(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) **1-0034522**

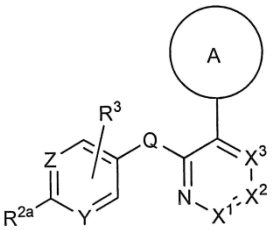
C07D 213/64; C07D 498/04; A61K 31/4709; A61K 31/4725; A61K 31/498; A61K 31/4985; A61K 31/506; A61K 31/535; A61K 31/5355; A61P 31/10; (13) **B**

(51)[8] C07D 213/65; C07D 239/34; C07D 241/18; C07D 401/12; C07D 401/14; C07D 405/14; C07D 413/14; C07D 417/14; C07D 471/04; A61K 31/4425; A61K 31/444

(21) 1-2018-01412 (22) 14/09/2016
(86) PCT/JP2016/077029 14/09/2016 (87) WO 2017/047602 A1 23/03/2017
(30) 2015-185966 18/09/2015 JP
(45) 25/01/2023 418 (43) 25/05/2018 362A
(73) KAKEN PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
28-8, Honkomagome 2-chome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8650, Japan
(72) WATANABE, Atsushi (JP); SATO, Yuuki (JP); OGURA, Keiji (JP); TATSUMI, Yoshiyuki (JP).
(74) Công ty TNHH một thành viên Sở hữu trí tuệ VCCI (VCCI-IP CO.,LTD)

(54) DẪN XUẤT BIARYL VÀ THUỐC CHỨA DẪN XUẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có hoạt tính chống nấm tuyệt vời kháng nấm Trichophyton là vi sinh vật chính gây bệnh nấm nông, và có hiệu quả cao với các bệnh do nấm Trichophyton gây ra. Cụ thể, sáng chế đề cập đến dẫn xuất biaiyl có công thức (I) hoặc muối của nó:



(I)

trong đó vòng A là phenyl tùy ý được thế, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế (vòng A còn có thể được ngưng tụ để tạo thành vòng tùy ý ngưng tụ được thế); Q là CH_2, C=O, NH, O, S hoặc tương tự; X^1, X^2 và X^3 là CR^1 hoặc N; Y là CH hoặc N; Z là CR^{2b} hoặc N; mỗi R^{2a} và R^{2b} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl hoặc tương tự; R^{2a} và R^{2b} có thể tạo thành, cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, vòng cacbon tùy ý được thế, hoặc dị vòng tùy ý được thế. Ngoài ra, sáng chế còn đề cập đến thuốc, thuốc chống nấm, và thuốc điều trị bệnh nấm nông chứa dẫn xuất này làm thành phần hoạt tính.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến dẫn xuất biaryl mới, và thuốc và thuốc chống nấm chứa dẫn xuất này làm hoạt chất.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Bệnh nấm bao gồm bệnh nấm nông được đặc trưng bởi các bệnh nấm trichophyton khác nhau, bệnh nấm candida, lang ben và tương tự, và bệnh nấm sâu được đặc trưng bởi bệnh viêm màng não do nấm, nhiễm trùng đường hô hấp do nấm, nấm huyết, bệnh nấm đường niệu và tương tự.

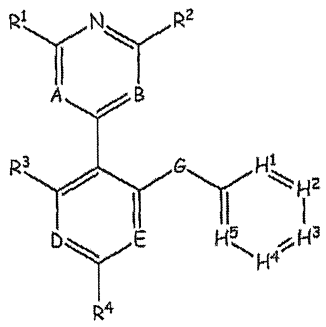
Bệnh nấm nông là bệnh nấm trong đó da, tóc, móng tay chân và các bộ phận tương tự bị nhiễm nấm, và bệnh nấm trichophyton do nấm thuộc loài Trichophyton là vi sinh vật chính gây bệnh chiếm khoảng 90%, và nấm candida và lang ben chiếm 10% còn lại. Số lượng bệnh nhân nội địa mắc bệnh nấm trichophyton ước tính là 21 triệu ca mắc bệnh nấm da chân và 12 triệu ca mắc bệnh nấm da đầu.

Bệnh nấm da đầu là một loại bệnh khó chữa, và các thuốc chống nấm dùng qua đường miệng như terbinafin, itraconazol và tương tự thường được sử dụng để điều trị. Vì việc điều trị cần dùng thuốc qua đường miệng ít nhất 3 tháng, sự tin tưởng của bệnh nhân vào thuốc điều trị thấp. Ngoài ra, cũng không đủ hiệu quả điều trị triệt để nấm ở vị trí bị nhiễm nên cũng làm cho bệnh tái phát sau điều trị. Ngoài ra, sự tương tác thuốc-thuốc, và tác dụng phụ như bệnh gan, rối loạn dạ dày và tương tự cũng gây ra nhiều vấn đề, và việc điều trị đôi khi bị hạn chế ở những người lớn tuổi và những bệnh nhân có biến chứng hoặc bệnh có từ trước.

Vì thế, thuốc chống nấm có hiệu quả cao trong điều trị bệnh nấm da đầu bằng cách sử dụng tại chỗ mà không gây ra các tác dụng phụ và tương tác thuốc là cần thiết. Để có hiệu quả sử dụng tại chỗ, thuốc cần thẩm thấu đủ vào các lớp sừng dầy của móng và thể hiện hoạt tính kháng nấm đối với nấm Trichophyton ở móng và nền móng.

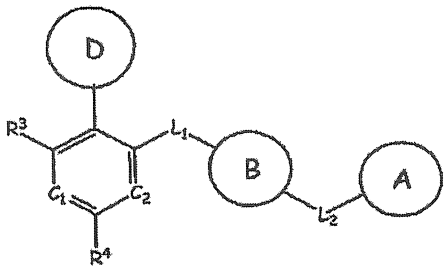
Về chế phẩm dùng bên ngoài để điều trị bệnh nấm da đầu, chế phẩm sơn móng có chứa amorolfin đã được sử dụng trong lâm sàng ở nước ngoài. Dù amorolfin có hoạt tính kháng Trichophyton mạnh, nó lại có khả năng thẩm thấu vào móng thấp, và hiệu quả lâm sàng của nó không đầy đủ.

Về dẫn xuất biaryl, đã biết hợp chất dưới đây. Tài liệu patent 1 mô tả hợp chất có công thức:



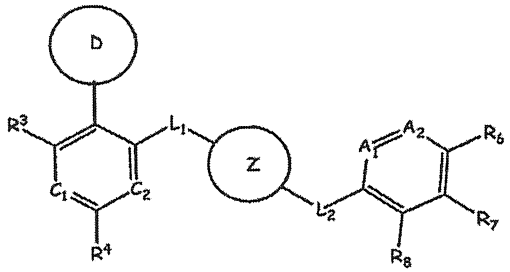
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 1, là hợp chất có hoạt tính ức chế chống kinaza như Tie-2 và tương tự.

Tài liệu patent 2 mô tả hợp chất có công thức:



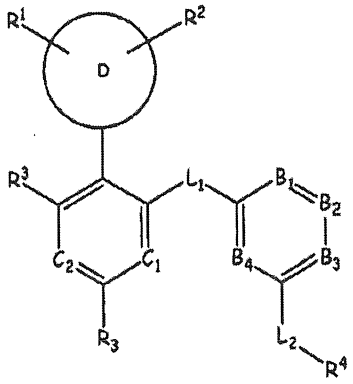
trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 2, là hợp chất có hoạt tính ức chế chống protein kinaza như Tie-2 và tương tự.

Tài liệu patent 3 mô tả hợp chất có công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 3, là hợp chất có hoạt tính ức chế kinaza Aurora.

