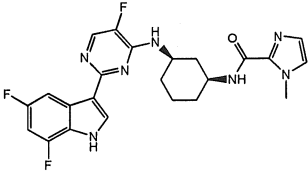
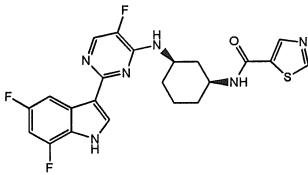
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		1H).				
69	 O.R. không có dữ liệu	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,32-1,49 (m, 2H), 1,60 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 8,38 (d, J= 1,1 Hz, 1H).	2,35	D	472,8	293,5
70	 O.R. không có dữ liệu	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,30-1,48 (m, 2H), 1,58 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,15 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,37 (m, 1H), 8,40 (s, 1H).	2,43	D	486,8	291,9
71	 O.R. không có dữ liệu	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,45 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,35 (m, 1H),	2,19	F	486,1	276,8

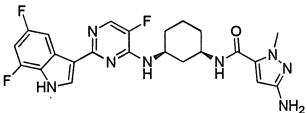
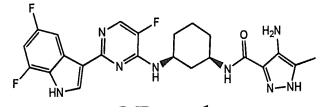
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		6,85 (s, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,37 (m, 1H).				
72	 $[\alpha]_D^{23}$ -189,7 (c 0,11, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,46 (m, 5H), 1,56 (m, 1H), 1,17 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 6,93-7,03 (m, 2H), 7,27 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,37 (d, J= 1,6 Hz, 1H).	2,94	D	499,9	156,4
73	 $[\alpha]_D^{23}$ -175,9 (c 0,16, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,45 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,37 (d, J= 1,6 Hz, 1H).	2,03	D	499,8	248,4
74		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23-1,71 (m, 4H), 1,79-	2,63	D	487,8	259,7

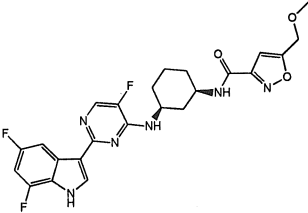
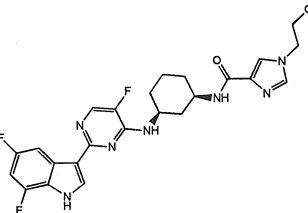
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -118,5 (<i>c</i> 0,22, MeOH)	1,93 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 4,03 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 4,42 (s, 3H), 7,15 (m, 1H), 7,56 (m, 1H), 8,11-8,18 (m, 2H), 8,34 (m, 1H), 8,97 (m, 1H), 12,28 (br s, 1H).				
75	 O.R. không có dữ liệu	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,36-1,53 (m, 2H), 1,57-1,86 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,42 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 8,10 (d, <i>J</i> = 4,6 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,35 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H).	2,78	D	486,8	>300
76	 $[\alpha]_D^{23}$ -266,9 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,23-1,43 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,75 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 8,36 (m, 1H).	2,54	D	503,8	184,8
77		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,23-	2,35	D	486,8	133

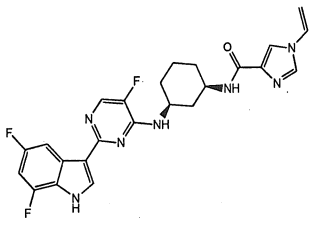
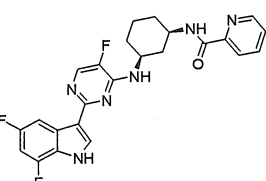
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -36,2 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	1,61 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,89-2,15 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,98 (m, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,38 (m, 1H).				
78	 $[\alpha]_D^{23}$ -299,1 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,44 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,78 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,14 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 4,09 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 8,37 (m, 1H).	2,57	D	486,8	n.d.
79	 $[\alpha]_D^{23}$ -2,3 (<i>c</i> 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,44 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,94-2,17 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,50 (m, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,96 (m, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,06 (br s, 1H), 8,37 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H).	2,51	D	500,9	166,4

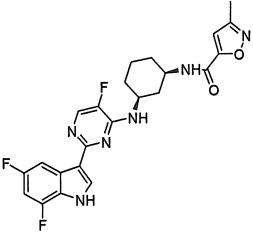
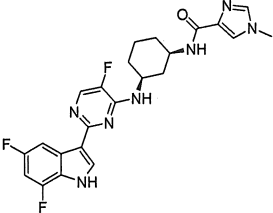
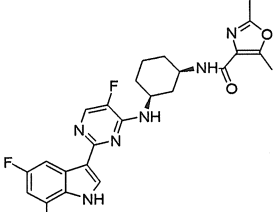
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
80	 $[\alpha]_D^{23}$ -159,3 (<i>c</i> 0,08, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,42 (m, 2H), 1,51 (m, 1H), 1,73 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,26 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,93 (m, 1H), 7,93 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 8,29 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H).	2,44	D	500,9	174,8
81	 O.R. n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,66 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,97 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,38 (d, <i>J</i> = 1,5 Hz, 1H).	2,47	D	473,8	275,1
82	 OR n.d.	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 (m, <i>J</i> =11,3 Hz, 2 H) 1,37 - 1,54 (m, 2 H) 1,57 - 1,71 (m, 4 H) 1,78 (br d, <i>J</i> =17,6 Hz, 2 H) 1,96 - 2,10 (m, 3 H) 2,23 (s, 3 H) 2,18 - 2,29 (m, 1 H) 2,63 - 2,70 (m, 1 H) 2,99 (br	1,01	A	473,3	n.d.

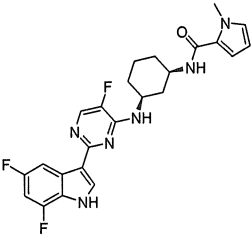
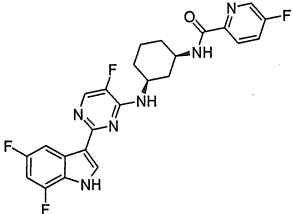
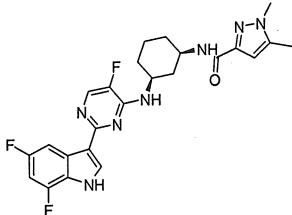
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		d, J=3,7 Hz, 1 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 4,09 - 4,19 (m, 1 H) 7,04 (t, J=10,4 Hz, 1 H) 7,49 (d, J=7,3 Hz, 1 H) 7,59 (d, J=8,4 Hz, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 8,13 (d, J=3,9 Hz, 2 H) 12,24 (br s, 1 H)				
83	 [α]_D²⁰ -172,2 (c 0,34, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22 - 1,68 (m, 4 H) 1,75 - 1,89 (m, 2 H) 2,08 (m, 2 H) 3,86 - 3,99 (m, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 4,18 (m, 1 H) 6,96 (d, J=1,1 Hz, 1 H) 7,04 (t, J=10,4 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=0,7 Hz, 1 H) 7,55 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,10 - 8,15 (m, 2 H) 8,31 (d, J=8,8 Hz, 1 H) 12,35 (br s, 1 H)	1,03	A	470,2	166,6
84	 OR n.d.	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22 - 1,38 (m, 2 H) 1,46 - 1,59 (m, 2 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 2,17 - 2,23 (m, 1 H) 3,90 - 4,01 (m, 1 H) 4,15 - 4,25 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,56 (m, 1 H) 8,02	0,97	A	473,1	295,2

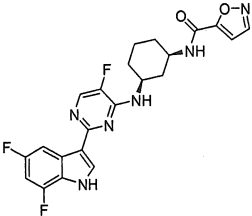
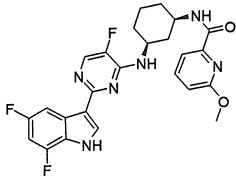
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(m, 1 H) 8,14 - 8,16 (m, 2 H) 8,48 (s, 1 H) 8,60 (m, 1 H) 9,20 (d, J=0,7 Hz, 1 H) 12,21 (s, 1 H)				
85	 [α]_D²⁰ -212,7 (c 0,22, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,30 (m, 2 H) 1,52 (m, 2 H) 1,86 (m, 2 H) 2,06 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,93 (m, 1 H) 4,06 - 4,31 (m, 1 H) 4,71 (m, 2 H) 5,99 (s, 1 H) 7,07 (m, 1 H) 7,57 (d, J=8,1 Hz, 1 H) 7,98 - 8,04 (m, 1 H) 8,11 - 8,20 (m, 3 H) 12,17 - 12,23 (m, 1 H)	1,67	L	485,1	
86	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,21 (m, 1 H) 1,35 (m, 1 H) 1,54 (m, 1 H) 1,86 (m, 1 H) 1,97 (m, 1 H) 2,05 (m, 1 H) 2,13 (s, 3 H) 2,32 (m, 1 H) 3,94 - 4,13 (m, 2 H) 4,17 (m, 2 H) 6,28 (s, 1 H) 7,05 (t, J=10,3 Hz, 1 H) 7,20 (m, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 8,04 (m, 1 H) 8,13 - 8,22 (m, 2 H) 8,25 (s, 1 H) 12,23 (br s, 1 H)	1,70	L	485,1	

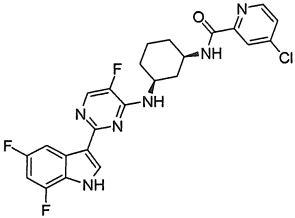
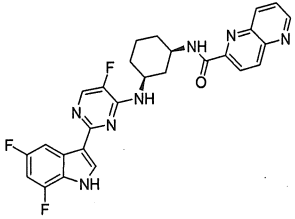
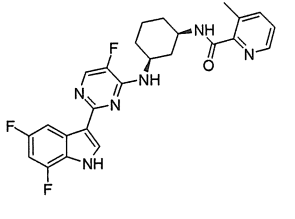
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
87	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 - 1,43 (m, 2 H) 1,46 - 1,62 (m, 2 H) 1,87 (m, J=10,3 Hz, 2 H) 2,03 (m, 1 H) 2,17 (m, 1 H) 3,31 (s, 3 H) 3,98 (m, J=8,1 Hz, 1 H) 4,18 (m, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 6,79 (s, 1 H) 7,05 (t, J=10,4 Hz, 1 H) 7,54 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,14 (d, J=3,7 Hz, 2 H) 8,76 (m, 1 H) 12,18 (s, 1 H)	1,47	L	502,1	n.d.
88	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 - 1,43 (m, 2 H) 1,46 - 1,61 (m, 2 H) 1,85 (m, J=10,8 Hz, 2 H) 2,04 (m, 1 H) 2,14 (m, 1 H) 3,65 (m, 2 H) 3,93 (m, 1 H) 4,02 (m, 2 H) 4,12 - 4,23 (m, 1 H) 4,96 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,51 (m, 1 H) 7,65 (s, 1 H) 7,65 (m, 1 H) 7,68 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,13 (m, 2 H) 12,17 (s, 1 H)	1,61	L	500,2	n.d.

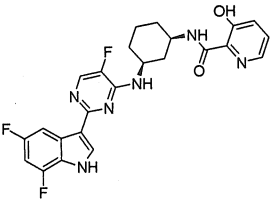
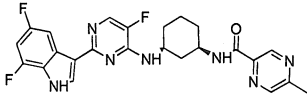
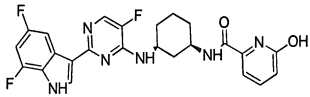
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
89	 OR n.d.	¹ H NMR (360 MHz, clotrongm- <i>d</i>) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 3 H) 1,58 - 1,70 (m, 1 H) 1,95 (m, J=13,9 Hz, 1 H) 2,15 (m, J=12,1 Hz, 1 H) 2,29 (m, 1 H) 2,66 (m, J=11,7 Hz, 1 H) 4,06 - 4,29 (m, 2 H) 4,88 (m, 1 H) 5,03 (m, 1 H) 5,40 (m, 1 H) 6,72 - 6,82 (m, 1 H) 6,89 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,58 (m, 1 H) 7,82 (m, 1 H) 7,95 - 8,08 (m, 2 H) 8,10 (s, 1 H) 9,11 - 9,53 (m, 1 H)	1,21	N	482,2	n.d.
90	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,30-1,54 (m, 2H), 1,55-1,81 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,90-8,01 (m, 2H), 8,02-8,12 (m, 3H), 8,62 (d, J= 4,1 Hz, 1H).	2,77	D	467,0	n.d.
91		¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,25-1,37 (m, 3H), 1,67 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,29 (br. s,	2,56	D	471,0	n.d.

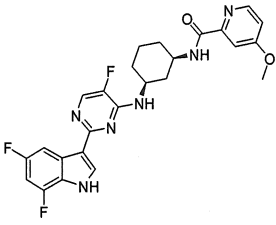
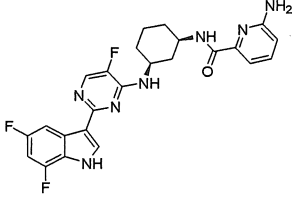
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 (+/-)	1H), 2,35 (s, 3H), 2,68 (m, 1H), 4,15-4,29 (m, 2H), 4,87 (d, J= 7,1 Hz, 1H), 6,43 (d, J= 7,9 Hz, 1H), 6,74-6,82 (m, 2H), 8,04-8,10 (m, 3H), 8,63 (br. s, 1H).				
92	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,11-1,68 (m, 4H), 1,89 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,23 (m, 1H), 2,59 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 4,13 (m, 2H), 4,79 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,92 (d, J= 7,8 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,95-8,07 (m, 3H), 8,62 (br s, 1H).	2,07	D	470,1	n.d.
93	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,19-1,35 (m, 4H), 1,62 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,58 (s, 3H), 4,08-4,20 (m, 2H), 4,86 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 5,42 (br. s, 1H), 6,74 (t, J= 10,9 Hz, 1H), 6,82 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 8,00 (m, 1H), 8,04 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H)	2,77	D	485,1	n.d.

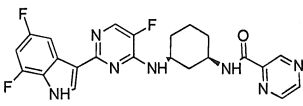
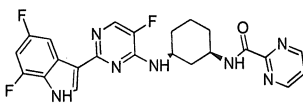
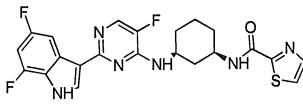
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
94	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,46 (m, 2H), 1,47-1,76 (m, 2H), 1,94-2,10 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,03 (m, 1H), 6,71-6,85 (m, 3H), 7,97 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,77	D	469,1	n.d.
95	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,29-1,53 (m, 2H), 1,54-1,79 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,74 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,15 (m, 1H), 8,51 (m, 1H).	2,91	D	485,1	n.d.
96	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,19-1,63 (m, 4H), 1,74-1,90 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 6,38 (s, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,51 (d, J= 7,5 Hz, 1H), 7,81 (d, J= 8,2 Hz,	2,53	D	484,1	n.d.