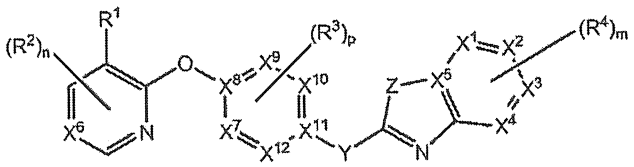
Tài liệu patent 4 mô tả hợp chất có công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 4, là hợp chất có hoạt tính ức chế chống protein kinaza như Tie-2 và tương tự.

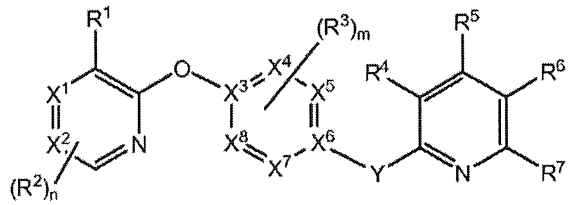
Các hợp chất nêu trên được mô tả là hữu ích để điều trị sự hình thành mạch và ung thư bằng cách ức chế các loại kinaza.

Mặt khác, tài liệu patent 5 mô tả hợp chất có công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 5, là hợp chất có hoạt tính ức chế phosphodiesteaza 10.

Tài liệu patent 6 mô tả hợp chất có công thức:



trong đó mỗi ký hiệu là như được định nghĩa trong tài liệu patent 6, là hợp chất có hoạt tính ức chế phosphodiesteaza 10.

Những hợp chất nêu trên được mô tả là hữu ích để điều trị chứng béo phì, bệnh tiểu đường không phụ thuộc insulin, bệnh tâm thần phân liệt, rối loạn lưỡng cực, rối loạn ám ảnh cưỡng chế và tương tự bằng cách ức chế phosphodiesteaza 10.

Tuy nhiên, các tài liệu đã biết không bộc lộ cụ thể hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, và không mô tả hoặc gợi dẫn đến hợp chất có hoạt tính kháng trichophyton, và hữu ích để điều trị các bệnh do nấm trichophyton gây ra.

Danh sách tài liệu

Các tài liệu patent

Tài liệu patent 1: WO 05/113494

Tài liệu patent 2: WO 07/100646

Tài liệu patent 3: WO 07/087276

Tài liệu patent 4: WO 08/057280

Tài liệu patent 5: WO 10/057126

Tài liệu patent 6: WO 10/077992

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật cần giải quyết bởi sáng chế

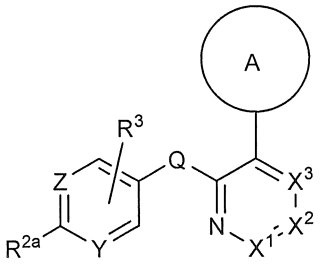
Mục đích của sáng chế là nhằm đề xuất hợp chất mới hoặc muối của nó mà có hiệu quả cao trong việc điều trị các bệnh do nấm trichophyton gây ra vì nó có hoạt tính kháng nấm tuyệt vời đối với nấm trichophyton mà là vi sinh vật chính gây ra bệnh nấm nông. Ngoài ra, sáng chế còn nhằm đề xuất hợp chất mới hoặc muối của nó, mà hữu ích làm thuốc điều trị khu trú đối với bệnh nấm tinea unguium do tính dễ thấm móng vượt trội của nó.

Cách thức giải quyết vấn đề

Các tác giả sáng chế đã tiến hành các nghiên cứu sâu rộng nhằm giải quyết vấn đề nêu trên và đã phát hiện rằng dẫn xuất biaryl có công thức (I) dưới đây có hoạt tính chống nấm tuyệt vời đối với nấm Trichophyton và đã hoàn thành sáng chế.

Bởi vậy, sáng chế đề xuất các giải pháp sau.

(1) Dẫn xuất biaryl có công thức (I) hoặc muối của nó:



(I)

trong đó,

vòng A là phenyl tùy ý được thế, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý

được thế (vòng A nêu trên còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng tùy ý ngưng tụ được thế),

Q là CH_2, CF_2, S=O, SO_2, C=O, NH, O hoặc S,

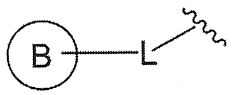
mỗi X^1, X^2 và X^3 độc lập là CH, CR^1 hoặc N,

Y là CH hoặc N,

Z là CR^{2b} hoặc N,

R^1 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_6 haloalkoxy,

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy tùy ý được thế, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy tùy ý được thế, -NR^aR^b {mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế (với điều kiện là mỗi R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkylthio tùy ý được thế, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$(CH_2)_p$O$(CH_2)_q$-, -$NR^c(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_pNR^c$- hoặc -$(CH_2)_pNR^c(CH_2)_q$-, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa

$(CH_2)_p$ và $(CH_2)_q$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc nhóm C_3-C_7 xycloalkyl,

p là 1, 2 hoặc 3,

q là 1, 2 hoặc 3,

R^c là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl, và

vòng B là vòng cacbon tùy ý được thế, hoặc dị vòng tùy ý được thế}, hoặc

khi Z là CR^{2b}, R^{2a} và R^{2b} tùy ý cùng với các nguyên tử cacbon được liên kết với chúng tạo thành vòng cacbon (carbocycle) tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế, và

R^3 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế, hoặc nhóm aralkyl tùy ý được thế.

(1-A) Dẫn xuất biaryl chứa (1) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, Q là CH_2, C=O, NH, O hoặc S,

mỗi X^1, X^2 và X^3 độc lập là CR^1 hoặc N,

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl, nhóm xyano, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy tùy ý được thế, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, $-NR^aR^b$ {mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio tùy ý được thế, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A) {trong đó L là $-(CH_2)_p$-, $-O(CH_2)_p$-, $-(CH_2)_pO$-, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q$-, $-NR^c(CH_2)_p$-, $-(CH_2)_pNR^c$- hoặc $-(CH_2)_pNR^c(CH_2)_q$-, trong đó mỗi $(CH_2)_p$ và $(CH_2)_q$ độc lập được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, và p, q, R^c và vòng B là như được định nghĩa như ở (1)}, và

khi Z là CR^{2b}, R^{2a} và R^{2b} tuỳ ý cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế hoặc dị vòng tùy ý được thế.

(2) Dẫn xuất biaryl theo mục (1) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, Q là NH, O hoặc S.

(3) Dẫn xuất biaryl theo mục (2) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, Q là O.

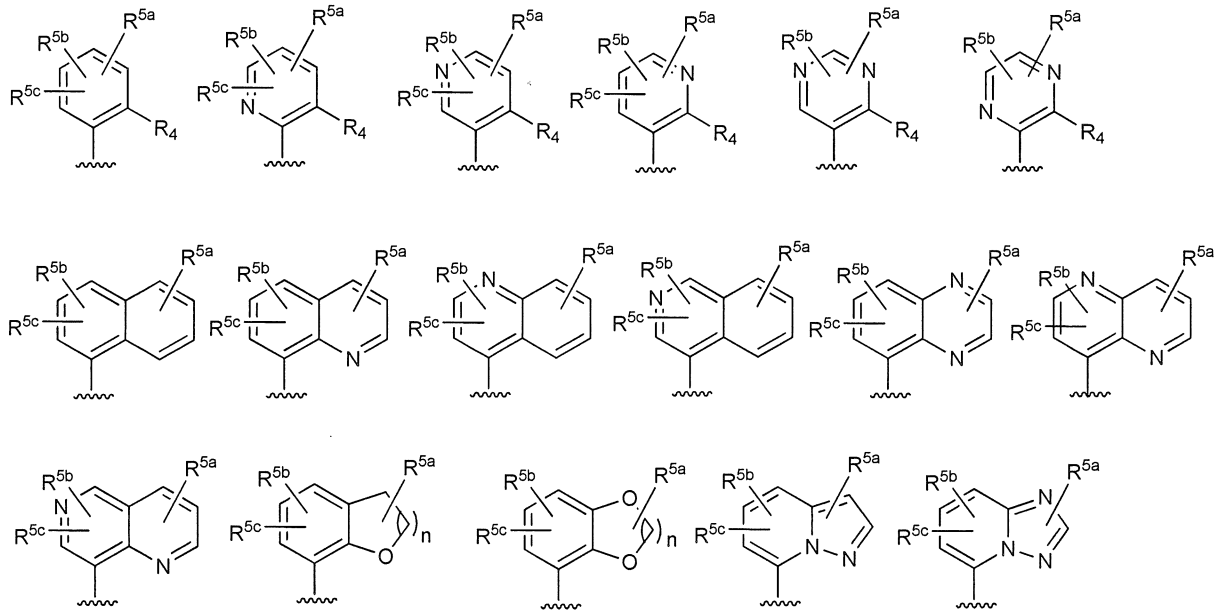
(4) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (3) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, X^1 và X^3 là CH, X^2 là CR^1 hoặc N, và R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