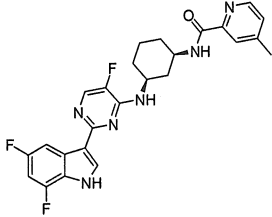
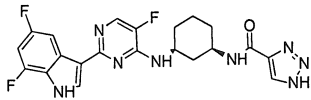
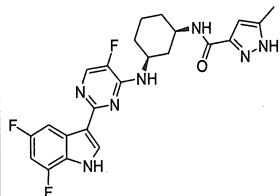
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		1H), 8,01 (m, 1H), 8,12 (s, 2H), 12,18 (br s, 1H)				
97	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25-1,64 (m, 4H), 1,78-1,94 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 3,97 (m, 1H), 4,19 (m, 1H), 6,96-7,12 (m, 2H), 7,55 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H), 8,71 (d, J= 1,6 Hz, 1H), 8,90 (m, 1H), 12,18 (br s, 1H).	2,48	D	457,0	n.d.
98	 [α]_D²³ -202,8 (c 0,13, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CDCl ₃) δ ppm 1,22-1,74 (m, 4H), 2,04 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,86 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,04-4,22 (m, 2H), 5,79 (m, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,90 (d, J= 8,0 Hz, 1H), 7,63-7,77 (m, 2H), 7,78-7,95 (m, 3H), 8,62 (br s, 1H), 10,37 (m, 1H).	3,08	D	497,1	240
99		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,82 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,36 (m,	3,12	D	501,0	86

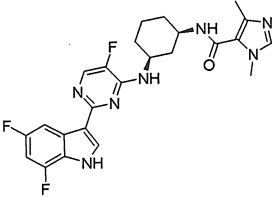
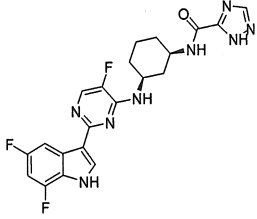
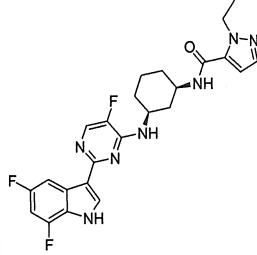
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -195,7 (<i>c</i> 0,13, MeOH)	1H), 6,80 (m, 1H), 7,62 (m, 1H), 7,94-8,16 (m, 4H), 8,57 (m, 1H).				
100	 $[\alpha]_D^{23}$ -182,4 (<i>c</i> 0,21, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,33-1,61 (m, 2H), 1,62-1,82 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,48 (d, J= 12,1 Hz, 1H), 4,02 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,83 (m, 1H), 7,97 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,45 (m, 1H), 8,57 (m, 2H), 9,02 (d, J= 2,9 Hz, 1H).	2,77	D	518,1	84,6
101	 $[\alpha]_D^{23}$ -154,1 (<i>c</i> 0,22, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,48 (m, 2H), 1,56 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,70 (m, 1H), 7,97 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,08 (m, 2H),	2,77	D	481,1	236

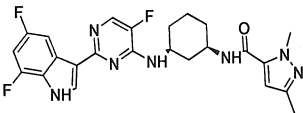
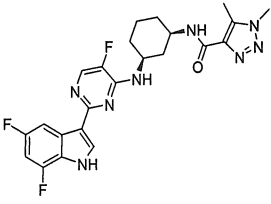
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		8,38 (m, 1H).				
102	 $[\alpha]_D^{23}$ -154,0 (<i>c</i> 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,29-1,54 (m, 2H), 1,55-1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,12 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,31 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,06-8,13 (m, 2H).	3,21	D	483,1	176
103	 $[\alpha]_D^{23}$ -127,5 (<i>c</i> 0,16, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,54 (m, 2H), 1,55-1,79 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 4,16 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,11 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 9,07 (m, 1H).	2,62	D	482,1	215
104	 $[\alpha]_D^{23}$ -199,6 (<i>c</i> 0,22, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,48 (m, 2H), 1,49-1,78 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,72 (d, <i>J</i> = 8,7	2,17	F	483,2	226,6

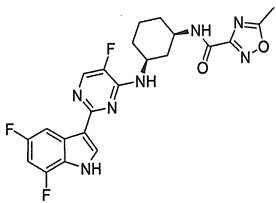
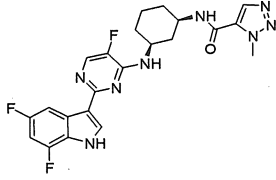
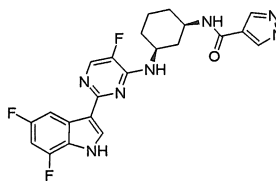
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).				
105	 $[\alpha]_D^{23}$ -181,5 (<i>c</i> 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,29- 1,52 (m, 2H), 1,53- 1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 7,63 (d, J= 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,41 (d, J= 5,7 Hz, 1H).	2,52	F	497,2	233,8
106	 $[\alpha]_D^{23}$ -97,4 (<i>c</i> 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28- 1,50 (m, 2H), 1,51- 1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01- 8,10 (m, 2H).	2,28	D	482,1	190
107		¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26-	2,52	D	468,0	269

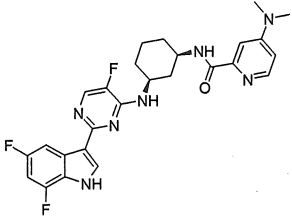
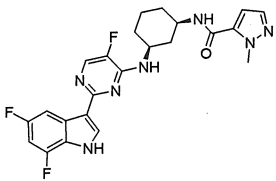
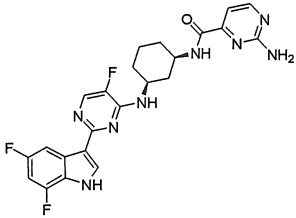
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 [α]_D²³ -80,5 (c 0,07, DMF)	1,71 (m, 4H), 1,80-1,92 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,55 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,10-8,18 (m, 2H), 8,71 (m, 1H), 8,75-8,88 (m, 2H), 9,17 (d, J= 1,2 Hz, 1H).				
108	 [α]_D²³ -154,0 (c 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,29-1,82 (m, 4H), 2,03 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 4,17 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,61 (m, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,09 (s, 1H), 8,93 (d, J= 4,9 Hz, 2H).	2,32	D	468,1	>300
109	 Không có dữ liệu OR	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,54 (m, 2H), 1,56 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,11 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,82 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,93 (d, J= 3,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,09 (m, 2H).	2,73	D	473,0	277,0

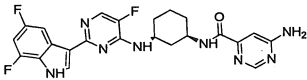
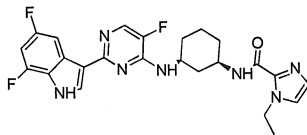
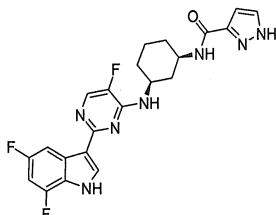
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
110	 $[\alpha]_D^{23}$ -167,0 (<i>c</i> 0,15, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,52 (m, 2H), 1,54-1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,4 (m, 1H), 2,43(s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,36 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 8,45 (d, <i>J</i> = 4,9 Hz, 1H).	2,95	D	481,1	255
111	 $[\alpha]_D^{20}$ -170 (<i>c</i> 0,2, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,79 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H), 8,18 (s, 1H).	2,28	D	457,0	265
112	 $[\alpha]_D^{23}$ -187,9 (<i>c</i> 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,78 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,40 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,39	D	470,1	283

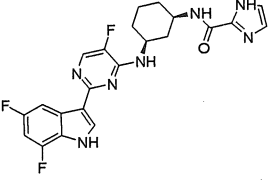
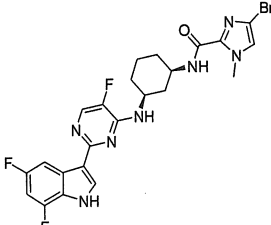
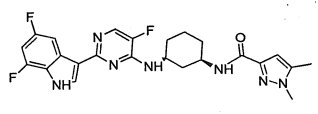
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
113	 [α]_D²³ -134,5 (c 0,12, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28-1,46 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,48 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,05 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).	2,02	D	484,1	>300
114	 [α]_D²³ -213,5 (c 0,08, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,20-1,63 (m, 4H), 1,72-1,85 (m, 2H), 1,91 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 3,93 (m, 1H), 4,24 (m, 1H), 6,84 (m, 1H), 7,08 (m, 1H), 7,41 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 8,09 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,49 (m, 1H), 11,81 (br s, 1H).	1,98	F	457,1	289,8
115	 [α]_D²³ -210,9 (c 0,17,	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,50 (m, 6H), 1,57 (m, 1H), 1,87-2,13 (m, 3H), 2,37 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 4,53 (m, 2H), 6,65-6,76 (m, 2H), 6,98 (m, 1H), 7,45 (d,	2,44	D	484,1	266,8

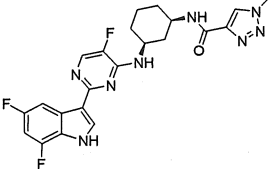
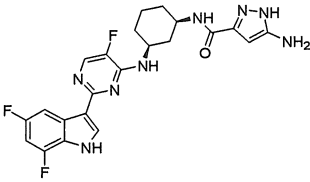
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	MeOH)	J= 2,0 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,95 (m, 1H).				
116	 [α]_D²³ -184,5 (c 0,1, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,45 (m, 2H), 1,46-1,77 (m, 2H), 1,90-2,11 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,25 (m, 1H), 2,40 (d, J= 11,8 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,53 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,64	D	484,1	279
117	 [α]_D²³ -162,9 (c 0,12, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,50 (m, 2H), 1,52-1,78 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 3,98 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H).	2,53	D	485,1	202
118		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,19-1,77 (m, 4H), 1,93-2,12 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 4,13 (m, 1H),	2,52	D	472,1	233

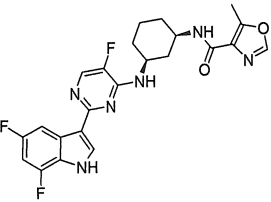
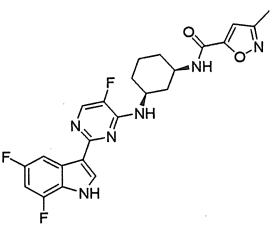
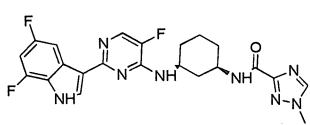
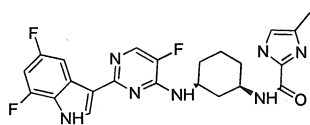
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -297,5 (<i>c</i> 0,07, MeOH)	4,30 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).				
119	 $[\alpha]_D^{23}$ -184,0 (<i>c</i> 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,77 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 4,10 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,11 (s, 1H).	2,47	D	471,0	285
120	 $[\alpha]_D^{23}$ -160,0 (<i>c</i> 0,12, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,21-1,77 (m, 4H), 1,84-2,11 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,91-8,10 (m, 4H).	2,33	D	470,2	>300
121		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,49 (m, 2H), 1,50-1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,43 (m, 1H),	2,18	D	510,1	282,8

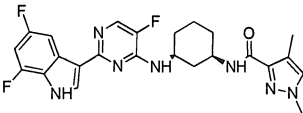
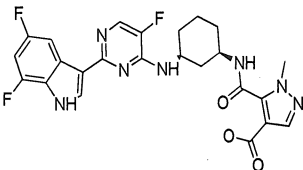
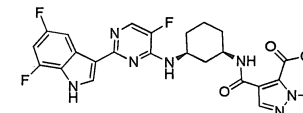
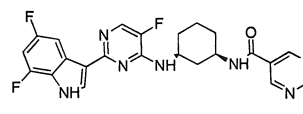
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 [α]_D²³ -136,6 (c 0,11, MeOH)	3,06 (s, 6H), 4,11 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,71 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,37 (d, J= 2,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,10 (m, 2H), 8,13 (d, J= 5,9 Hz, 1H).				
122	 [α]_D²³ -69,0 (c 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,78 (m, 4H), 1,91-2,13 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 4,09-4,15 (br s, 4H), 4,32 (m, 1H), 6,74-6,86 (m, 2H), 7,43 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).	2,56	D	469,8	>300
123	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,51 (m, 2H), 1,52-1,78 (m, 2H), 1,94-2,13 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,20 (d, J= 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,08-8,10 (m, 2H), 8,43 (d, J= 5,0 Hz, 1H).	2,43	D	482,9	235

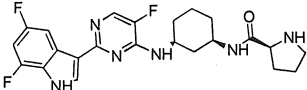
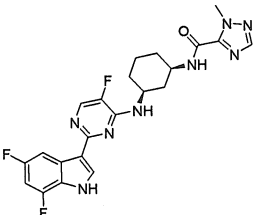
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
124	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,50 (m, 2H), 1,52-1,78 (m, 2H), 1,94-2,13 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,11 (d, J= 1,0 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01-8,09 (m, 2H), 8,39 (d, J= 1,0 Hz, 1H).	2,36	D	482,8	228
125	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,22-1,46 (m, 5H), 1,48-1,81 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,26 (d, J= 12,2 Hz, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,47 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,97 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,67	D	483,9	n.d.
126	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25-1,64 (m, 4H), 1,78-1,93 (m, 2H), 2,04 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 3,96 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 6,67 (m, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,73 (br s, 1H), 8,02 (m,	2,33	D	456,1	>300

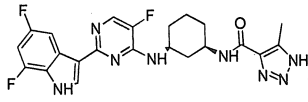
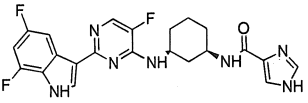
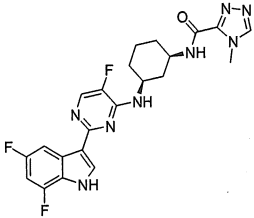
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		1H), 8,10-8,17 (m, 3H), 12,18 (s, 1H), 13,14 (br s, 1H).				
127	 $[\alpha]_D^{23}$ -209,2 (<i>c</i> 0,14, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,32-1,48 (m, 2H), 1,50-1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,16 (s, 2H), 7,98 (m, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,34	D	455,9	>300
128	 $[\alpha]_D^{23}$ -179,0 (<i>c</i> 0,25, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,47 (m, 2H), 1,48-1,76 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,03 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	3,09	D	549,7	176
129	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24-1,62 (m, 4H), 1,76-1,89 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,92 (m, 1H), 4,16 (m,	2,58	D	483,9	158

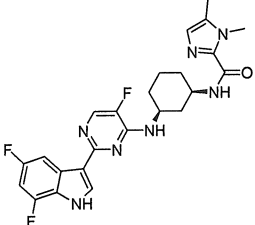
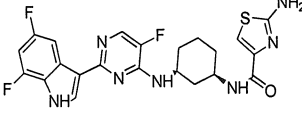
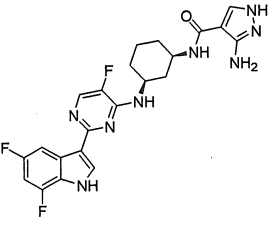
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		1H), 6,39 (s, 1H), 7,05 (m, 1H), 7,52 (d, J= 7,3 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,10-8,17 (m, 2H), 12,18 (br s, 1H).				
130	 $[\alpha]_D^{23}$ -162,0 (<i>c</i> 0,04, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,76 (m, 4H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 4,05-4,19 (br s, 4H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,00-8,10 (m, 2H), 8,28 (s, 1H).	2,38	D	470,9	>300
131	 $[\alpha]_D^{23}$ -73,9 (<i>c</i> 0,14, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,45 (m, 2H), 1,46-1,77 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 4,06 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 5,86 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,15	D	471,0	245,7
132		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,47 (m, 2H), 1,49-1,77 (m, 2H), 1,91-2,12 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,36 (m, 1H), 2,59	2,69	D	471,0	266,7

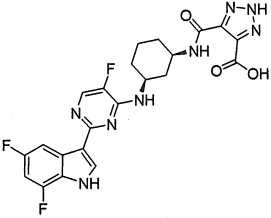
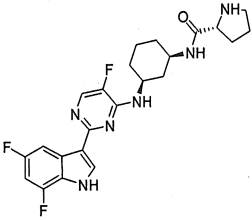
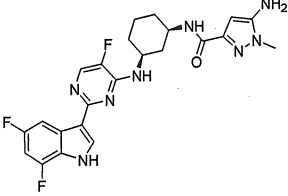
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 OR n.d.	(s, 3H), 4,07 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,94-8,00 (m, 2H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).				
133	 [α]_D²³ -281,0 (c 0,11, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,16-1,67 (m, 4H), 1,81-2,02 (m, 2H), 2,14 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,31 (m, 1H), 4,00 (m, 1H), 4,21 (m, 1H), 6,65-6,75 (m, 2H), 7,88 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 7,93 (m, 1H), 7,97 (s, 1H).	2,64	D	471,0	278,5
134	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,28-1,78 (m, 4H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,12 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,40 (s, 1H).	2,14	F	471,2	183,2
135	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,45 (m, 2H), 1,48-1,77 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,27 (m, 1H),	2,03	F	470,1	281,9

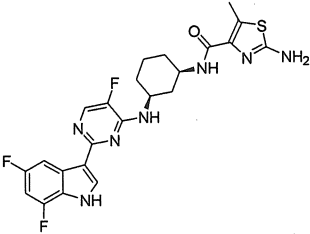
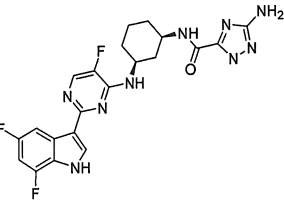
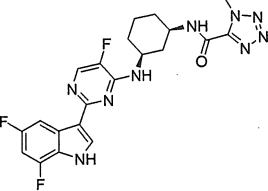
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		2,41 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,73-6,97 (m, 2H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).				
136	 [α]_D²³ -203,6 (c 0,09, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,46 (m, 2H), 1,48-1,75 (m, 2H), 1,97 (m, 1H), 2,08 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,27 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,00-8,09 (m, 2H).	2,69	D	484,9	265,1
137	 		2,47, 2,63	D	513,8	n.d.
138	 [α]_D²³ -183,5 (c 0,08,	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,34-1,51 (m, 2H), 1,53-1,78 (m, 2H), 2,02 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,24 (m, 1H), 2,48 (m, 1H),	2,31	D	467,8	>300