(4-A) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (3) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, X^1 và X^3 là CR^1, X^2 là CR^1 hoặc N, và R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen.

(5) Dẫn xuất biaryl theo mục (4) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, X^1 và X^3 là CH, và X^2 là CH hoặc N.

(6) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (5) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là phenyl tùy ý được thế, hoặc vòng heteroaryl có 6 cạnh tùy ý được thế (vòng A còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng tùy ý ngưng tụ được thế).

(7) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (6) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



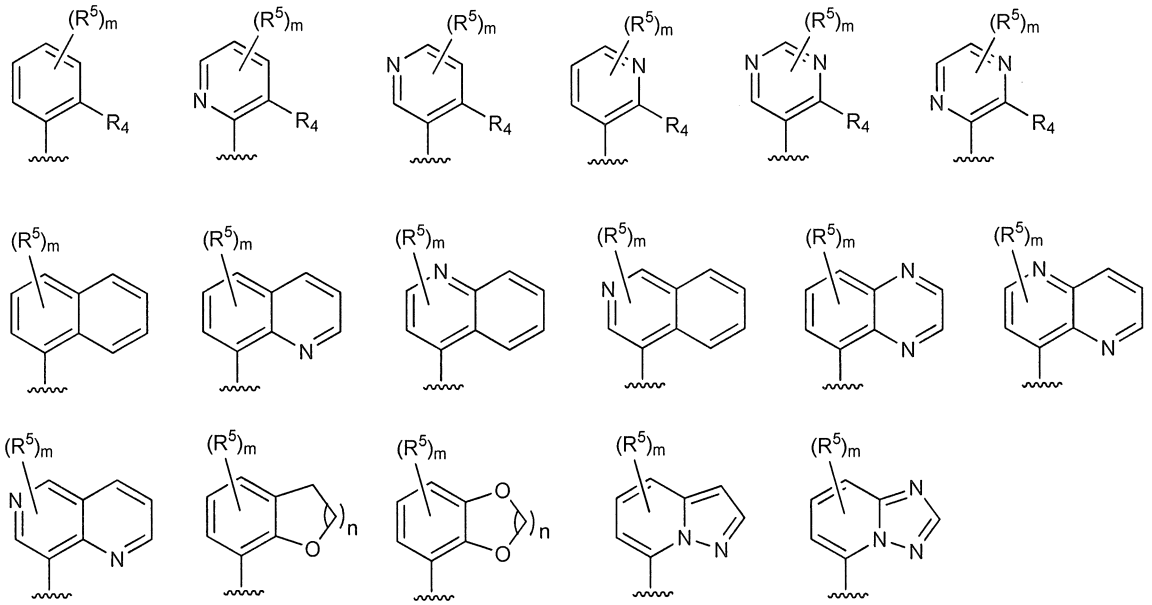
trong đó n là 1 hoặc 2,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm

C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, vòng heteroaryl có 5 cạnh, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkylthio, -NR^dR^e (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, và

mỗi R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl.

(7-A) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (6) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



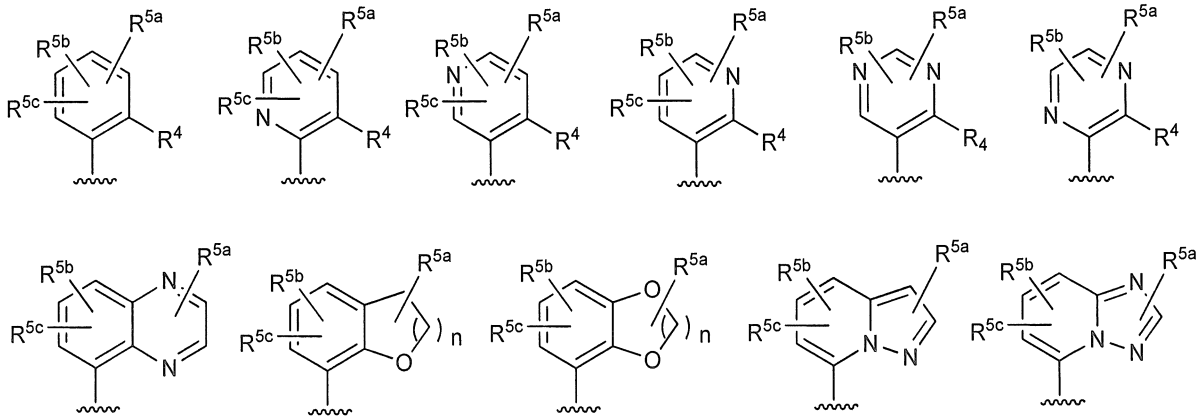
trong đó m là 0, 1 hoặc 2,

n là 1 hoặc 2,

R^4 là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_1-C_6 alkylthio, -NR^dR^e (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, và

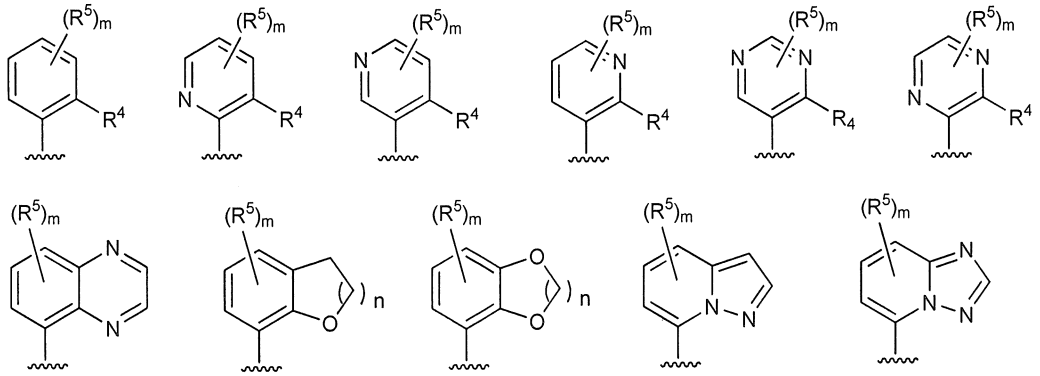
mỗi R^5 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl.

(8) Dẫn xuất biaryl theo mục (7) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó n, R^4, R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} là như được định nghĩa ở (7).

(8-A) Dẫn xuất biaryl theo mục (7-A) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó m, n, R^4 và R^5 là như được định nghĩa ở (7-A).