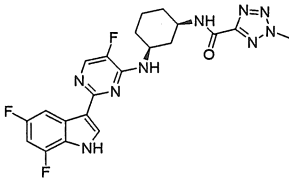
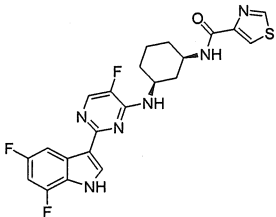
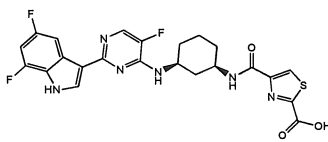
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	DMF)	4,15 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,92 (m, 1H), 8,06-8,14 (m, 2H), 8,17 (s, 1H), 9,19 (s, 2H), 9,30 (br s, 1H).				
139	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,20-1,51 (m, 3H), 1,56-1,80 (m, 4H), 1,85-2,16 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,32 (m, 1H), 2,88 (m, 1H), 2,96 (m, 1H), 3,56 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,28 (m, 1H), 6,79 (m, 1H), 7,97 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,01 (d, J= 9,8 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H).	1,93	D	459,0	208,1
140	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,50 (m, 2H), 1,51-1,78 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,32 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).	2,54	D	470,9	172,7
141		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,49 (m, 2H), 1,51-				

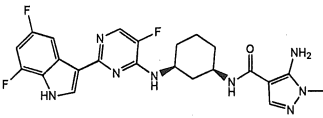
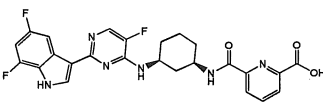
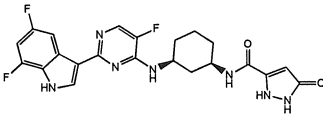
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -164,8 (<i>c</i> 0,19, MeOH)	1,79 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,39 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,0 Hz, 1H), 7,99-8,12 (m, 2H).	2,37	D	470,8	256,6
142	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,47 (m, 2H), 1,55 (m, 1H), 1,69 (m, 1H), 1,98 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,09 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,00-8,11 (m, 2H).	2,02	D	455,8	219,9
143	 $[\alpha]_D^{23}$ -178,1 (<i>c</i> 0,07, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-1,51 (m, 2H), 1,52-1,79 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 4,11 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,53 (s, 1H).	2,31	D	470,9	169,8
144		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-	2,42	D	483,9	204,9

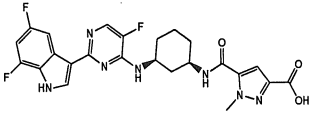
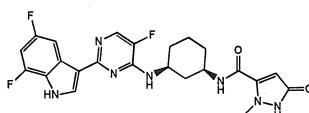
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -154,6 (c 0,2, MeOH)	1,44 (m, 2H), 1,54 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,99 (m, 1H), 2,02 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,26 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 4,04 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,74-6,86 (m, 2H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).				
145	 $[\alpha]_D^{23}$ -231,1 (c 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,18-1,77 (m, 4H), 1,19 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 4,04 (m, 1H), 4,29 (m, 1H), 6,78 (m, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,95 (d, J= 3,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J= 10,3 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H).	2,34	D	487,8	178,1
146	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,20-1,45 (m, 2H), 1,46-1,77 (m, 2H), 1,94-2,11 (m, 2H), 2,22-2,40 (m, 2H), 4,04 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,79 (m, 1H).	2,20	D	470,9	169,7
147		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,23-1,46 (m, 2H), 1,50-1,79 (m, 2H), 1,96 (m,	2,34	D	500,9	>300

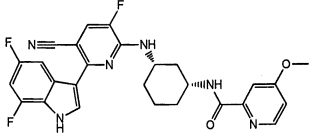
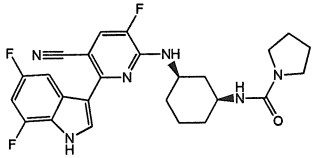
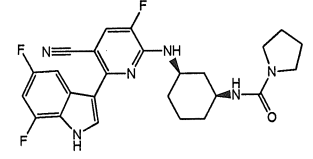
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -205,5 (<i>c</i> 0,23, MeOH)	1H), 2,15 (m, 1H), 2,30 (m, 1H), 2,42 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,96 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).				
148	 $[\alpha]_D^{23}$ -114,1 (<i>c</i> 0,19, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,18-1,50 (m, 3H), 1,55-1,82 (m, 4H), 1,88-2,16 (m, 3H), 2,22 (m, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,89 (m, 1H), 2,97 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,88 (m, 1H), 4,27 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,97 (m, 1H), 8,01 (m, 1H), 8,06 (s, 1H).	1,84	D	459,0	220,8
149	 $[\alpha]_D^{23}$ -205,8 (<i>c</i> 0,19, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,44 (m, 2H), 1,53 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,96 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 3,63 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,31 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,97 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).	2,27	D	484,9	253,4
150		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,23-	2,56	D	501,9	248,4

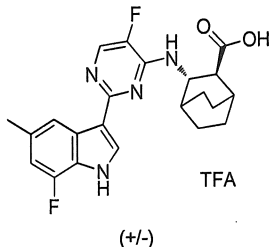
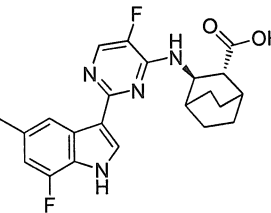
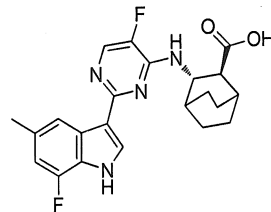
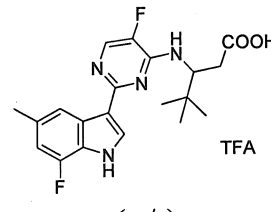
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 $[\alpha]_D^{23}$ -299,4 (<i>c</i> 0,13, MeOH)	1,49 (m, 2H), 1,52 (m, 1H), 1,68 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,35 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 4,00 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,07 (s, 1H).				
151	 OR n.d.	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,18-1,63 (m, 4H), 1,76-1,90 (m, 2H), 2,03 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 3,90 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 5,94 (m, 2H), 7,04 (m, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,2 Hz, 1H), 7,88 (m, 1H), 8,02 (m, 1H), 8,13 (m, 2H), 11,80-12,7 (br s, 1H).	2,10	D	471,7	>300
152	 $[\alpha]_D^{23}$ -109,6 (<i>c</i> 0,06, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,77 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,09 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,34 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,99 (d, <i>J</i> = 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).	2,24	D	471,9	250,3
153		¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,26-	2,43	D	471,9	230,0

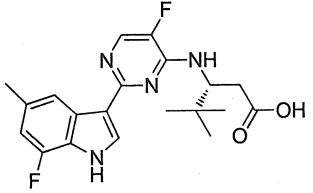
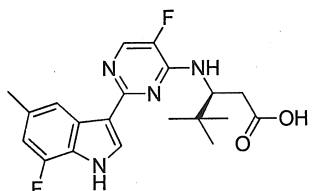
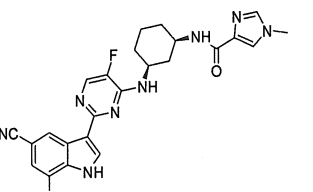
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 [α]_D²³ -194,4 (c 0,06, MeOH)	1,79 (m, 4H), 2,00 (m, 1H), 2,10 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 4,18 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 4,43 (s, 3H), 6,80 (m, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).				
154	 [α]_D²³ -158,6 (c 0,13, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,27-1,52 (m, 2H), 1,54-1,79 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,43 (m, 1H), 4,14 (m, 1H), 4,35 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 7,99 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,02-8,10 (m, 2H), 8,24 (d, J= 1,9 Hz, 1H), 9,00 (d, J= 1,9 Hz, 1H).	2,57	D	473,0	266,8
155	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,27 - 1,39 (m, 1 H) 1,42 - 1,69 (m, 3 H) 1,88 (m, J=7,0 Hz, 2 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 2,20 (m, J=11,4 Hz, 1 H) 3,95 - 4,06 (m, 1 H) 4,19 (m, J=7,5, 4,0 Hz, 1 H) 7,01 - 7,19 (m, 1 H) 7,55 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 8,03 (m, 1 H) 8,13 - 8,28 (m, 3 H) 8,46 (s, 1	1,39	L	517,1	260,8

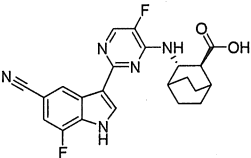
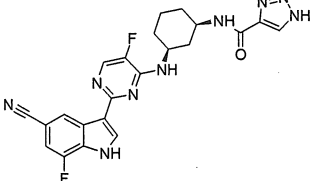
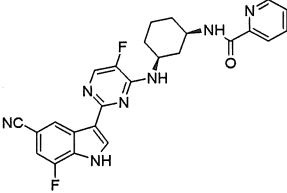
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		H) 12,19 (br s, 1 H)				
156	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 - 1,35 (m, 2 H) 1,40 - 1,54 (m, 2 H) 1,86 (m, J=11,4 Hz, 2 H) 2,00 - 2,07 (m, 1 H) 2,17 (m, J=12,1 Hz, 1 H) 3,49 (s, 3 H) 3,85 - 3,94 (m, 1 H) 4,11 - 4,20 (m, 1 H) 6,11 (s, 2 H) 7,05 (t, J=10,1 Hz, 1 H) 7,49 - 7,55 (m, 2 H) 7,66 (s, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,14 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 12,18 (br s, 1 H)	1,72	L	485,1	248,7
157	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,32 - 1,48 (m, 2 H) 1,52 - 1,66 (m, 2 H) 1,95 (m, 2 H) 2,09 (m, 1 H) 2,23 - 2,34 (m, 1 H) 4,00 - 4,14 (m, 1 H) 4,18 - 4,30 (m, 1 H) 7,02 - 7,10 (m, 1 H) 7,57 (m, 1 H) 8,04 (m, 1 H) 8,15 - 8,29 (m, 5 H) 9,04 (m, 1 H) 12,19 (br s, 1 H) 13,07 (br s, 1 H).	1,38	L	511,1	n.d.
158	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,21 - 1,40 (m, 2 H) 1,52 (m, J=11,7 Hz, 2 H)	1,56	K	472,2	n.d.

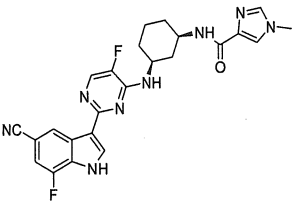
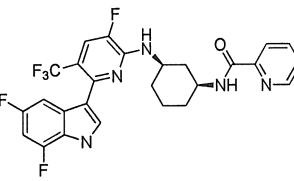
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		1,80 - 1,93 (m, 2 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 2,11 - 2,22 (m, 1 H) 3,89 - 3,99 (m, 1 H) 4,03 - 4,25 (m, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 7,01 - 7,09 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 8,02 (m, 2 H) 8,08 - 8,18 (m, 2 H) 12,16 (br s, 1 H).				
159	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (m, J=9,5 Hz, 2 H) 1,45 - 1,58 (m, 2 H) 1,89 (m, J=10,8 Hz, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 3,88 - 3,98 (m, 1 H) 4,06 (s, 3 H) 4,14 - 4,25 (m, 1 H) 7,05 (t, J=10,2 Hz, 1 H) 7,26 (s, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,13 - 8,17 (m, 2 H) 8,45 (m, 1 H) 12,19 (br s, 1 H)	0,72	A	514,2	n.d.
160	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 - 1,62 (m, 4 H) 1,77 - 1,98 (m, 2 H) 2,04 (m, 1 H) 2,16 (m, 1 H) 3,85 - 3,98 (m, 1 H) 4,12 - 4,27 (m, 1 H) 6,06 (s, 1 H) 6,99 - 7,12 (m, 1 H) 7,52 (d, J=7,7 Hz, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,14 (m,	1,76	K	486,3	n.d.

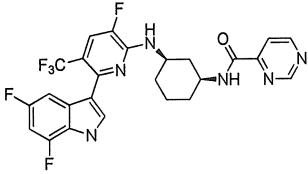
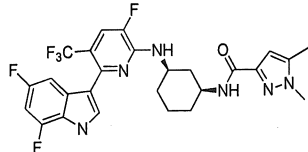
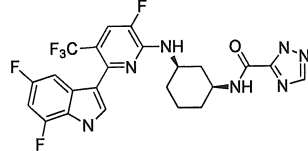
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		3 H) 8,20 (m, 1 H) 12,00 (s, 1 H)				
161	 [α]_D²⁰ -217,8 (c 0,62, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,36 (m, 1 H) 1,46 (m, 2 H) 1,70 (m, 1 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 1,98 - 2,20 (m, 2 H) 3,89 (s, 3 H) 7,04 - 7,23 (m, 2 H) 7,52 (m, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 7,80 - 8,06 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,44 (m, 1 H) 8,61 (m, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)	1,76	H	521,4	285,5
162	 [α]_D²⁰ -214,9 (c 0,28, DMF)		1,97	B	483,4	n.d.
163	 [α]_D²⁰ +224,2 (c 0,27, DMF)		1,97	B	483,4	n.d.
164		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,35 - 1,69 (m, 5 H) 1,71 - 1,85 (m, 3 H) 1,92 (br s, 1 H) 2,04 (m, 1 H) 2,43 (s, 4 H) 2,93 (m, 1	2,59	C	413,2	>250

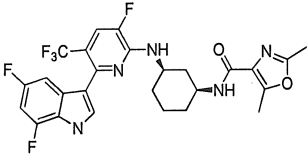
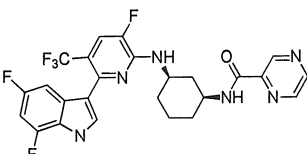
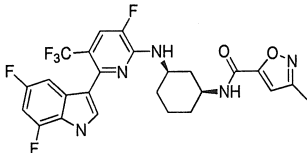
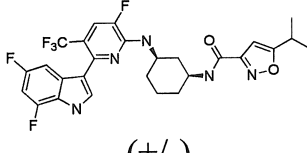
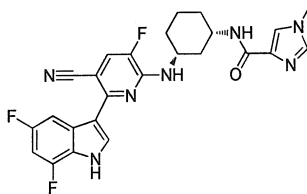
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	 (+/-)	H) 4,93 (m, 1 H) 6,94 (m, 1 H) 8,11 (s, 1 H) 8,25 (br s, 1 H) 8,39 (br s, 1 H) 12,40 (br s, 2 H)				
165	 [α]_D²⁰ +23,4 (c 0,26, DMF)		2,52	C	413,1	n.d.
166	 [α]_D²⁰ -27,3 (c 0,26, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 - 1,59 (m, 5 H) 1,62 - 1,80 (m, 3 H) 1,86 (br s, 1 H) 1,93 (br s, 1 H) 2,35 (s, 3 H) 2,78 (br d, J=6,6 Hz, 1 H) 4,71 (br t, J=6,8 Hz, 1 H) 6,77 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,44 (m, 1 H) 7,90 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 8,07 (d, J=9,3 Hz, 2 H) 11,82 (br s, 1 H) 12,17 (br s, 1 H)	2,53	C	413,2	98
167	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,99 (s, 9 H) 2,45 (s, 3 H) 2,64 (br s, 1 H) 2,70 - 2,80 (m, 1 H) 4,95 (m, 1 H) 6,95 (m, 1 H) 8,20	2,44	C	389,2	182

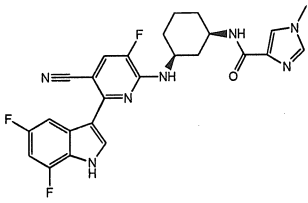
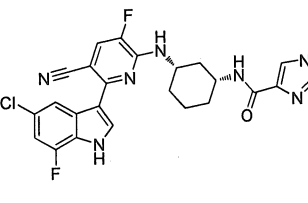
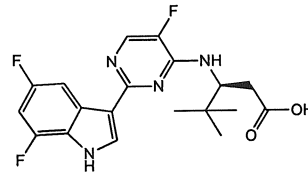
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(s, 1 H) 8,24 - 8,34 (m, 1 H) 8,41 (br s, 1 H) 8,46 - 8,80 (m, 1 H) 11,77 - 12,80 (m, 2 H)				
168	 $[\alpha]_D^{20} +33,3$ (c 0,27, DMF)		2,40	C	389,1	132
169	 $[\alpha]_D^{20} -34,6$ (c 0,27, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,98 (s, 9 H) 2,43 (s, 3 H) 2,55 (d, J=10,4 Hz, 1 H) 2,60 - 2,67 (m, 1 H) 4,80 - 4,91 (m, 1 H) 6,84 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,40 (br d, J=8,5 Hz, 1 H) 7,97 (d, J=2,5 Hz, 1 H) 8,09 (d, J=4,1 Hz, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 11,87 (d, J=2,5 Hz, 1 H)	2,39	C	389,1	144
170	 $[\alpha]_D^{23} -228,1$ (c 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,22-1,59 (m, 3H), 1,76 (m, 1H), 1,95-2,13 (m, 2H), 2,26 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 7,27 (d, J= 10,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61	2,22	D	477,1	276,3

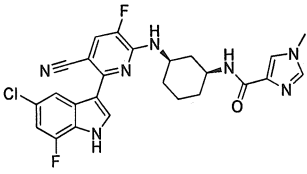
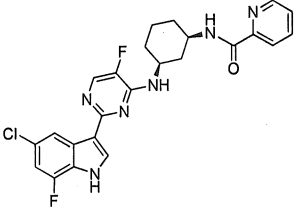
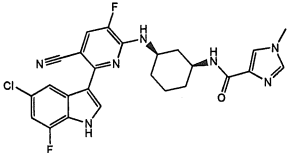
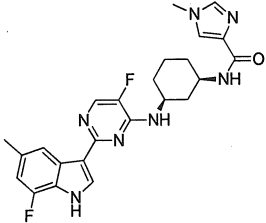
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(s, 1H), 8,02 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,80 (br s, 1H).				
171	 [α]_D²³ -44,7 (c 0,2, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,41-1,91 (m, 7H), 1,98-2,14 (m, 3H), 2,72 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 4,94 (d, J= 6,8 Hz, 1H), 7,26 (m, 1H), 8,01 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,87 (d, J= 1,0 Hz, 1H).	2,96	D	424,1	211,6
172	 [α]_D²³ -149,1 (c 0,13, MeOH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,65 (m, 3H), 1,78 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,46 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 8,03 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,82 (d, J= 0,8 Hz, 1H).	0,20	D	463,9	>300
173	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,29-1,67 (m, 3H), 1,79 (m, 1H), 1,96-2,15 (m, 2H), 2,29 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,94 (m, 1H), 8,03 (d, J= 4,1	2,97	D	474,1	n.d.