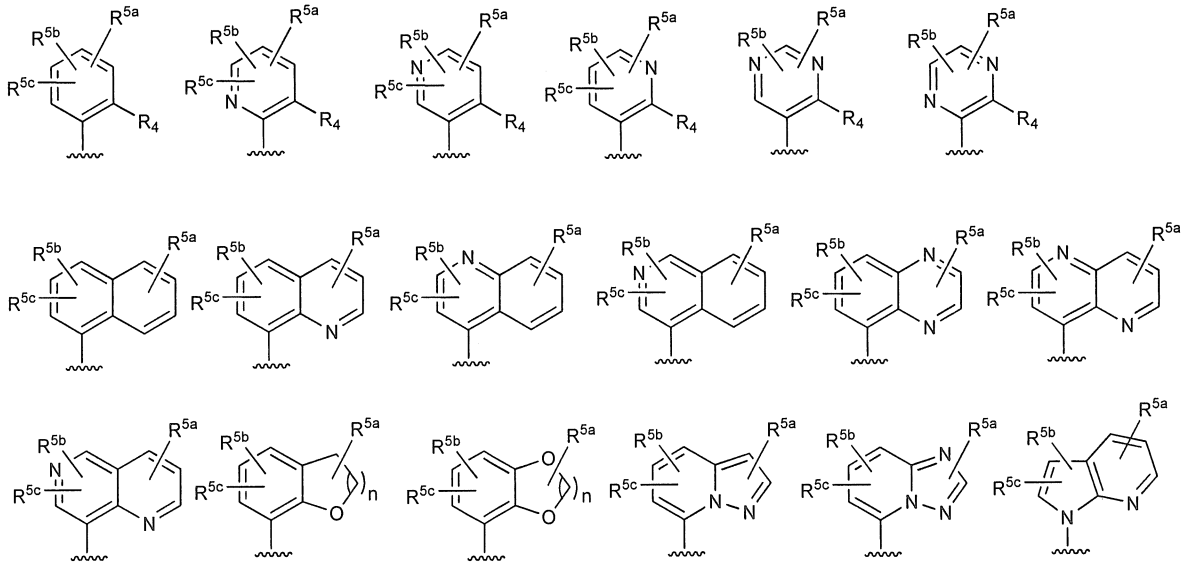
(9) Dẫn xuất biaryl theo mục (7) hoặc (8) hoặc muối của nó, trong đó R^4 là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm vinyl, nhóm etynyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylthio.

(10) Dẫn xuất biaryl theo mục (9) hoặc muối của nó, trong đó R^4 là nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm xyclopropyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_4 haloalkoxy.

(11) Dẫn xuất biaryl theo mục (1) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên,

Q là O,

vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó n là 1 hoặc 2,

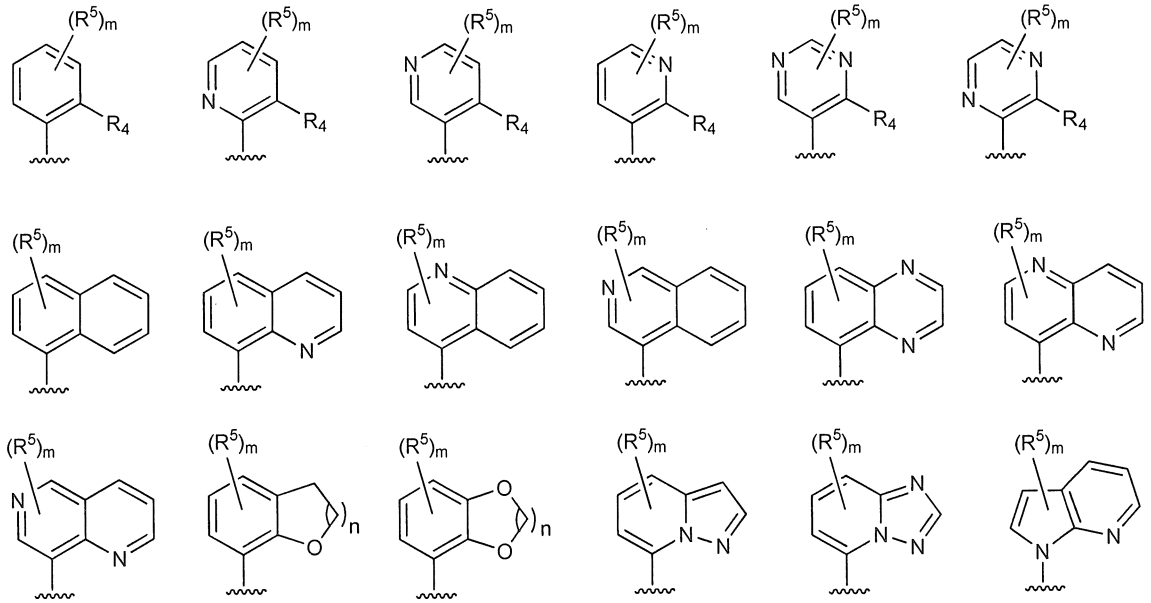
R^4 là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_1-C_6 alkylthio, -NR^dR^e (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, và

mỗi R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl.

(11-A) Dẫn xuất biaryl theo mục (1) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên,

Q là O,

vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó m là 0, 1 hoặc 2,

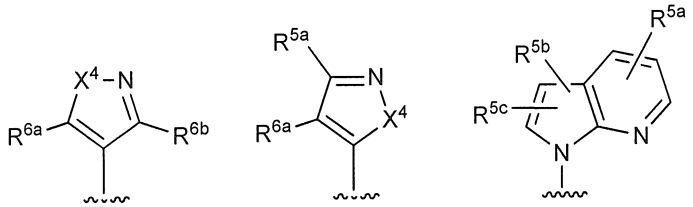
n là 1 hoặc 2,

R^4 là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_1-C_6 alkylthio, -NR^dR^e (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, và

mỗi R^5 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl.

(12) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (5) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng heteroaryl có 5 cạnh vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng tùy ý ngưng tụ được thế).

(13) Dẫn xuất biaryl theo mục (12) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:

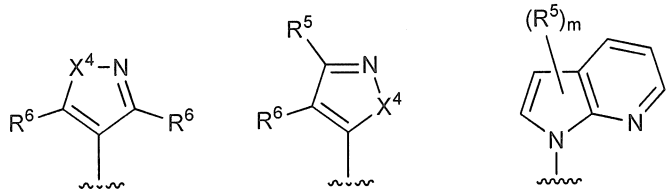


trong đó X^4 là NR^f (R^f là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), O hoặc S,

mỗi R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} mỗi độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, và

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc nhóm C_1-C_6 alkylthio tùy ý được thế.

(13-A) Dẫn xuất biaryl theo mục (12) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó X^4 là NR^f (R^f là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), O hoặc S,

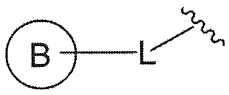
m là 0, 1 hoặc 2,

mỗi R^5 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, và

mỗi R^6 độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc nhóm C_1-C_6 alkylthio).

(14) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (13) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, khi Z là CR^{2b}, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, $-NR^aR^b$ { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là

nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio tùy ý được thế, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$NR^c(CH_2)_p$- hoặc -$(CH_2)_pNR^c$-, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

p là 1 hoặc 2,

R^c là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và

vòng B là phenyl tùy ý được thế, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế} hoặc

R^{2a} và R^{2b} tuỳ ý cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế.

(14-A) Dẫn xuất biaryl theo mục (14) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, khi Z là CR^{2b}, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, -NR^aR^b { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio tùy ý được thế, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A) {trong đó L là -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$NR^c(CH_2)_p$- hoặc -$(CH_2)_pNR^c$-, trong đó $(CH_2)_p$ tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, và p, R^c và vòng B là như được định nghĩa ở (14)}, hoặc

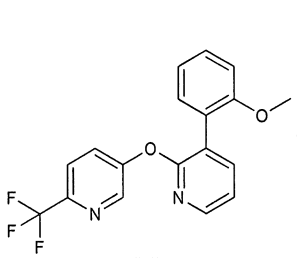
R^{2a} và R^{2b} tuỳ ý cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế.