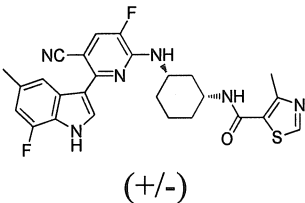
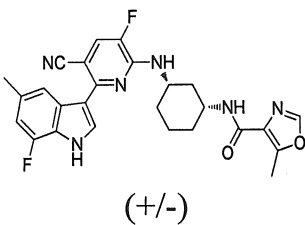
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1H), 8,07 (m, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,62 (m, 1H), 8,82 (m, 1H).				
174	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,29-1,59 (m, 3H), 1,77 (m, 1H), 1,96-2,13 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 3,75 (s, 3H), 4,10 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 8,02 (d, J= 4,0 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,80 (m, 1H).	2,20	D	477,1	n.d.
175	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28 - 1,45 (m, 3 H) 1,65 (m, J=11,90, 11,90, 11,90 Hz, 1 H) 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 1,91 - 2,03 (m, 1 H) 2,09 (m, J=11,70 Hz, 1 H) 3,74 - 3,88 (m, 1 H) 4,04 - 4,19 (m, 1 H) 6,95 - 7,12 (m, 1 H) 7,34 - 7,50 (m, 2 H) 7,54 - 7,65 (m, 2 H) 7,73 (d, J=11,66 Hz, 1 H) 7,90 - 8,06 (m, 2 H) 8,56 (d, J=8,14 Hz, 1 H) 8,63 (m, 1 H) 12,11 (br. s., 1 H)	2,31	A	534,2	n.d.

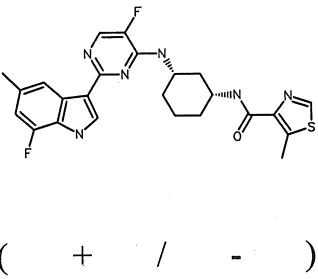
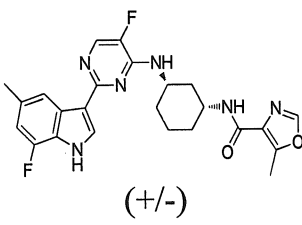
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
176	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 - 1,52 (m, 4 H) 1,75 - 1,89 (m, 2 H) 1,92 - 2,02 (m, 1 H) 2,09 (m, 1 H) 3,71 - 3,87 (m, 1 H) 4,11 (d, J=4,40 Hz, 1 H) 6,93 - 7,21 (m, 1 H) 7,31 - 7,48 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 7,99 (m, 1 H) 8,87 (m, 1 H) 9,04 (m, 1 H) 9,31 (m, 1 H) 12,11 (br. s., 1 H)	1,26	A	535,2	n.d.
177	 (+/-)		1,17	A	551,2	n.d.
178	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 - 1,48 (m, 4 H) 1,74 - 1,84 (m, 2 H) 1,92 - 2,00 (m, 1 H) 2,04 (m, 1 H) 3,70 - 3,88 (m, 1 H) 4,01 - 4,18 (m, 1 H) 6,99 - 7,10 (m, 1 H) 7,39 (m, 1 H) 7,45 (m, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,73 (m, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 8,45 (m, 1 H) 12,11 (br. s., 1 H)	1,92	B	524,4	n.d.

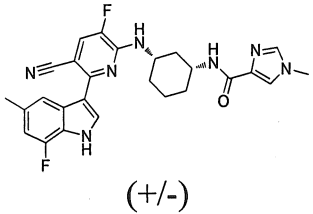
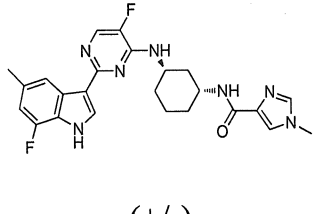
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
179	 (+/-)		2,31	K	552,3	n.d.
180	 (+/-)		2,21	K	535,2	n.d.
181	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,18 - 1,38 (m, 4 H) 1,72 - 1,87 (m, 2 H) 1,92 - 2,00 (m, 1 H) 2,06 (m, 1 H) 2,28 (s, 3 H) 3,66 - 3,81 (m, 1 H) 4,01 - 4,11 (m, 1 H) 6,82 - 6,91 (m, 1 H) 6,98 - 7,11 (m, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 2 H) 7,63 (s, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 8,79 (d, J=7,92 Hz, 1 H) 12,11 (br. s., 1 H)	1,28	A	538,2	n.d.
182	 (+/-)		2,39	K	566,3	n.d.
183			1,82	B	494,2	n.d.

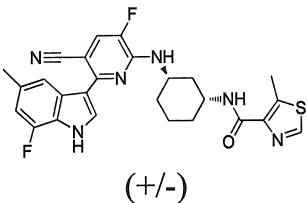
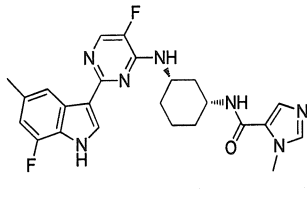
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	$[\alpha]_D^{20} +222,4$ (c 0,29, DMF)					
184	 $[\alpha]_D^{20} -211,2$ (c 0,29, DMF)		1,82	B	494,2	n.d.
185	 $[\alpha]_D^{20} -250,2$ (c 0,2, CDCl ₃)	¹ H NMR (400 MHz, CLOTONGM-d) δ ppm 1,11 - 1,34 (m, 3 H), 1,34 - 1,45 (m, 1 H), 1,59 - 1,82 (m, 1 H), 1,85 - 1,98 (m, 1 H), 2,12 (m, 1 H), 2,28 (m, 1 H), 2,48 (d, J=11,7 Hz, 1 H), 3,34 - 3,39 (m, 1 H), 3,70 (s, 3 H), 4,00 - 4,15 (m, 1 H), 4,18 - 4,35 (m, 1 H), 5,47 (m, 1 H), 6,93 (m, 1 H), 7,26 - 7,30 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,53 (s, 1 H), 8,13 (m, 1 H), 8,25 (s, 1 H)	1,91	B	509,2	n.d.
186	 $[\alpha]_D^{20} -41,2$ (c 0,26, DMF)		1,59	B	393,2	n.d.

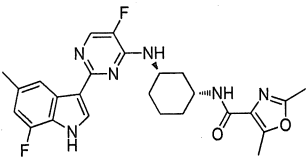
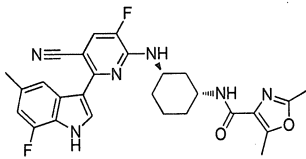
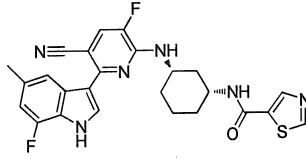
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	DMF)					
187	 OR n.d.		1,91	B	509,2	n.d.
188	 [α] _D ²⁰ -61,8 (c 0,5, CH ₂ Cl ₂)		2,17	K	482,1	n.d.
189	 (+/-)		1,50	H	510,3	n.d.
190	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, clotrongm-d) δ ppm 1,16 - 1,33 (m, 1 H) 1,53 - 1,78 (m, 1 H) 1,86 - 1,98 (m, 1 H) 2,08 - 2,17 (m, 1 H) 2,28 (m, 1 H) 2,47 (s, 3 H) 2,62 - 2,70 (m, 1 H) 3,70 (s, 3 H) 4,20 (m, 1 H) 4,86 - 4,94 (m, 1 H) 6,76 (m, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 7,52 (s, 1 H) 8,02 - 8,07 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 9,42	1,75	B	465,2	n.d.

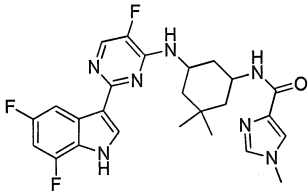
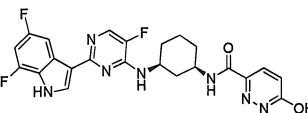
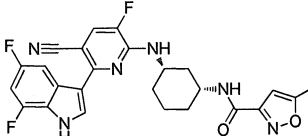
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(br s, 1 H)				
191	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,30 - 1,49 (m, 3 H) 1,64 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 1,86 (m, 2 H) 1,99 (br d, J=10,7 Hz, 1 H) 2,12 (br d, J=11,7 Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,71 (s, 3 H) 3,84 - 3,93 (m, 1 H) 4,23 - 4,31 (m, 1 H) 6,90 (d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,67 (m, 1 H) 7,82 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,21 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,89 (s, 1 H) 12,08 (br s, 1 H)	3,27	C	507,1	232
192	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,30 - 1,47 (m, 3 H) 1,58 - 1,70 (m, 1 H) 1,78 - 1,89 (m, 2 H) 1,94 - 2,01 (m, 1 H) 2,07 (br d, J=12,0 Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 2,53 (s, 3 H) 3,81 - 3,93 (m, 1 H) 4,20 - 4,30 (m, 1 H) 6,90 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,67 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,03 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H)	3,11	C	491,1	>250

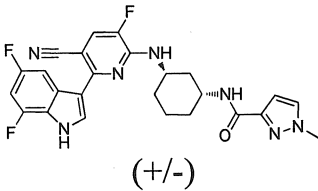
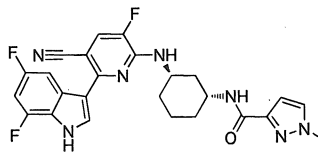
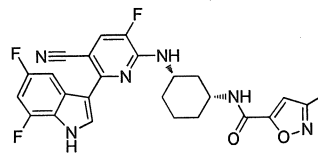
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		8,32 (s, 1 H) 12,08 (br s, 1 H)				
193	 (+ / -)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 - 1,46 (m, 2 H) 1,47 - 1,64 (m, 2 H) 1,80 - 1,95 (m, 2 H) 2,02 (br d, J=9,8 Hz, 1 H) 2,12 - 2,28 (m, 1 H) 2,46 (br s, 3 H) 2,73 (br s, 3 H) 4,00 (br s, 1 H) 4,25 (br s, 1 H) 6,85 (br d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,49 (br d, J=6,6 Hz, 1 H) 7,97 - 8,08 (m, 1 H) 8,08 - 8,17 (m, 2 H) 8,21 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 8,90 (br s, 1 H) 11,91 (br s, 1 H)	3,11	C	483,1	234
194	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 - 1,64 (m, 4 H) 1,78 - 1,91 (m, 2 H) 2,00 (br d, J=11,1 Hz, 1 H) 2,14 (br d, J=11,6 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,55 (s, 3 H) 3,92 - 4,06 (m, 1 H) 4,16 - 4,28 (m, 1 H) 6,83 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 7,47 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,98 - 8,03 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 8,12 (d, J=4,2 Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 11,89 (s,	2,95	C	467,2	140

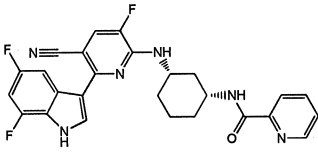
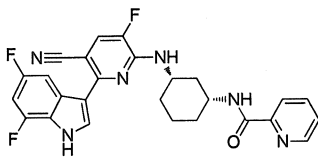
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		1 H)				
195	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28 - 1,46 (m, 3 H) 1,59 (q, J=12,0 Hz, 1 H) 1,75 - 1,92 (m, 2 H) 1,92 - 2,03 (m, 1 H) 2,09 (br d, J=11,3 Hz, 1 H) 2,44 (s, 3 H) 3,66 (s, 3 H) 3,86 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 4,21 - 4,30 (m, 1 H) 6,90 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 7,58 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,66 (br d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,71 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,82 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 12,08 (br s, 1 H)	2,73	C	490,2	>250
196	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,26 - 1,46 (m, 2 H) 1,46 - 1,58 (m, 2 H) 1,85 (br d, J=10,7 Hz, 2 H) 2,01 (br d, J=11,3 Hz, 1 H) 2,16 (br d, J=11,7 Hz, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 3,67 (s, 3 H) 3,91 - 4,00 (m, 1 H) 4,18 - 4,27 (m, 1 H) 6,83 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,47 (br d, J=7,9 Hz, 1 H) 7,59 (s, 1 H) 7,64 (s, 1 H) 7,70 (d, J=8,2 Hz, 1 H) 8,01 (d,	2,59	C	466,2	>250

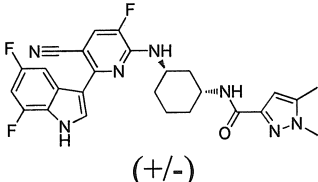
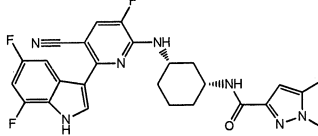
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		J=2,5 Hz, 1 H) 8,10 (s, 1 H) 8,12 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 11,90 (d, J=2,2 Hz, 1 H)				
197	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 - 1,36 (m, 3 H) 1,40 (br s, 3 H) 2,29 (br d, J=15,1 Hz, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,54 - 2,62 (m, 1 H) 5,32 (br t, J=9,1 Hz, 1 H) 6,86 (br d, J=12,3 Hz, 1 H) 6,96 - 7,07 (m, 2 H) 7,43 (br d, J=4,1 Hz, 2 H) 8,01 (br s, 1 H) 8,16 (br d, J=3,2 Hz, 1 H) 8,26 (br s, 1 H) 11,91 (br s, 1 H) 11,96 - 12,29 (m, 1 H)	2,58	C	457,1	146
198	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,20 - 1,36 (m, 2 H) 1,37 - 1,50 (m, 2 H) 1,75 - 1,88 (m, 2 H) 1,95 (br d, J=11,3 Hz, 1 H) 2,12 (br d, J=11,3 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 3,72 (s, 3 H) 3,82 - 3,93 (m, 1 H) 4,09 - 4,23 (m, 1 H) 6,76 (br d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,42 (br d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,95 (s, 1	2,6	C	466,2	98

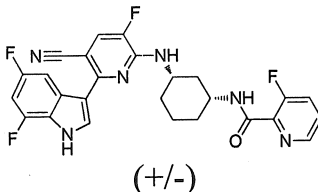
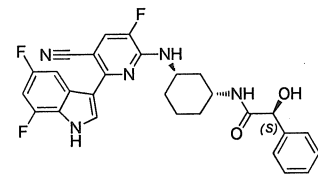
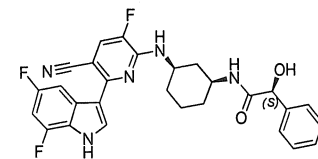
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		H) 8,00 - 8,15 (m, 3 H) 11,40 - 12,55 (m, 1 H)				
199	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,29 - 1,52 (m, 3 H) 1,57 (q, J=12,0 Hz, 1 H) 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 2,00 (br d, J=11,3 Hz, 1 H) 2,12 (br d, J=11,7 Hz, 1 H) 2,38 (s, 3 H) 2,45 (s, 3 H) 3,89 - 4,00 (m, 1 H) 4,17 - 4,27 (m, 1 H) 6,84 (d, J=12,0 Hz, 1 H) 7,48 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,93 (d, J=8,5 Hz, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 8,12 (d, J=3,8 Hz, 1 H) 11,91 (br s, 1 H)	3,04	C	481,2	170
200	 (+/-)		3,2	C	505,2	>250
201	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22 - 1,35 (m, 1 H) 1,35 - 1,48 (m, 2 H) 1,82 - 2,04 (m, 4 H) 2,18 (br d, J=12,0 Hz, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 3,89 (m, 1 H) 4,24 - 4,32 (m, 1 H) 6,90 (d, J=12,0 Hz, 1	2,88	C	493,2	>250

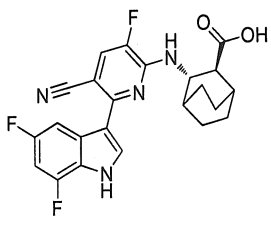
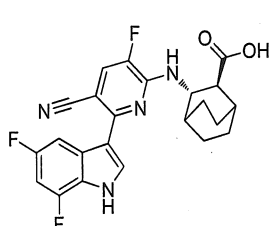
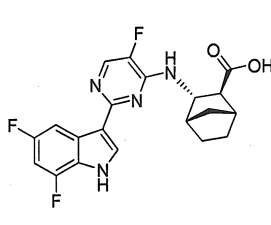
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		H) 7,69 (br d, J=8,2 Hz, 1 H) 7,84 (d, J=11,3 Hz, 1 H) 7,92 (s, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 8,48 (s, 1 H) 8,61 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 9,20 (s, 1 H) 12,08 (br s, 1 H)				
202	 (+/-)		2,47 and 2,55	D	497,8	n.d.
203	 OR n.d.		1,69	B	483,5	n.d.
204	 [α] _D ²⁰ -219,8 (c 0,61, DMF)	¹ H NMR (600 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 - 1,39 (m, 2 H), 1,39 - 1,48 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H), 1,85 (m, 2 H), 2,02 (m, 1 H), 2,08 (m, 1 H), 2,44 (m, 3 H), 3,82 - 3,90 (m, 1 H), 4,18 (m, 1 H), 6,48 - 6,50 (m, 1 H), 7,12 (m, 1 H), 7,73 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H), 8,66 (m, 1 H), 12,35 (s, 1 H)	1,68	H	495,2	n.d.

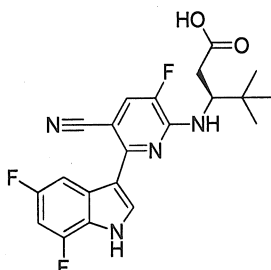
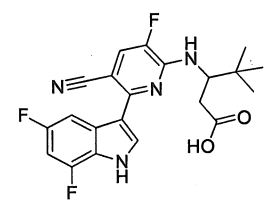
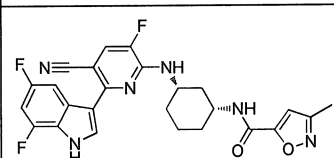
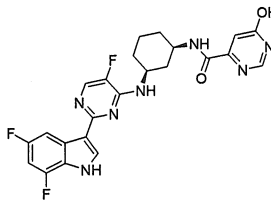
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
205	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,28 - 1,51 (m, 3 H) 1,63 (m, 1 H) 1,82 - 1,91 (m, 2 H) 2,05 (m, 1 H) 2,13 (m, 1 H) 3,80 - 3,87 (m, 1 H) 3,87 (s, 3 H) 4,20 (m, 1 H) 6,57 (d, <i>J</i> =2,24 Hz, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,48 (br d, <i>J</i> =7,67 Hz, 1 H) 7,63 (br d, <i>J</i> =8,01 Hz, 1 H) 7,69 (d, <i>J</i> =2,26 Hz, 1 H) 7,75 (d, <i>J</i> =11,28 Hz, 1 H) 7,89 (m, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 12,18 (br s, 1 H)	1,96	K	494,2	103
206	 [α] _D ²⁰ +285,5 (<i>c</i> 0,62, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 - 1,51 (m, 3 H) 1,65 (m, 1 H) 1,77 - 1,90 (m, 2 H) 2,04 (m, 2 H) 3,89 (m, 4 H) 4,12 - 4,26 (m, 1 H) 6,58 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,74 (m, <i>J</i> =1,80 Hz, 2 H) 7,83 (m, 1 H) 7,86 (m, 1 H) 7,96 (m, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 12,38 (br s, 1 H)	1,94	B	493,2	n.d.
207	 (+/-)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 - 1,53 (m, 3 H), 1,65 (m, 1 H), 1,81 - 1,93	1,61	H	494,2	285

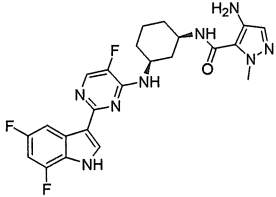
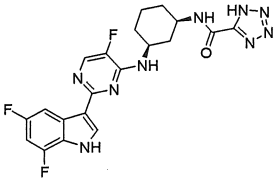
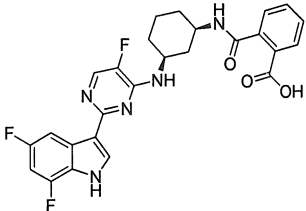
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(m, 2 H), 1,96 – 2,14 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 3,79 – 3,95 (m, 1 H), 4,08 – 4,29 (m, 1 H), 6,90 (s, 1 H), 7,06 – 7,19 (m, 1 H), 7,76 (d, J=7,9 Hz, 1 H), 7,81 - 7,93 (m, 2 H), 8,29 (s, 1 H), 8,86 (m, 1 H), 12,37 (s, 1 H)				
208	 (+/-)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,35 (m, 1 H), 1,41 – 1,52 (m, 2 H), 1,72 (m, 1 H), 1,85 – 1,91 (m, 2 H), 2,06 (m, 1 H), 2,13 (m, 1 H), 3,87 – 3,97 (m, 1 H), 4,18 – 4,26 (m, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,59 (t, J= 10,3 Hz, 1 H), 7,74 (m, 1 H), 7,84 (d, J=10,9 Hz, 1 H), 7,88 – 7,93 (m, 1 H), 7,96 – 8,00 (m, 1 H), 8,02 (d, J=10,9 Hz, 1 H), 8,30 (s, 1 H), 8,60 – 8,66 (m, 2 H), 12,36 (br. s., 1 H)	1,73	H	490,2	n.d.
209	 [α] _D ²⁰ -243,3 (c 0,56, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,40 (m, J=8,05 Hz, 3 H) 1,72 (m, 1 H) 1,82 - 1,93 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 3,92 (m, J=8,05	2,17	K	490,2	257

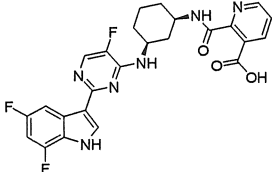
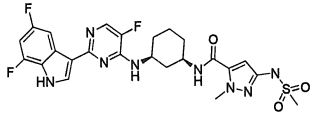
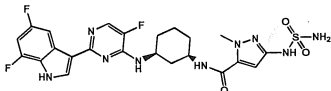
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1 H) 4,22 (m, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,77 (m, 1 H) 7,82 - 7,94 (m, 2 H) 7,94 - 8,06 (m, 2 H) 8,30 (s, 1 H) 8,56 - 8,74 (m, 2 H) 12,37 (br. s., 1 H)				
210	 (+/-)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,22 - 1,52 (m, 3 H) 1,56 - 1,71 (m, 1 H) 1,82 (m, 2 H) 1,97 - 2,11 (m, 2 H) 2,25 (s, 3 H) 3,76 (s, 3 H) 3,79 - 3,91 (m, 1 H) 4,08 - 4,27 (m, 1 H) 6,38 (s, 1 H) 7,14 (m, 1 H) 7,74 (m, 1 H) 7,80 - 7,93 (m, 3 H) 8,29 (s, 1 H) 12,38 (br. s., 1 H)	1,60	H	507,2	n.d.
211	 [α] _D ²⁰ +246,1 (<i>c</i> 0,56, DMF)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 - 1,50 (m, 3 H), 1,64 (m, 1 H), 1,76 - 1,89 (m, 2 H), 1,96 - 2,11 (m, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 3,76 (s, 3 H), 3,78 - 3,91 (m, 1 H), 4,11 - 4,25 (m, 1 H), 6,38 (d, J=0,7 Hz, 1 H), 7,13 (m, 1 H), 7,70 - 7,77 (m, 1 H), 7,79 - 7,93 (m, 3 H), 8,29 (s, 1 H), 12,37 (br s, 1 H)	2,91	C	507,2	235

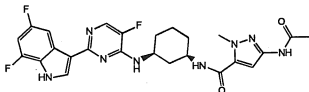
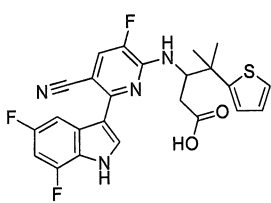
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
212	 (+/-)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,24 - 1,56 (m, 3 H) 1,57 - 1,72 (m, 1 H) 1,81 - 1,96 (m, 2 H) 2,09 (m, 2 H) 3,87 (m, 1 H) 4,22 (m, J=8,05 Hz, 1 H) 7,13 (t, J=9,10 Hz, 1 H) 7,64 (m, 1 H) 7,76 (d, J=7,32 Hz, 1 H) 7,75 - 7,94 (m, 4 H) 7,80 - 7,93 (m, 3 H) 8,30 (s, 1 H) 8,46 (m, 1 H) 8,63 (m, 1 H) 12,39 (br. s., 1 H)	1,65	H	508,2	289
213	 OR n.d.	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,34 (td, J=26,3, 12,8 Hz, 3 H), 1,55 (m, 1 H), 1,72 - 1,87 (m, 2 H), 1,99 (m, 2 H), 3,64 (br s, 1 H), 4,15 (br s, 1 H), 4,87 (s, 1 H), 6,10 (br s, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,20 - 7,34 (m, 3 H), 7,34 - 7,42 (m, 2 H), 7,70 (m, 1 H), 7,80 - 7,89 (m, 2 H), 7,89 - 7,98 (m, 1 H), 8,28 (s, 1 H)	1,98	K	519,5	n.d.
214			2,00	B	519,0	255

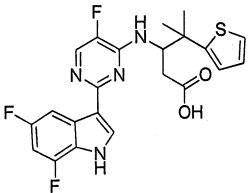
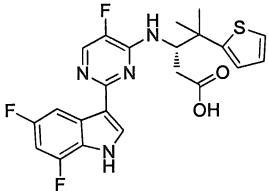
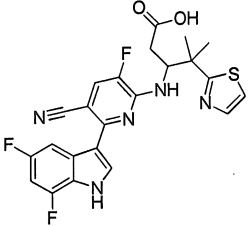
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	OR n.d.					
215	 $[\alpha]_D^{20}$ -91,6 (c 0,46, DMF)		1,88	B	440,0	n.d.
216	 (+/-)	¹ H NMR (360 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,34 – 1,60 (m, 5 H), 1,76 (br s, 3 H), 1,86 (br s, 1 H), 2,01 (br s, 1 H), 2,87 (m, 1 H), 4,76 (m, 1 H), 7,11 (m, 1 H), 7,71 (d, J=6,7 Hz, 1 H), 7,83 (d, J=11,3 Hz, 1 H), 7,94 (m, 1 H), 8,26 (s, H), 12,36 (br s, 1 H)	1,74	H	440,1	n.d.
217	 (+/-)	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23-1,38 (m, 2H), 1,40-1,62 (m, 3H), 1,66 (m, 1H), 2,45 (m, 2H), 2,70 (br,s, 1H), 4,64 (m, 1H), 7,04 (m, 1H), 7,68 (d, J= 6,3 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,14 (d, J= 3,9 Hz, 1H), 12,19 (br. s, 1H)	2,77	D	403,0	n.d.

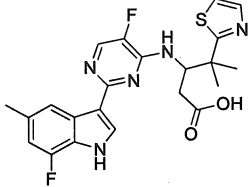
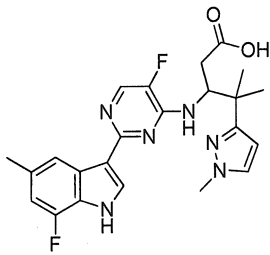
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
218	 $[\alpha]_D^{23} -62,86^\circ$ (c 0,3, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,91 (s, 9 H) 2,55 - 2,68 (m, 2 H) 4,85 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,52 (br d, <i>J</i> =8,5 Hz, 1 H) 7,82 (m, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 12,05 (br s, 1 H) 12,31 (br s, 1 H)	2,58	C	417,1	>280
219	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,91 (s, 9 H) 2,55 - 2,68 (m, 2 H) 4,85 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,52 (m, 1 H) 7,82 (d, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H) 8,17 (m, 1 H) 8,24 (s, 1 H) 12,05 (br s, 1 H) 12,31 (br s, 1 H)	2,56	C	417,1	196,5 / 202,6
220			2,01	B	494,1	n.d.
221	 O.R. n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,24-1,48 (m, 2H), 1,50-1,78 (m, 2H), 1,91-2,02 (m, 2H), 2,27 (m, 1H), 2,40 (m, 1H), 4,07 (m, 1H), 4,33 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,98 (d, <i>J</i> =4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,25 (s, 1H).	2,25	D	483,9	n.d.

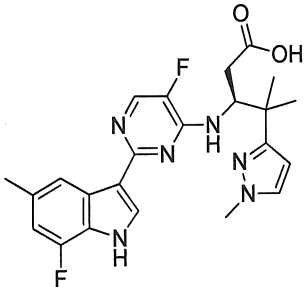
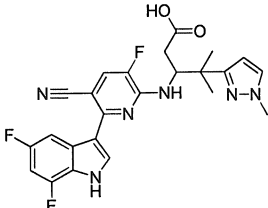
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
222	 O.R. n.d.	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,23-1,45 (m, 2H), 1,46-1,78 (m, 2H), 1,99 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,48 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 4,08 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,04 (m, 1H), 8,08 (s, 1H).	2,32	D	485,0	n.d.
223	 [α]_D²³ -120,9 (c 0,13, DMF)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,23-1,79 (m, 4H), 2,01 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,26 (m, 1H), 2,45 (m, 1H), 4,15 (m, 1H), 4,34 (m, 1H), 6,87 (m, 1H), 7,97-8,10 (m, 2H), 8,17 (m, 1H).	2,30	D	458,1	270,2
224	 [α]_D²³ -43,5 (c 0,2, CH₃OH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ 1,24-1,56 (m, 3H), 1,68 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 2,15 (m, 1H), 2,25 (m, 1H), 2,49 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 4,32 (m, 1H), 6,80 (m, 1H), 7,42-7,58 (m, 3H), 7,87 (d, J= 7,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J= 4,1 Hz, 1H), 8,03 (m, 1H), 8,09 (s, 1H).	2,42	D	509,8	201,5

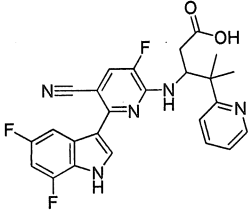
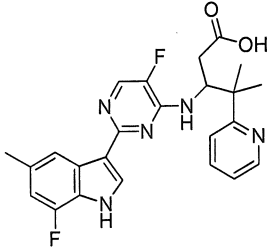
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
225	 $[\alpha]_D^{23}$ -165,3 (<i>c</i> 0,26, CH₃OH)	¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ ppm 1,25-1,55 (m, 2H), 1,57-1,81 (m, 2H), 2,00 (m, 1H), 2,12 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,44 (m, 1H), 4,16 (m, 1H), 4,36 (m, 1H), 6,82 (m, 1H), 7,97-8,07 (m, 3H), 8,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,76 (m, 1H)	2,59	D	511,1	265,2
226	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,31 (m, 2 H) 1,53 (m, 2 H) 1,83 - 1,92 (m, 2 H) 2,00 - 2,07 (m, 1 H) 2,16 (m, 1 H) 3,00 (s, 3 H) 3,91 - 3,97 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,14 - 4,24 (m, 1 H) 6,67 (s, 1 H) 7,05 (m, 1 H) 7,53 (m, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,13 - 8,16 (m, 2 H) 8,43 (m, 1 H) 9,99 (br s, 1 H) 12,17 (br s, 1 H).	1,79	B	563,3	n.d.
227	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,33 (m, 2 H) 1,45 - 1,59 (m, 2 H) 1,87 (m, 2 H) 2,04 (m, 1 H) 2,16 (m, J=11,9 Hz, 1 H) 3,89 - 3,96 (m, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 4,13 - 4,24 (m, 1 H)	1,73	L	564,1	n.d.