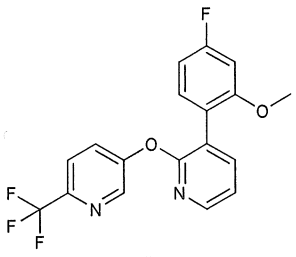
(15) Dẫn xuất biaryl chứa (14) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, khi Z là CR^{2b}, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_4 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl hoặc nhóm C_3-C_7 xycloalkyl (với điều kiện là R^{2a} và

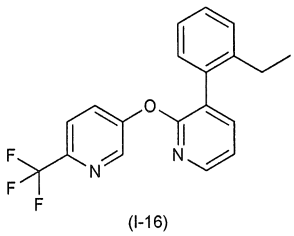
R^{2b} không đồng thời là nguyên tử hydro).

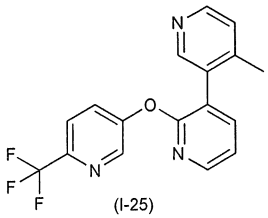
(16) Dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (15) hoặc muối của nó, trong đó, trong công thức (I) nêu trên, khi Z là CR^{2b}, R^{2b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_4 alkyl.

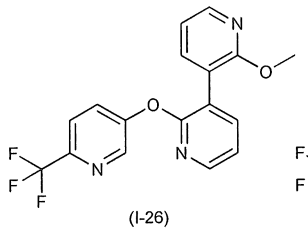
(17) Dẫn xuất biaryl theo mục (1) hoặc muối của nó, trong đó hợp chất có công thức (I) nêu trên là bất kỳ trong số:

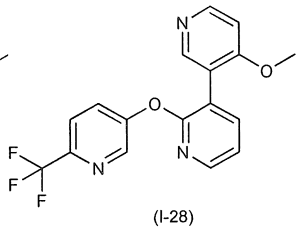

(I-1)

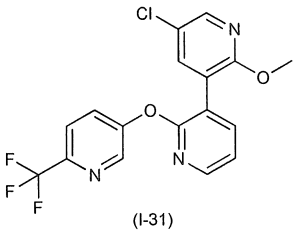

(I-12)

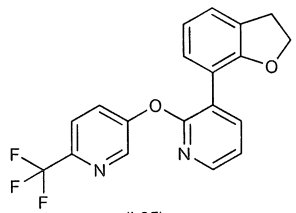

(I-16)

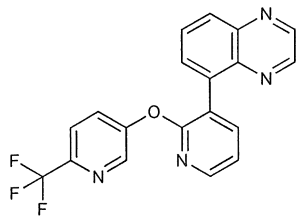

(I-25)

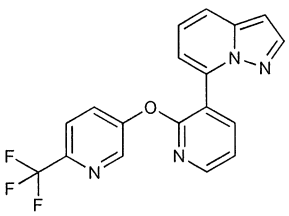

(I-26)

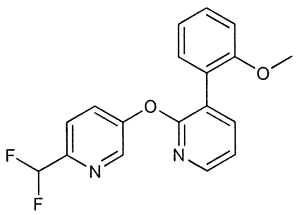

(I-28)

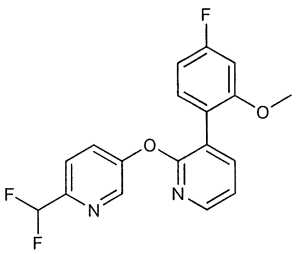

(I-31)

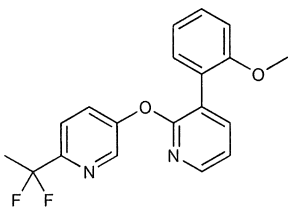

(I-35)

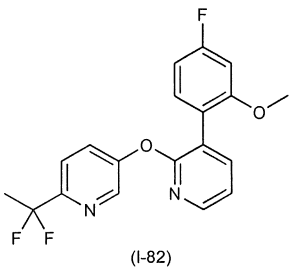

(I-37)

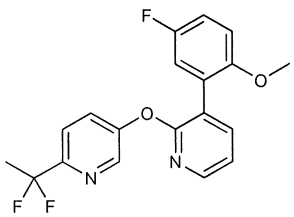

(I-44)

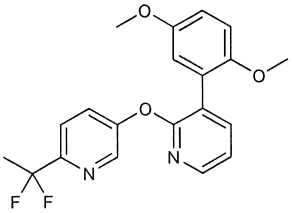

(I-72)

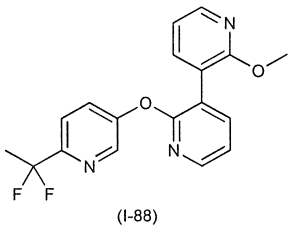

(I-73)

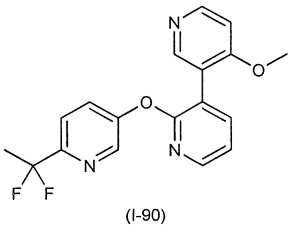

(I-81)

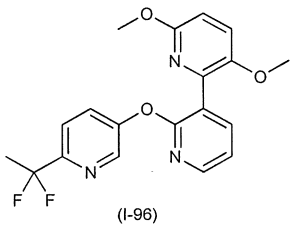

(I-82)

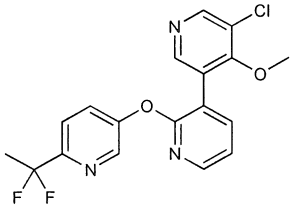

(I-83)

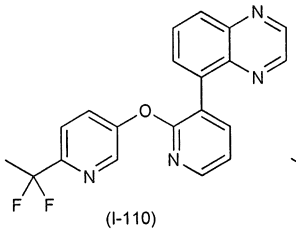

(I-84)

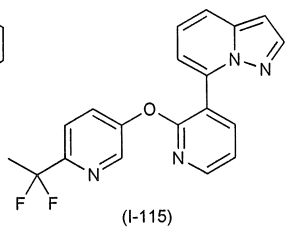

(I-88)

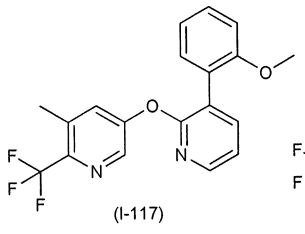

(I-90)

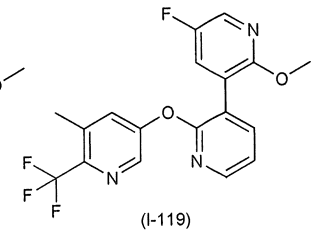

(I-96)

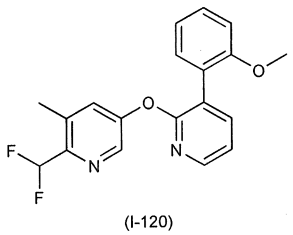

(I-100)

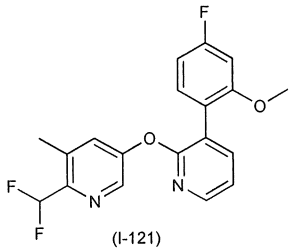

(I-110)

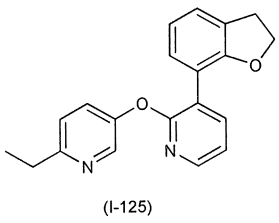

(I-115)