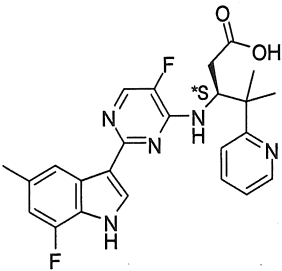
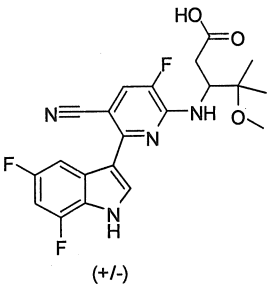
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		6,67 (s, 1 H) 6,82 - 6,92 (m, 2 H) 7,05 (m, 1 H) 7,53 (d, J=7,5 Hz, 1 H) 8,02 (m, 1 H) 8,14 - 8,14 (m, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 8,41 (m, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 12,18 (m, 1 H)				
228	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,23 - 1,40 (m, 2 H) 1,45 - 1,61 (m, 2 H) 1,86 (m, J=10,1 Hz, 2 H) 1,98 - 2,10 (m, 1 H) 2,00 (s, 3 H) 2,14 (m, J=12,3 Hz, 1 H) 3,89 - 3,98 (m, 1 H) 3,94 (s, 3 H) 4,11 - 4,23 (m, 1 H) 7,00 (t, J=10,2 Hz, 1 H) 7,15 (s, 1 H) 7,50 (m, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 8,11 - 8,15 (m, 2 H) 8,49 (d, J=7,9 Hz, 1 H) 10,44 (s, 1 H)	1,77	B	527,3	n.d.
229	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1,20 (s, 3 H) 1,36 (s, 3 H) 2,26 (m, 1 H) 2,63 (m, 1 H) 5,32 (m, 1 H) 6,90 - 6,97 (m, 2 H) 7,13 (m, 1 H) 7,36 (m, 1 H) 7,60 (m, 1 H) 7,87 (d, J=11,1 Hz, 1 H) 8,19 - 8,25 (m, 2 H) 11,97 - 12,18 (m, 1 H) 12,32	2,73	C	485,2	235,7

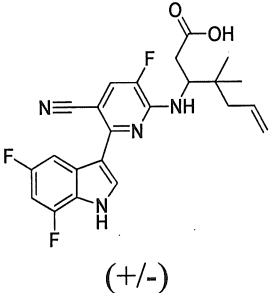
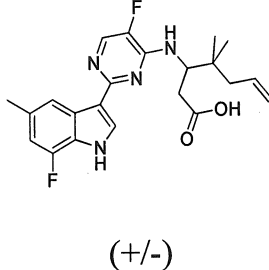
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(br s, 1 H)				
230	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 2,26 (m, 1 H) 2,56 (m, 1 H) 5,24 (m, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 3 H) 7,41 (m, 1 H) 7,47 - 7,61 (m, 1 H) 8,11 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,23 (m, 1 H) 11,95 - 12,06 (br s, 1 H) 12,17 (br s, 1 H)	2,54	C	361,1	237,3 / 243,7
231	 [α]_D²³ -114,29° (c 0,19, DMF)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,32 (s, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 2,26 (m, 1 H) 2,56 (m, 1 H) 5,24 (m, 1 H) 6,97 - 7,09 (m, 3 H) 7,41 (m, 1 H) 7,47 - 7,61 (m, 1 H) 8,11 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H) 8,15 (m, 1 H) 8,23 (m, 1 H) 11,95 - 12,06 (br s, 1 H) 12,17 (br s, 1 H)	2,54	C	461,0	271,1
232	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,33 (s, 3 H) 1,43 (s, 3 H) 2,36 (m, 1 H) 2,61 (m, 1 H) 5,42 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,54 - 7,65 (m, 3 H) 7,69 (d, <i>J</i> =3,0 Hz, 1 H) 7,87 (d,	2,41	C	486,1	223,6

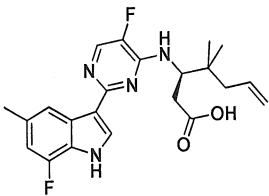
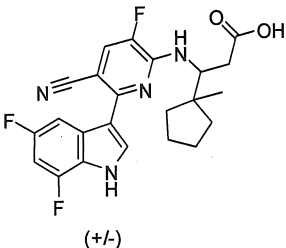
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		$J=11,6$ Hz, 1 H) 8,18 (m, 1 H) 8,21 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H) 12,08 (s, 1 H) 12,27 - 12,34 (m, 1 H)				
233	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,44 (d, $J=16,7$ Hz, 6 H) 2,32 - 2,36 (m, 1 H) 2,45 (s, 3 H) 2,55 - 2,67 (m, 2 H) 3,17 (d, $J=5,1$ Hz, 1 H) 4,09 (q, $J=5,4$ Hz, 1 H) 5,44 (m, 1 H) 6,83 (d, $J=12,1$ Hz, 1 H) 7,45 (br s, 1 H) 7,65 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J=3,0$ Hz, 1 H) 7,99 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,15 (d, $J=3,5$ Hz, 1 H) 8,25 (s, 1 H) 11,87 (m, 1 H) 12,02 (br s, 1 H)	2,29	C	458	237,2
234	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 (d, $J=12,6$ Hz, 6 H) 2,40 - 2,48 (m, 6 H) 3,31 - 3,47 (br s, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 5,22 - 5,30 (m, 1 H) 6,18 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 6,89 (br d, $J=12,3$ Hz, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 1 H) 7,61 (d, $J=2,2$ Hz, 1 H) 8,11 - 8,17 (br s, 1 H) 8,26 (s, 2 H) 11,94 -	2,22	C	455,1	208,5

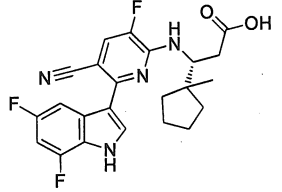
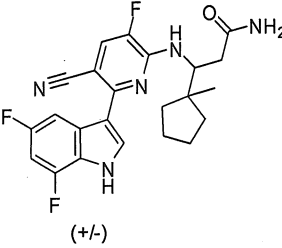
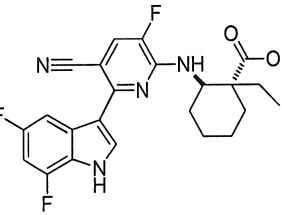
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		12,1 (br s, 1 H)				
235	 [α]_D²³ -66,15° (c 0,25, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,27 (d, <i>J</i> = 12,6 Hz, 6 H) 2,40 - 2,48 (m, 6 H) 3,31 - 3,47 (br s, 2 H) 3,45 - 3,58 (m, 1 H) 5,22 - 5,30 (m, 1 H) 6,18 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 6,89 (br d, <i>J</i> =12,3 Hz, 1 H) 7,15 - 7,27 (m, 1 H) 7,61 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 8,11 - 8,17 (br s, 1 H) 8,26 (s, 2 H) 11,94 - 12,1 (br s, 1 H)	2,24	C	455,1	>260
236	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,15 (s, 3 H) 1,25 (s, 3 H) 2,33 (d, <i>J</i> =15,5 Hz, 1 H) 3,76 (s, 3 H) 5,25 (br t, <i>J</i> =9,8 Hz, 1 H) 6,08 (d, <i>J</i> =2,2 Hz, 1 H) 7,13 (dd, <i>J</i> =11,4, 9,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,40-7,57 (br s, 1H) 7,56 (d, <i>J</i> =1,9 Hz, 1 H) 7,86 (d, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H) 8,20 - 8,25 (m, 2 H) 12,04 (br s, 1 H) 12,33 (br s, 1 H)	2,36	C	483,2	246,9

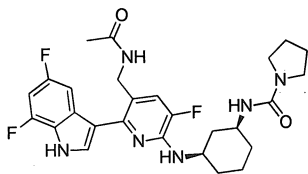
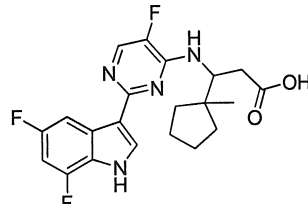
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
237	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,25 (s, 3 H) 1,35 (s, 3 H) 2,13 (dd, <i>J</i> =15,7, 2,0 Hz 1 H) 2,46-2,53 (m, 1 H) 5,57 (br t, <i>J</i> =9,6 Hz, 1 H) 7,13 (ddd, <i>J</i> =11,6, 9,6, 2,0 Hz 1 H) 7,20 (dd, <i>J</i> =7,1, 5,1 Hz, 1 H) 7,41 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H) 7,62 (br d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1 H) 7,67 (td, <i>J</i> =7,6, 1,5 Hz, 1 H) 7,84 (d, <i>J</i> =11,1 Hz, 1 H) 8,23 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H) 8,31 (dd, <i>J</i> =10,6, 2,0 Hz, 1 H) 8,49 (d, <i>J</i> =4,9 Hz, 1 H) 11,97 (br s, 1 H) 12,30 (br d, <i>J</i> =2,0 Hz, 1 H).	2,57	C	480,1	230,8
238	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,36 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 2,15 (br d, <i>J</i> =13,6 Hz, 1 H) 2,4 (m, 4 H) 5,53 (br t, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 6,85 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 1 H) 7,24 (dd, <i>J</i> =5,2, 6,8 Hz, 1 H) 7,42 (br d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,50 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H) 7,75 (br t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H) 8,01 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H) 8,13	2,37	C	452,1	248,1

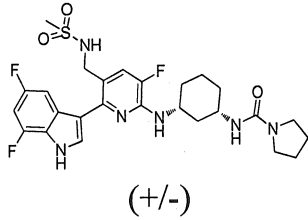
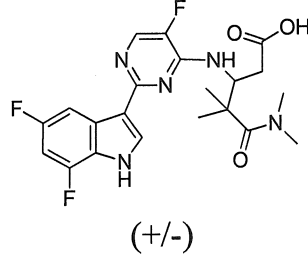
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,59 (br d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1 H) 11,88 (br s, 1 H) 11,95 (s, 1 H)				
239	 $[\alpha]_D^{23} -93,91^\circ$ (<i>c</i> 0,24, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,36 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 3 H) 1,39 (s, 3 H) 2,15 (br d, <i>J</i> =13,6 Hz, 1 H) 2,4 (m, 4 H) 5,53 (br t, <i>J</i> =9,0 Hz, 1 H) 6,85 (br d, <i>J</i> =12,0 Hz, 1 H) 7,24 (dd, <i>J</i> =5,2, 6,8 Hz, 1 H) 7,42 (br d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,50 (br d, <i>J</i> =8,2 Hz, 1 H) 7,75 (br t, <i>J</i> =7,2 Hz, 1 H) 8,01 (d, <i>J</i> =2,5 Hz, 1 H) 8,13 (d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 8,59 (br d, <i>J</i> =3,8 Hz, 1 H) 11,88 (br s, 1 H) 11,95 (s, 1 H)	2,40	C	452,1	219
240	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,05 (s, 3 H) 1,10 (s, 3 H) 2,59 (dd, <i>J</i> =15,8, 10,1 Hz, 1 H) 2,66 (br d, <i>J</i> =14,8 Hz, 1 H) 3,13 (s, 3 H) 5,12 (br t, <i>J</i> =9,8 Hz 1 H) 7,09 (ddd, <i>J</i> =11,2, 9,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,53 - 7,71	2,31	C	433,1	218,8

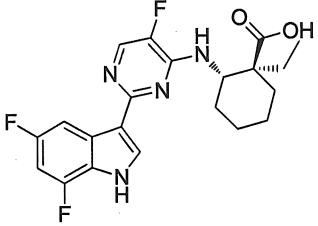
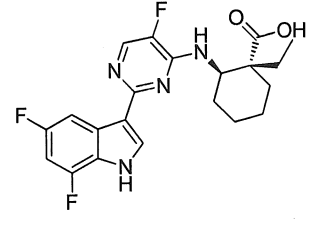
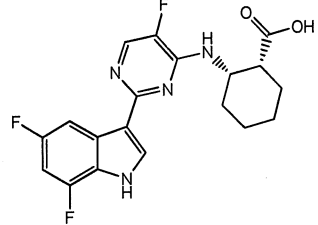
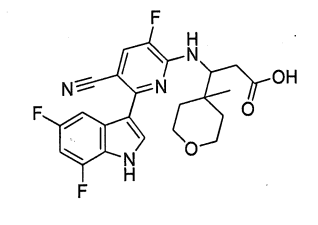
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		(m, 1 H) 7,85 (d, $J=11,0$ Hz, 1 H) 8,14 (dd, $J=10,1, 2,2$ Hz, 1 H) 8,20 (d, $J=1,6$ Hz, 2 H) 11,90-12,55 (br s, 1 H), 12,32 (br s, 1 H).				
241	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,83 (s, 3 H) 0,85 (s, 3 H) 1,98 - 2,10 (m, 2 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 4,87 - 4,98 (m, 3 H) 5,76 - 5,87 (m, 1 H) 7,10 (ddd, $J=11,1, 9,6, 2,0$ Hz, 1 H) 7,54 - 7,67 (m, 1 H) 7,81 (d, $J=11,6$ Hz, 1 H) 8,14 (dd, $J=10,1, 2,0$ Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 10,95-12,98 (br s, 2H)	2,75	C	443,1	>260
242	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,92 (d, $J=6,6$ Hz, 6 H) 2,03 - 2,09 (dd, 1 H) 2,14 - 2,19 (dd, 1H) 2,43 (s, 3 H) 2,54 - 2,58 (dd, 1 H) 2,66 - 2,70 (dd, 1 H) 4,92 - 5,01 (m, 2 H) 5,03 (s, 1 H) 5,86 - 5,97 (m, 1 H) 6,81 - 6,84 (d, $J=12,1$ Hz, 1 H) 7,25 - 7,27 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H) 7,96 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H) 8,11 (d, $J=4,0$	2,56	C	415,1	224,2

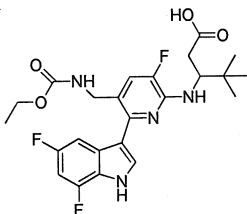
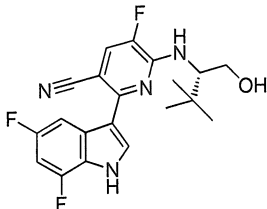
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 11,86 (br s, 1 H) 11,99 (s, 1 H)				
243	 [α]_D²³ +29,06° (c 0,32, DMF)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,92 (d, J=6,6 Hz, 6 H) 2,03 – 2,09 (dd, 1 H) 2,14 – 2,19 (dd, 1 H) 2,43 (s, 3 H) 2,54 - 2,67 (m, 2 H) 4,91 - 4,95 (t, 1 H) 4,98 – 5,03 (m, 1 H) 5,86 – 5,97 (m, 1 H) 6,83 (d, J=12,1 Hz, 1 H) 7,30 - 7,33 (br s, 1 H) 7,95 (d, J=3,0 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=4,0 Hz, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 11,85 (s, 1 H), 11,95 - 12,02 (br s, 1 H)	2,56	C	415,1	<280
244	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 0,98 (s, 3 H) 1,14 (m, 1 H) 1,26 - 1,34 (m, 1 H) 1,43 - 1,60 (m, 5 H) 1,69 (m, 1 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 4,93 (br t, J=11,0 Hz, 1 H) 7,10 (ddd, J=11,4, 9,1, 2,2 Hz, 1 H) 7,62 (br d, J=9,1 Hz, 1 H) 7,81 (d, J=11,4 Hz, 1 H) 8,12 (dd, J=10,4, 2,2 Hz, 1 H) 8,23 (s, 1 H), 10,82- 13,05 (br s, 2 H)	2,76	C	443,1	150

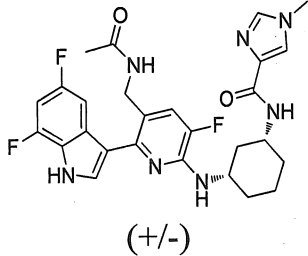
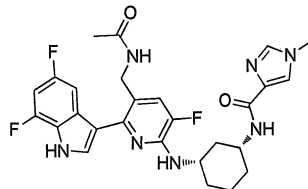
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
245	 [α]_D²³ +89,49 (c 0,31, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,98 (s, 3 H) 1,14 (m, 1 H) 1,26 - 1,34 (m, 1 H) 1,43 - 1,60 (m, 5 H) 1,69 (m, 1 H) 2,52 - 2,68 (m, 2 H) 4,93 (m, 1 H) 7,10 (m, 1 H) 7,62 (br d, <i>J</i> =9,1 Hz, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H) 8,12 (m, 1 H) 8,23 (s, 1 H), 10,82-13,05 (br s, 2 H)	2,80	C	441,1	289,6
246	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,99 (s, 3 H) 1,14-1,19 (m, 1 H) 1,28 - 1,32 (m, 1 H) 1,46 - 1,60 (m, 5 H) 1,66 - 1,77 (m, 1 H) 2,30 - 2,38 (m, 1 H) 2,52 - 2,57 (m, 1 H) 4,83 - 4,94 (m, 1 H) 6,74 (s, 1 H) 6,99 - 7,15 (m, 2 H) 7,27 (d, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 7,81 (d, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H) 8,10 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 12,29 (s, 1 H).	3,02	C	442,1	270,1
247		¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,71 (t, <i>J</i> =7,6 Hz, 3 H) 1,29 - 1,76 (m, 8 H) 1,77-1-80 (m, 2H), 5,08 (m, 1 H) 7,05 (d, <i>J</i> =9,5 Hz,	2,86	C	443,1	254,9

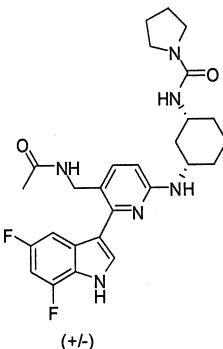
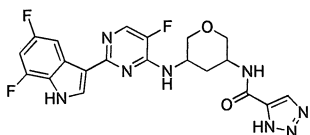
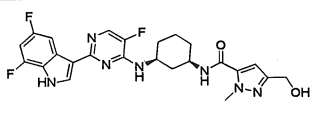
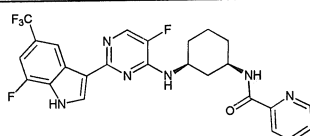
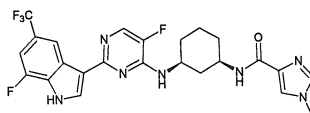
#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	(+/-)	1H) 7,10 (ddd, <i>J</i> =11,4, 9,5, 1,9 Hz, 1 H) 7,87 (d, <i>J</i> =11,4 Hz, 1 H) 7,90 (dd, <i>J</i> =10,1, 1,9 Hz, 1 H) 8,24 (d, <i>J</i> =2,8 Hz, 1 H) 12,33 (br s, 2 H)				
248	 [α]_D²³ +141,6° (<i>c</i> 0,25, DMF)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,10 - 1,25 (m, 2 H) 1,26 - 1,43 (m, 2 H) 1,71 - 1,80 (m, 6 H) 1,87 (s, 3 H) 1,96 - 2,03 (m, 2 H) 3,11 - 3,21 (m, 4 H) 3,37 - 3,53 (m, 1 H) 3,95 - 4,04 (m, 1 H) 4,24 - 4,32 (m, 2 H) 5,78 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 6,42 (br d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 6,99 - 7,05 (m, 1 H) 7,30 (d, <i>J</i> =12,0 Hz, 1 H) 7,65 (dd, <i>J</i> =2,2 Hz, <i>J</i> =9,7 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,28 (t, <i>J</i> =5,4 Hz, 1 H) 12,00 (br s, 1 H).	2,54	C	529,3	<260
249	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,02 (s, 3 H) 1,12 - 1,23 (m, 1 H) 1,30 - 1,40 (m, 1 H) 1,48 - 1,67 (m, 5 H) 1,71 - 1,86 (m, 1 H) 2,54 - 2,64 (m, 2 H) 4,89 (t, <i>J</i> =1,00 Hz, 1 H) 6,91 - 7,10 (m, 1 H)	1,75	K	419,3	n.d.

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		7,53 (s, 1 H) 7,98 - 8,17 (m, 3 H) 12,13 (s, 1 H)				
250	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,09 - 1,25 (m, 2 H) 1,25 - 1,46 (m, 2 H) 1,75 (br s, 6 H) 1,89 - 2,04 (m, 2 H) 2,08 (s, 2 H) 2,94 (s, 3 H) 3,09 - 3,26 (m, 4 H) 3,36 - 3,49 (m, 1 H) 3,96 - 4,06 (m, 1 H) 4,20 (br s, 2 H) 5,77 (br d, <i>J</i> =7,25 Hz, 1 H) 6,50 (br d, <i>J</i> =7,57 Hz, 1 H) 7,03 (br t, <i>J</i> =9,77 Hz, 1 H) 7,43 (br s, 1 H) 7,45 (br s, 1 H) 7,65 (br d, <i>J</i> =9,77 Hz, 1 H) 7,86 (br s, 1 H) 12,03 (br s, 1 H)	2,63	C	565,2	252,1
251	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,23 (d, <i>J</i> = 8,6 Hz, 6 H) 2,37 - 2,43 (m, 1 H) 2,59 - 2,66 (m, 1 H) 3,02 (br s, 6 H) 4,09 (br d, <i>J</i> = 5,6 Hz, 1 H) 5,42 (br t, <i>J</i> = 9,4 Hz, 1H) 7,01 - 7,07 (m, 1 H) 7,29 (brs, 1 H) 8,01 (d, <i>J</i> = 3,0 Hz, 1 H) 8,11 (br d, <i>J</i> = 10,1 Hz, 1 H) 8,18 (d, <i>J</i> = 3,5	2,04	C	450,1	253

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		Hz, 1 H) 12,2 (s, 2 H).				
252	 (+/-)		1,84	B	419,2	n.d.
253	 [α] _D ²⁰ +22 (c 0,65, CD ₃ OD)		1,83	B	418,2	n.d.
254	 OR n.d.		1,51	B	391,2	n.d.
255	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,98 - 1,10 (m, 4 H) 1,31 (br d, <i>J</i> = 13,1 Hz, 1 H) 1,44 - 1,58 (m, 2 H) 2,52 - 2,69 (m, 3 H) 3,41 (t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 1 H) 3,58 (br t, <i>J</i> = 10,6 Hz, 2 H) 4,96 (br t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1 H) 7,09 (m, 1 H) 7,49 - 7,64 (m, 1 H)	2,17	C	458,20	151,1

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		7,83 (d, <i>J</i> = 11,6 Hz, 1 H) 8,19 - 8,23 (m, 2 H) 12,17 (br s, 1 H) 12,30 (br s, 1 H)				
256	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,88 (s, 9 H) 1,17 (t, <i>J</i> =7,1 Hz, 3 H) 2,41 - 2,57 (m, 2 H) 4,01 (q, <i>J</i> =7,2 Hz, 2 H) 4,22 (br d, <i>J</i> =5,7 Hz, 2 H) 4,70 (br t, <i>J</i> =8,8 Hz, 1 H) 6,27 (br s, 1 H) 7,00 (ddd, <i>J</i> =11,2, 9,3, 2,2 Hz, 1 H) 7,26 (d, <i>J</i> =12,3 Hz, 1 H) 7,63 (br t, <i>J</i> =5,5 Hz, 1 H) 7,71 - 7,75 (m, 1 H) 7,90 (d, <i>J</i> =9,3 Hz, 1 H) 11,88 - 11,99 (m, 2 H)	2,66	C	393,2	250
257	 OR n.d.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,97 (s, 9 H) 3,55 - 3,62 (m, 1 H) 3,71 - 3,77 (m, 1 H) 4,39 (td, <i>J</i> = 9,0, 2,8 Hz, 1 H) 4,55 (t, <i>J</i> = 5,1 Hz, 1 H) 7,11 (m, 1H) 7,18 (m, 1 H) 7,82 (d, <i>J</i> = 11,1 Hz, 1 H) 8,00 (m, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 12,32 (br s, 1 H)	3,12	C	389,2	118,6 /159,6

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
258	 (+/-)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 - 1,41 (m, 4 H) 1,53 (d, <i>J</i> =11,6 Hz, 1 H) 1,79 (br d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2 H) 1,87 (s, 3 H) 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 4,06 (m, 1 H) 4,28 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 2 H) 6,46 (br d, <i>J</i> =8,1 Hz, 1 H) 7,02 (ddd, <i>J</i> =2,0, 9,6, 11,6 Hz, 1 H) 7,31 (d, <i>J</i> =12,6 Hz, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,67 (dd, <i>J</i> =2,0, 8,1 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 8,27 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H) 11,99 (s, 1 H)	2,15	M	540,5	n.d.
259	 [α] _D ²³ -144,15° (<i>c</i> 0,19, DMF)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 1,17 - 1,41 (m, 4 H) 1,53 (d, <i>J</i> =11,6 Hz, 1 H) 1,79 (br d, <i>J</i> =8,1 Hz, 2 H) 1,87 (s, 3 H) 1,97 - 2,07 (m, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,70 - 3,80 (m, 1 H) 4,06 (m, 1 H) 4,28 (d, <i>J</i> =5,6 Hz, 2 H) 6,46 (m, 1 H) 7,02 (m, 1 H) 7,31 (d, <i>J</i> =12,6 Hz, 1 H) 7,57 - 7,62 (m, 2 H) 7,67 (dd, <i>J</i> =2,0, 8,1 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H)	2,32	C	540,2	>260

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
		8,27 (t, <i>J</i> =5,6 Hz, 1 H) 11,99 (s, 1 H)				
260	 (+/-)	¹ H NMR (500 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 0,97 – 1,38 (m, 4 H) 1,71 – 1,80 (m, 6 H) 1,86 (s, 3 H) 2,01 – 2,08 (m, 2 H) 3,11 – 3,21 (m, 4 H) 3,40 – 3,53 (m, 1 H) 3,75 – 3,84 (m, 1 H) 4,24 (d, <i>J</i> =5,1 Hz, 2 H) 5,74 (d, <i>J</i> =7,9 Hz, 1 H) 6,32 (d, <i>J</i> =7,6 Hz, 1 H) 6,36 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 6,97 – 7,03 (m, 1 H) 7,36 (d, <i>J</i> =8,6 Hz, 1 H) 7,69 (s, 1 H) 7,76 (m, 1 H) 8,16 (t, <i>J</i> =5,1 Hz, 1 H) 11,94 (br s, 1 H).	2,43	C	511,3	235,8
261			2,08	D	458,9	n.d.
262	 OR n.d.		1,69	K	500,3	n.d.
263	 (+/-)		3,44	D	517,1	n.d.
264			2,62	D	520	266,5

#	CẤU TRÚC	¹ H NMR	Rt (phút)	Phương pháp LC	Trọng lượng tìm thấy LC-MS [M+H] ⁺	MP(°C)
	(+/-)					

Trong các hợp chất nhất định, điểm nóng chảy (MP) được xác định với DSC823e (Mettler-Toledo). Điểm nóng chảy được đo với gradien nhiệt độ là 30°C/phút, và nhiệt độ cao nhất là 400 °C. Các giá trị được thông báo là các giá trị cao nhất hoặc các khoảng nhiệt nóng chảy. Các giá trị thu được với thử nghiệm không chắc chắn có liên quan phổ biến với phương pháp phân tích này. Trong các hợp chất khác, phương pháp dùng ống mạch được áp dụng.

Sự xoay chiều quang học được đo bằng Perkin-Elmer 341, hoặc máy phân cực JASCO P-2000 có đèn natri và được thông báo như sau: $[\alpha]^\circ$ (λ , c g/100ml, dung môi hòa tan, T°C). $[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha) / (l \times c)$: trong đó l là chiều dài đường theo dm và c là hàm lượng trong g/100 ml trong mẫu ở nhiệt độ T (°C) và bước sóng λ (bằng nm). Nếu bước sóng ánh sáng được sử dụng là 589 nm (dòng natri D), sau đó thay vào đó biểu tượng D có thể được sử dụng. Ký hiệu quay (+ hoặc -) nên luôn được dùng. Khi sử dụng công thức này hàm lượng và dung môi hòa tan luôn được đưa ra trong ngoặc sau khi xoay chiều. Sự xoay chiều được thông báo sử dụng các mức độ và không có đơn vị của nồng độ được đưa ra (giả sử là g/100 ml).

NMR được hoàn thành ở máy NMR 360 MHz Bruker DPX 300, máy NMR 400 MHz Bruker AVANCE, hoặc quang phổ kế Bruker Avance 500 được trang bị với cộng hưởng ba ngược (¹H, ¹³C, ¹⁵N TXI) đầu dò với gradien z và hoạt động ở 500 MHz trong proton. Tín hiệu được thể hiện theo phần triệu (ppm) tương ứng với đỉnh dung môi hòa tan dư. Số lượng được thể hiện như sau: s, đơn; d, cặp đôi; t, cặp ba; q, cặp bốn; p, pentet; dd, cặp đôi của các cặp đôi; dt, cặp đôi của các cặp ba; ddd, cặp đôi của cặp đôi của các cặp đôi; dtd, cặp đôi của cặp ba của các cặp đôi; m, số nhiều; br s., tín hiệu rộng.

Phép đo Sắc ký Lỏng Hiệu năng Cao (HPLC) được thực hiện sử dụng bơm LC, dàn 2 cực (DAD) hoặc máy phát hiện UV và cột như được xác định trong các phương pháp tương ứng. Nếu cần, máy phát hiện bổ sung được sử dụng (xem bảng của các phương pháp dưới đây).

Dòng chảy từ cột được đưa tới Máy quang phổ trọng lượng (MS) được cấu tạo có nguồn ion áp suất khí quyển. Người có hiểu biết thiết lập các thông số cân chỉnh (ví dụ khoảng quét, thời gian dừng, v.v.) để thu được ion cho phép phát hiện trọng lượng phân tử (MW) đồng vị đơn lý thuyết của hợp chất. Sự thu thập dữ liệu được thực hiện với phần mềm thích hợp.

Hợp chất được mô tả bằng số lần lưu thử nghiệm của chúng (Rt) và số ion. Nếu không thì được xác định khác trong bảng dữ liệu, phân tử ion được thông báo tương ứng với $[M+H]^+$ (phân tử proton hóa) và/hoặc $[M-H]^-$ (phân tử khử proton hóa). Trong trường hợp hợp chất không có khả năng ion hóa trực tiếp, loại sản phẩm phụ được xác định (ví dụ $[M+NH_4]^+$, $[M+HCOO]^-$, v.v.). Trong các phân tử với kiểu nhiều đồng vị (Br, Cl, v.v.), giá trị được thông báo là giá trị thu được với trọng lượng đồng vị thấp nhất. Tất cả các kết quả thu được với thử nghiệm không chắc chắn là liên quan phổ biến với phương pháp được sử dụng.