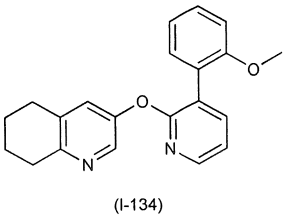

(I-117)

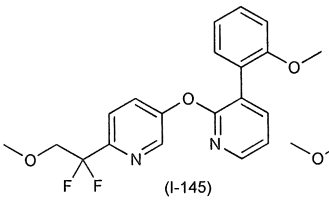

(I-119)

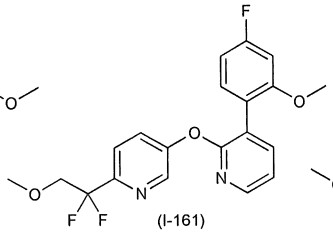

(I-120)

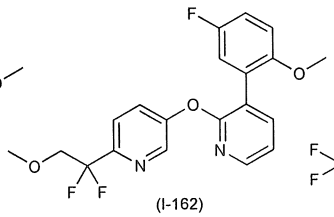

(I-121)

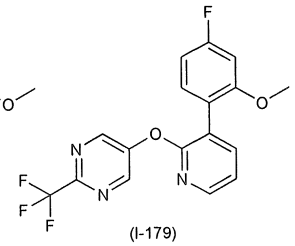

(I-125)

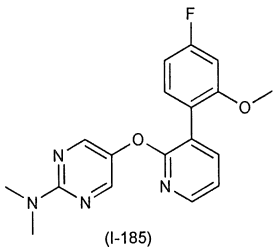

(I-134)

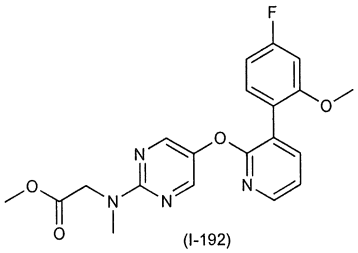

(I-145)

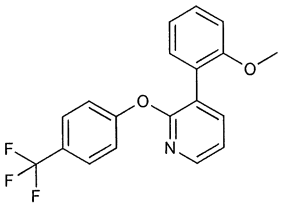

(I-161)

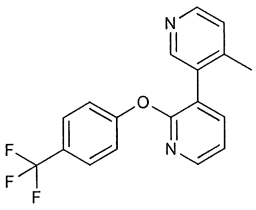

(I-162)

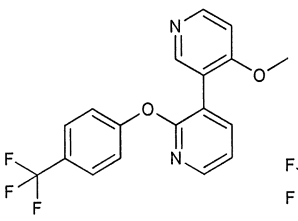

(I-179)

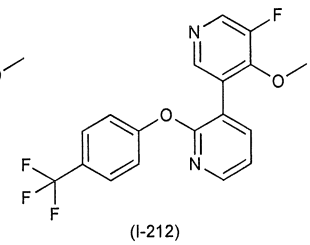

(I-185)

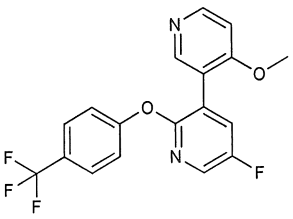

(I-192)

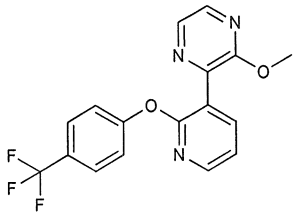

(I-201)

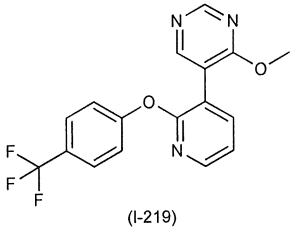

(I-206)

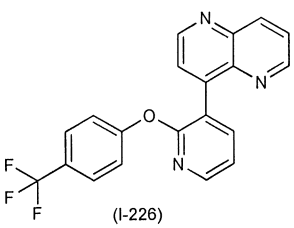

(I-210)

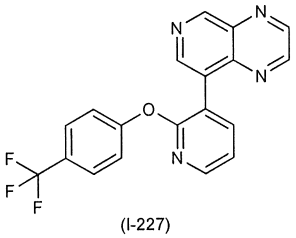

(I-212)

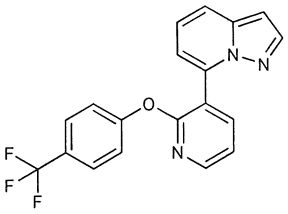

(I-216)

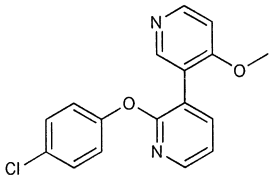

(I-218)


(I-219)

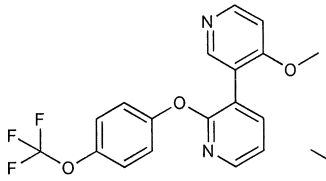

(I-226)


(I-227)

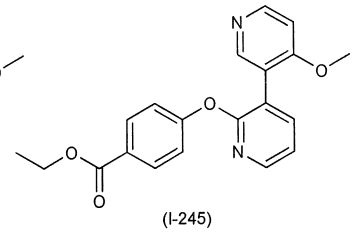

(I-228)



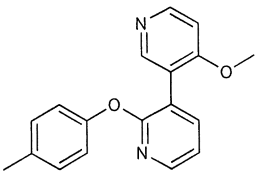
(I-235)



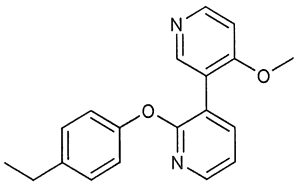
(I-237)



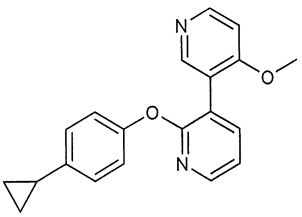
(I-245)



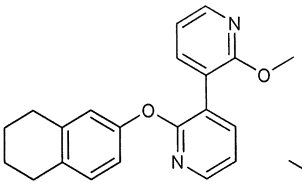
(I-252)



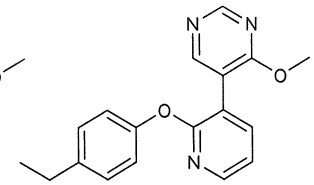
(I-253)



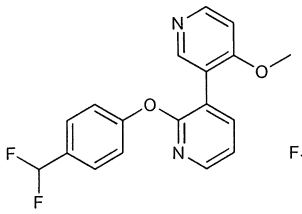
(I-261)



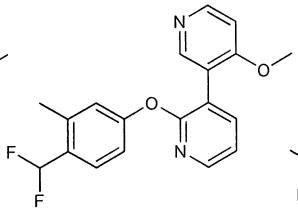
(I-269)



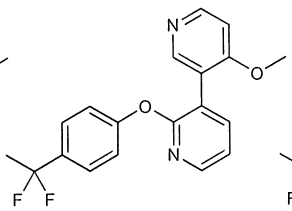
(I-282)



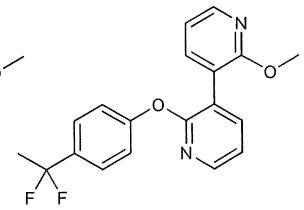
(I-294)



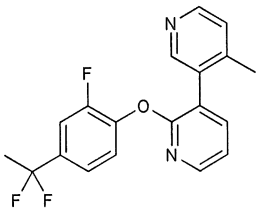
(I-295)



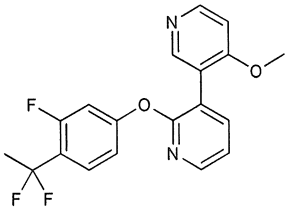
(I-297)