Bảng 2. Các phương pháp phân tích

Phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha di động	Gradient	Dòng chảy (mL/phút) Nhiệt độ cột (°C)	Thời gian chạy (phút)
A	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước BEH C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,7 phút,	0,8 ----- 55	2
B	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước HSS T3 (1,8µm, 2,1x100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10phút, đến 0% A trong 0,90phút, đến 5% A trong 0,5phút	0,7 ----- 55	3,5
C	Nước: Acquity UPLC® - DAD và Quattro Micro™	Nước BEH C18 (1,7 µm, 2,1x100mm)	A: 95% CH ₃ COONH ₄ 7mM / 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	84,2% A trong 0,49phút, đến 10,5% A trong 2,18phút, giữ trong 1,94phút, trở lại 84,2% A trong 0,73phút, giữ trong 0,73phút,	0,343 ----- 40	6,2
D	Agilent 1100 kiểu	YMC ODS-AQ C18 (50 x	A: 0,1% HCOOH	Từ 95% A đến 5% A trong 4,8	2,6 ----- 35	6,0

Phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha di động	Gradient	Dòng chảy (mL/phút) Nhiệt độ cột (°C)	Thời gian chạy (phút)
	DAD LC/MS G1956A	4,6 mm, 3,0 µm)	trong H ₂ O B: CH ₃ CN	phút, giữ trong 1,0 phút, to 90% A trong 0,2 phút		
E	Agilent 1290 không giới hạn DAD LC/MS G6110A	Phenomene x Kinetex C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm)	A: 0,1% HCOOH trong H ₂ O B: CH ₃ CN	Từ 90% A đến 10% A trong 1,5 phút, giữ trong 0,4 phút, đến 90% A trong 0,1 phút,	1,5 ----- 60	2,0
F	Agilent 1290 không giới hạn DAD TOF- LC/MS G6224A	YMC-gói ODS-AQ C18 (50 x 4,6 mm, 3 µm)	A: 0,1% HCOOH trong H ₂ O B: CH ₃ CN	ISET 2V1,0 Bơm Agilent mô phỏng G1312A V1,0 Từ 94,51% A đến 5% A trong 4,8 phút, giữ trong 1,0 phút, đến 95% A trong 0,2 phút.	2,6 ----- 35	6,0
G	Agilent 1260 không giới hạn (Quat, Bơm) DAD LC/MS G6120 (G1948B)	Thermo Scientific Accucore C18 (50 x 4,6 mm, 2,6 µm)	A: 0,1% HCOOH trong H ₂ O B: CH ₃ CN	Từ 90% A đến 10% A trong 1,5 phút, giữ trong 0,9 phút, đến 95% A trong 0,1 phút.	3,0 ----- 30	3,0
H	Nước: Acquity® UPLC® -	Nước: BEH C18 (1,7µm,	A: 0,1% HCOOH + 5% CH ₃ OH trong	Từ 95% A đến 0% A trong 2,50phút,	0,7 ----- 55	3

Phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha di động	Gradient	Dòng chảy (mL/phút) Nhiệt độ cột (°C)	Thời gian chạy (phút)
	DAD và SQD	2,1x50mm)	H ₂ O B: CH ₃ OH	đến 5% A trong 0,5phút		
K	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước : HSS T3 (1,8µm, 2,1x100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10phút, đến 0% A trong 0,90phút, đến 5% A trong 0,5phút	0,7 ----- 55	3,5
L	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước : HSS T3 (1,8µm, 2,1x100mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 95% H ₂ O + 5% CH ₃ CN B: CH ₃ CN	Từ 100% A đến 5% A trong 2,10phút, to 0% A trong 0,90phút, đến 5% A trong 0,5phút	0,8 ----- 40	3,5
M	Nước: Acquity® Nhóm H - DAD và SQD2™	Nước BEH® C18 (1,7µm, 2,1x100mm)	A: CH ₃ COONH ₄ 7mM 95%/ CH ₃ CN 5%, B: CH ₃ CN	84,2% A/15,8% B trong 0,49phút, đến 10,5% A trong 1,81phút, giữ trong 2,31phút, trở lại 84,2% A/15,8% B trong 0,73phút, giữ trong 0,73phút,	<u>0,343</u> 40	6,1
N	Nước: Acquity® UPLC® - DAD và SQD	Nước : BEH C18 (1,7µm, 2,1x50mm)	A: 10mM CH ₃ COONH ₄ trong 90% H ₂ O + 10% CH ₃ CN B: MeOH	Từ 95% A đến 5% A trong 1,3 phút, giữ trong 0,2 phút, đến 95% A trong 0,2 phút giữ trong 0,1	0,7 ----- 70	1,8

Phương pháp	Thiết bị	Cột	Pha di động	Gradient	Dòng chảy (mL/phút) Nhiệt độ cột (°C)	Thời gian chạy (phút)
				phút,		

“SQD” Máy phát hiện tứ cực đơn (Single Quadrupole Detector), “BEH” hỗn hợp etylsiloxan/silic bậc cầu, “HSS” Silic độ bền cao (High Strength Silica), “DAD” Máy phát hiện dàn 2 cực (Diode Array Detector). Dòng chảy thể hiện theo mL/phút; nhiệt độ cột (T) theo °C; thời gian chạy theo phút.

Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I)

Hoạt tính kháng virus *in vitro* của hợp chất được xác định sử dụng thử nghiệm kháng virus dựa vào tế bào. Trong thử nghiệm này, hiệu ứng bệnh lý tế bào (CPE) ở tế bào Madin-Darby ở thận của chó (MDCK) được lây nhiễm với virus cúm A/Đài Loan/1/86 (H1N1) được theo dõi khi có hoặc không có hợp chất. Đĩa thử nghiệm vi chuẩn 384 lỗ màu trắng (Greiner) được làm đầy bằng cách phun giọt âm thanh sử dụng bộ phận xử lý chất lỏng dội lại (Labcyte, Sunnyvale, California). Hai trăm nanolit dung dịch gốc hợp chất (100% DMSO) được chuyển qua đĩa thử nghiệm. Tế bào MDCK được phân chia vào đĩa với mật độ cuối cùng là 25000 hoặc 6000 tế bào/lỗ. Sau đó virus cúm A/Đài Loan/1/86 (H1N1) được thêm vào với độ lây nhiễm nhiều lần lượt là 0,001 hoặc 0,01. Các lỗ chứa 0,5% DMSO theo thể tích. Các đối chứng nhiễm virus và đối chứng nhiễm giả được thêm vào mỗi thử nghiệm. Các đĩa được ủ ở 37 °C trong 5% CO₂. Ba ngày sau khi nhiễm virus, hiệu ứng bệnh lý tế bào được định lượng bằng cách đo sự giảm mức độ ATP sử dụng kit ATPlite™ (PerkinElmer, Zaventem, Belgium) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. IC₅₀ được xác định theo 50% hàm lượng ức chế. Đồng thời, các hợp chất được ủ trong ba ngày trong các đĩa vi chuẩn 384 lỗ màu trắng và mức độ gây độc tế bào của hợp chất *in vitro* trong các tế bào MDCK được xác định bằng cách đo thành phần ATP của các tế bào sử dụng kit ATPlite™ (PerkinElmer, Zaventem, Belgium) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Mức độ gây độc tế bào được báo cáo là CC₅₀, hàm lượng gây ra giảm sức sống của tế bào 50%.

Bảng 3. Hoạt tính sinh học của hợp chất có công thức (I).

#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ μ M	CC ₅₀ μ M
1	0,003	10,2
2	0,011	5,2
3	0,005	>25
4	0,004	>25
5	0,003	4,6
6	0,050	>25
7	0,46	>25
8	0,56	15,7
9	0,003	>25
10	0,002	1,2
11	0,04	9,0
12	0,004	11,6
13	0,044	10,7
14	0,140	10,4
15	0,042	>25
16	0,022	3,9
17	0,037	6,2
18	>25	0,21
19	0,16	3,7
20	0,012	15,1
21	0,004	4,8
22	0,012	>25
23	0,140	>25
24	0,42	>25
25	0,041	0,9
26	0,003	7,9
27	0,011	9,5
28	0,010	9,5
29	0,017	3,4
30	0,003	0,2

#	Cúm A/Đài Loan/1/86 IC ₅₀ µM	TOX MDCK CC ₅₀ µM
31	0,047	19,9
32	0,009	>22
33	0,007	13,8
34	0,008	8,7
35	0,003	>19,4
36	0,010	5,5
37	0,001	2,4
38	0,003	2,7
39	0,011	0,86
40	0,005	0,4
41	0,010	6
42	0,0005	3,1
43	0,004	2,7
44	0,015	3,5
45	0,033	>25
46	0,005	4,8
47	0,003	7,4
48	0,004	5
49	0,009	>25
50	0,024	>25
51	0,001	2,8
52	0,002	4,4
53	0,020	>25
54	0,004	10,4
55	0,025	6,6
56	0,006	10,7
57	0,010	5
58	0,001	3,5
59	0,002	7,8
60	0,002	>25

#	Cúm A/Đài Loan/1/86 IC ₅₀ µM	TOX MDCK CC ₅₀ µM
61	0,001	>25
62	0,73	6,9
63	0,002	8,9
64	0,003	>25
65	0,003	>25
66	0,003	5,2
67	0,012	0,84
68	0,003	21
69	0,002	8,4
70	0,004	9,1
71	0,002	3,4
72	0,003	2,8
73	0,009	>25
74	0,019	>25
75	0,012	>25
76	0,0006	2,5
77	0,003	9,9
78	0,002	5,7
79	0,038	>25
80	0,004	3,9
81	0,039	>25
82	0,27	12,9
83	0,002	9,6
84	0,003	>25
85	0,002	>25
86	0,002	3,1
87	0,040	2,4
88	0,007	11,5
89	0,004	7,3
90	0,009	10,9
91	0,021	18,6

#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ μ M	CC ₅₀ μ M
92	0,004	11,4
93	0,039	>25
94	0,005	18,4
95	0,012	>25
96	0,005	10,5
97	0,012	>22,7
98	0,043	14,7
99	0,012	10,2
100	0,054	12,4
101	0,010	>20,7
102	0,010	10,1
103	0,049	6,6
104	0,002	>25
105	0,002	5,6
106	0,005	10,3
107	0,045	>25
108	0,006	>24
109	0,002	6,1
110	0,003	9,6
111	0,0006	9
112	0,003	18
113	0,039	>25
114	0,43	>25
115	0,38	>25
116	0,012	5,8
117	0,011	8,7
118	0,043	>25
119	0,005	>50
120	0,003	>25
121	0,006	15,7
122	0,002	>25

#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ µM	CC ₅₀ µM
123	0,011	>25
124	0,007	11,4
125	0,004	10,2
126	0,002	10
127	0,001	>100
128	0,010	5,9
129	0,008	7,5
130	0,032	3,2
131	0,004	19,4
132	0,002	11,4
133	0,013	7,5
134	0,014	10,3
135	0,002	8,4
136	0,003	7,6
137	0,19	>25
138	0,039	>25
139	2,0	11,5
140	0,007	>25
141	0,002	8,4
142	0,002	10
143	0,039	9,9
144	0,004	7,2
145	0,002	6,8
146	0,001	10,7
147	0,047	>25
148	0,6	10,3
149	0,002	10,0
150	0,003	4,8
151	n.t.	n.t.
152	0,040	>5
153	0,020	>1

#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ μ M	CC ₅₀ μ M
154	0,002	15,9
155	0,003	>22,8
156	0,0008	8,5
157	0,33	>25
158	0,015	13,0
159	0,31	>25
160	0,0006	>25
161	0,003	>25
162	0,0005	>23
163	0,72	13,2
164	0,011	1,7
165	>25	2,3
166	0,006	1,0
167	0,03	3,5
168	>25	10,3
169	0,019	2,3
170	0,009	>25
171	0,006	0,7
172	0,002	>25
173	0,013	>25
174	0,010	>25
175	0,017	6,3
176	0,17	6,1
177	0,038	14,7
178	0,01	2,6
179	0,081	>25
180	0,020	>25
181	0,011	16,4
182	n.t.	>25
183	1,1	>25
184	0,003	>25

#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ µM	CC ₅₀ µM
185	0,004	10,2
186	0,01	3,8
187	0,96	15,4
188	0,005	11
189	0,004	7,3
190	0,011	13,1
191	0,010	>25
192	0,011	>25
193	0,005	3,6
194	0,017	11,2
195	0,020	6,6
196	0,021	10,3
197	0,010	>25
198	0,040	9,7
199	0,046	13,0
200	0,160	>25
201	0,010	>21,8
202	0,79	3,9
203	0,002	>25
204	0,010	6,8
205	0,004	>25
206	0,003	>25
207	0,012	8,0
208	0,006	>25
209	0,003	>25
210	0,012	>25
211	0,004	>25
212	0,010	>25
213	0,39	3,4
214	0,67	2,9
215	0,0008	0,15

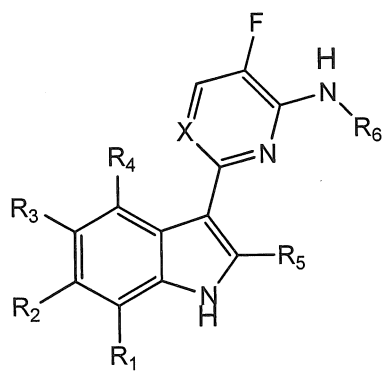
#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ μ M	CC ₅₀ μ M
216	0,002	0,07
217	0,022	5,0
218	0,003	0,24
219	0,005	0,21
220	0,010	3,5
221	n.t.	n.t.
222	n.t.	n.t.
223	n.t.	n.t.
224	0,16	>5
225	0,009	>5
226	0,003	17,5
227	0,015	>25
228	0,009	>25
229	0,018	0,2
230	0,041	4
231	0,010	2,6
232	0,003	0,3
233	0,015	17,3
234	0,46	>25
235	0,19	>25
236	0,086	1,5
237	0,003	0,4
238	0,015	>25
239	0,010	15,3
240	0,047	0,9
241	0,012	0,05
242	0,13	1
243	0,046	0,6
244	0,005	0,06
245	0,003	0,7
246	0,61	6,9

#	Cúm A/Đài Loan/1/86	TOX MDCK
	IC ₅₀ μ M	CC ₅₀ μ M
247	0,05	0,4
248	0,05	>25
249	0,011	1,2
250	0,78	>25
251	0,15	>25
252	0,35	8,2
253	0,12	15,2
254	0,32	14,7
255	0,17	5,3
256	0,29	13,1
257	0,13	7
258	0,16	>25
259	0,17	>25
260	0,61	>25
261	1,0	>25
262	0,046	>25
263	0,015	3,9
264	0,019	3,8

nt = không được thử nghiệm

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I):



dạng đồng phân lập thể, muối được dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó, trong đó:

X là N hoặc C tùy ý được thế bằng $-\text{CN}$, $-\text{CF}_3$, $-\text{C}_{1-3} \text{ alkyl-NH-C(O)-C}_{1-3} \text{ alkyl}$, $-\text{C(O)-NH}_2$, $-\text{C(O)-NH-C}_{1-3} \text{ alkyl}$, hoặc $-\text{CH}_2\text{-NH-C(O)-CH}_3$;

R_1 là F hoặc Cl;

mỗi nhóm R_2 và R_4 được chọn từ H, halogen, CN, CF_3 , hoặc NH_2 ;

R_3 là F, Cl, CN, CF_3 hoặc $-\text{C}_{1-3} \text{ alkyl}$;

R_5 là Br, CN, CH_3 , CH_2OH , C(O)NH_2 , NH_2 hoặc H;

R_6 là $\text{C}_{1-8} \text{ alkyl}$ được thế bằng axit carboxylic;

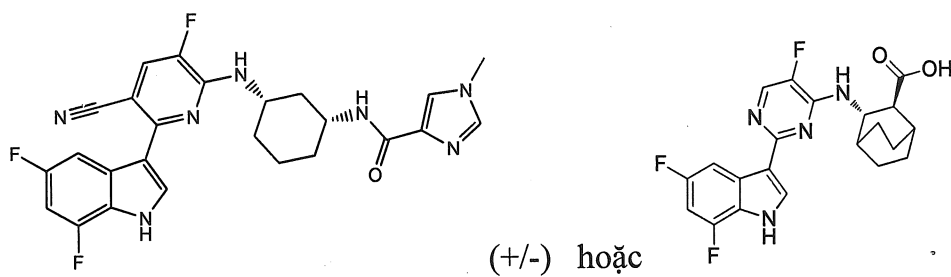
hoặc là $\text{C}_{3-8} \text{ alkyl}$ vòng được thế bằng axit carboxylic, $-\text{N-C}_{1-3} \text{ alkylsulfon}$, hoặc $-\text{N-C(O)-C}_{3-6} \text{ dị vòng}$ tùy ý được thế bằng $\text{C}_{1-6} \text{ alkyl}$;

hoặc là $\text{C}_{3-6} \text{ dị vòng}$ được thế bằng $-\text{N-C(O)-C}_{3-6} \text{ dị vòng}$;

hoặc là $\text{C}_{3-6} \text{ dị vòng}$ được thế bằng COOH .

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó cả R_1 và R_3 đều là F.

3. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2 có công thức cấu tạo như sau:



4. Dược phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc dạng đồng phân lập thể, muối dược dụng, solvat hoặc dạng đa hình của nó theo điểm 1 cùng với một hoặc nhiều tá dược dược dụng, chất pha loãng dược dụng hoặc chất mang dược dụng.