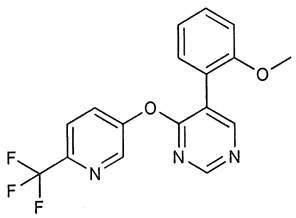
(I-298)



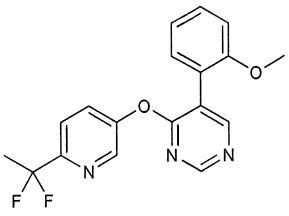
(I-303)



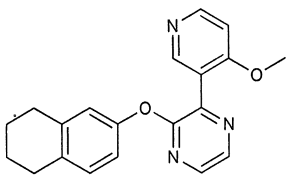
(I-304)



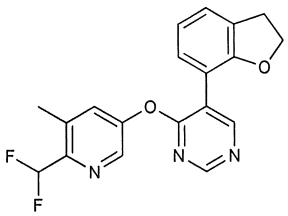
(I-310)



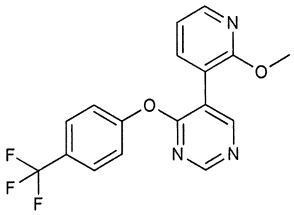
(I-312)



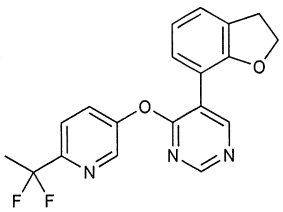
(I-317)



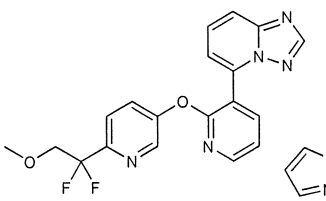
(I-324)



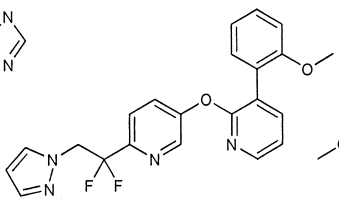
(I-330)



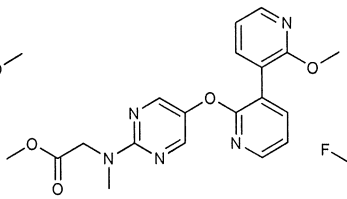
(I-335)



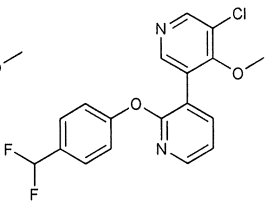
(I-343)



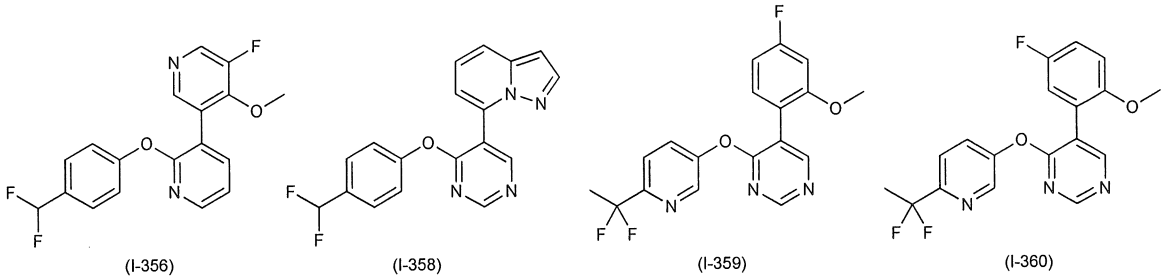
(I-350)



(I-354)



(I-355)



(I-356) (I-358) (I-359) (I-360)

(18) Thuốc chứa dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (17) hoặc muối của nó.

(19) Thuốc chống nấm chứa dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (17) hoặc muối của nó làm hoạt chất.

(20) Thuốc điều trị bệnh nấm nông, chứa dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (17) hoặc muối của nó làm hoạt chất.

(21) Thuốc điều trị bệnh nấm da đầu, chứa dẫn xuất biaryl theo mục bất kỳ trong số các mục từ (1) - (17) hoặc muối của nó làm hoạt chất.

Hiệu quả của sáng chế

Dẫn xuất biaryl hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính kháng nấm tuyệt vời đối với nấm Trichophyton, là vi sinh vật chính gây bệnh nấm nông, và hữu ích làm thuốc phòng hoặc điều trị các bệnh nhiễm trùng do nấm Trichophyton ở động vật có vú bao gồm người. Hơn nữa, vì dẫn xuất biaryl hoặc muối của nó theo sáng chế cũng có khả năng thẩm thấu qua móng tuyệt vời, nó đặc biệt hữu ích làm thuốc điều trị khu trú đối với bệnh nấm da đầu.

Mô tả chi tiết sáng chế

Mỗi phần tử thế trong công thức (I) nêu trên được giải thích dưới đây.

Các ví dụ cụ thể về "nguyên tử halogen" bao gồm nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot.

"Nhóm C_1-C_6 alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 – 6 nguyên tử cacbon, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm sec-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm tert-pentyl, nhóm 3-metylbutyl (nhóm isopentyl), neopentyl, nhóm n-hexyl và tương tự.

"Nhóm C_1-C_4 alkyl" là nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 1 – 4 nguyên tử cacbon, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm sec-butyl

và tương tự.

"Nhóm C_1-C_6 haloalkyl" là nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa "nhóm C_1-C_6 alkyl" được thế bằng nguyên tử halogen, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm triflometyl, nhóm diflometyl, nhóm monoflometyl, nhóm 1,1-difloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm 1,1,2-trifloetyl, nhóm 1,1,2,2,2-pentafloetyl, nhóm 2-brom-1,1-difloetyl và tương tự.

"Nhóm C_1-C_4 haloalkyl" là nhóm alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa "nhóm C_1-C_4 alkyl" nêu trên được thế bằng nguyên tử halogen, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm triflometyl, nhóm diflometyl, nhóm monoflometyl, nhóm 1,1-difloetyl, nhóm 2,2,2-trifloetyl, nhóm 1,1,2-trifloetyl, nhóm 1,1,2,2,2-pentafloetyl, nhóm 2-brom-1,1-difloetyl và tương tự.

"Nhóm C_1-C_6 alkoxy" là nhóm alkoxy trong đó gốc alkyl là như được định nghĩa trong "nhóm C_1-C_6 alkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm sec-butoxy, nhóm n-pentyloxy, nhóm tert-amyloxy, nhóm 3-metylbutoxy, nhóm neopentyloxy, nhóm n-hexyloxy và tương tự.

"Nhóm C_1-C_4 alkoxy" là nhóm alkoxy trong đó gốc alkyl là như được định nghĩa trong "nhóm C_1-C_4 alkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm n-propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm sec-butoxy và tương tự.

"Nhóm C_1-C_6 haloalkoxy" là nhóm haloalkoxy trong đó gốc haloalkyl là như được định nghĩa trong "nhóm C_1-C_6 haloalkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm triflometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm 2,2,2-trifloetoxy và tương tự.

"Nhóm C_1-C_4 haloalkoxy" là nhóm haloalkoxy trong đó gốc haloalkyl là như được định nghĩa trong "nhóm C_1-C_4 haloalkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm triflometoxy, nhóm diflometoxy, nhóm 2,2,2-trifloetoxy và tương tự.

"Nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl" là "nhóm C_1-C_4 alkyl" nêu trên được thế bằng "nhóm C_1-C_4 alkoxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm metoxymetyl, nhóm etoxymetyl, nhóm metoxyetyl, nhóm etoxyetyl và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl" là "nhóm C_1-C_4 haloalkyl" nêu trên được thế bằng "nhóm C_1-C_4 alkoxy" nêu trên, và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm diflo(metoxy)metyl, nhóm diflo(etoxy)metyl, nhóm 1,1-

diflo-2-metoxyetyl, nhóm 1,1-diflo-2-etoxyetyl và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl" là nhóm alkylcacbonyl trong đó gốc alkyl là "nhóm C_1-C_6 alkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metylcacbonyl, nhóm etylcacbonyl, nhóm n-propylcacbonyl, nhóm isopropylcacbonyl, nhóm n-butylcacbonyl, nhóm isobutylcacbonyl, nhóm tert-butylcacbonyl, nhóm sec-butylcacbonyl, nhóm n-pentylcacbonyl, nhóm tert-amylcacbonyl, nhóm 3-metylbutylcacbonyl, nhóm neopentylcacbonyl, nhóm n-hexylcacbonyl và tương tự.

"Nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl" là nhóm alkoxycacbonyl trong đó gốc alkoxy là "nhóm C_1-C_6 alkoxy" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metoxycacbonyl, nhóm etoxycacbonyl, nhóm n-propoxycacbonyl, nhóm isopropoxycacbonyl, nhóm n-butoxycacbonyl, nhóm isobutoxycacbonyl, nhóm tert-butoxycacbonyl, nhóm sec-butoxycacbonyl, nhóm n-pentyloxycacbonyl, nhóm tert-pentyloxycacbonyl, nhóm 3-metylbutoxycacbonyl, nhóm neopentyloxycacbonyl, nhóm n-hexyloxycacbonyl và tương tự.

"Nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy" là nhóm alkylcacbonyloxy trong đó gốc alkylcacbonyl là "nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metylcacbonyloxy, nhóm etylcacbonyloxy, nhóm n-propylcacbonyloxy, nhóm isopropylcacbonyloxy và tương tự.

"Nhóm C_3-C_7 xycloalkyl" nhóm carboxyclic bão hòa đơn vòng có 3 – 7 nguyên tử cacbon. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl, nhóm xycloheptyl và tương tự.

"Nhóm heteroxycloalkyl" là nhóm dị vòng no đơn vòng. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm pyrolidinyl (ví dụ, nhóm 1-pyrolidinyl, nhóm 2-pyrolidinyl, nhóm 3-pyrolidinyl), nhóm piperidinyl (ví dụ, nhóm 1-piperidinyl, nhóm 4-piperidinyl), nhóm homopiperidinyl (ví dụ, nhóm 1-homopiperidinyl, nhóm 4-homopiperidinyl), nhóm tetrahydrofuranyl (ví dụ, nhóm 2-tetrahydrofuranyl, nhóm 3-tetrahydrofuranyl), nhóm tetrahydropyranyl (ví dụ, nhóm 4-tetrahydropyranyl), nhóm piperazinyl (ví dụ, nhóm 1-piperazinyl), nhóm homopiperazinyl (ví dụ, nhóm 1-homopiperazinyl), nhóm morpholino và tương tự. Các ví dụ thích hợp về "nhóm heteroxycloalkyl" bao gồm nhóm dị vòng no đơn vòng có 5 – 7 cạnh chứa, ngoài nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều (ví dụ, 1 – 4) nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy.

"Nhóm heteroxycloalkyloxy" là nhóm heteroxycloalkyloxy trong đó gốc heteroxycloalkyl là "nhóm heteroxycloalkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm pyrolidinyloxy và nhóm tetrahydropyranyloxy.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyl" là nhóm alkenyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 – 6 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết đôi, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm vinyl, nhóm 1-propenyl, nhóm isopropenyl, nhóm allyl, nhóm 2-metylallyl, nhóm 1-butenyl, nhóm 2-butenyl, nhóm 3-butenyl, nhóm isobutenyl, nhóm 2-metyl-1-propenyl, nhóm 1-metyl-1-propenyl, nhóm 1-pentenyl, nhóm 2-pentenyl, nhóm 1-hexenyl, nhóm 2-metylbut-3-en-1-yl và tương tự.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyloxy" là nhóm alkenyloxy trong đó gốc alkenyl là "nhóm C_2-C_6 alkenyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm vinyloxy, nhóm allyloxy, nhóm 1-butenyloxy, nhóm 2-butenyloxy, nhóm 3-butenyloxy và tương tự.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl" là "nhóm C_1-C_6 alkyl" nêu trên được thế bằng "nhóm C_2-C_6 alkenyl" nêu trên, và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm allyl, nhóm 2-metylallyl, nhóm but-3-en-1-yl, nhóm 2-metylbut-3-en-1-yl và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy" là "nhóm C_1-C_6 alkoxy" nêu trên được thế bằng "nhóm C_2-C_6 alkenyl" nêu trên, và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm allyloxy, nhóm 2-metylallyloxy, nhóm but-3-en-1-yloxy, nhóm 2-metylbut-3-en-1-yloxy và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkyl" là "nhóm C_1-C_4 alkyl" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkenyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, allyloxymetyl và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkoxy" là "nhóm C_1-C_4 alkoxy" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkenyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, allyloxymetoxy và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkyl" là "nhóm C_1-C_4 haloalkyl" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkenyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

"Nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy" là "nhóm C_1-C_4 haloalkoxy" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkenyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyl" là nhóm alkynyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh có 2 – 6 nguyên tử cacbon và có một hoặc nhiều liên kết ba, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl, nhóm 2-propynyl, nhóm 1-butynyl, nhóm 2-butynyl, nhóm 3-butynyl, nhóm 3-metyl-1-butynyl, nhóm 1-pentynyl, nhóm 2-pentynyl, nhóm 3-

metyl-1-pentynyl, nhóm 4-metyl-2-pentynyl, nhóm 1-hexynyl và tương tự.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyloxy" là nhóm alkynyloxy trong đó gốc alkynyl là "nhóm C_2-C_6 alkynyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm 2-propynyloxy, nhóm 2-butynyloxy, nhóm 2-pentynyloxy, nhóm 4-metyl-2-pentynyloxy và tương tự.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl" là "nhóm C_1-C_6 alkyl" nêu trên được thế bằng "nhóm C_2-C_6 alkynyl", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm 2-propynyl, nhóm 2-butynyl, nhóm 2-pentynyl, nhóm 4-metyl-2-pentynyl và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy" là "nhóm C_1-C_6 alkoxy" nêu trên được thế bằng "nhóm C_2-C_6 alkynyl", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm 2-propynyloxy, nhóm 2-butynyloxy, nhóm 2-pentynyloxy, nhóm 4-metyl-2-pentynyloxy và tương tự có thể được đề cập.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl" là "nhóm C_1-C_4 alkyl" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkynyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkoxy" là "nhóm C_1-C_4 alkoxy" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkynyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkyl" là "nhóm C_1-C_4 haloalkyl" nêu trên được thế bằng "C_2-C_6 alkynyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm 1,1-diflo-2-(prop-2-yn-1-yloxy)etyl và tương tự.

"Nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy" là "nhóm C_1-C_4 haloalkoxy" được thế bằng "C_2-C_6 alkynyloxy", và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

"Nhóm C_1-C_6 alkylthio" là nhóm alkylthio trong đó gốc alkyl là như được định nghĩa trong "nhóm C_1-C_6 alkyl" nêu trên, và các ví dụ cụ thể về chúng bao gồm nhóm metylthio, nhóm etylthio, nhóm n-propylthio, nhóm isopropylthio, nhóm n-butylthio, nhóm isobutylthio, nhóm tert-butylthio, nhóm sec-butylthio, nhóm n-pentylthio, nhóm tert-pentylthio, nhóm 3-metylbutylthio, nhóm neopentylthio, nhóm n-hexylthio và tương tự.

"Nhóm C_1-C_6 haloalkylthio" là nhóm alkylthio trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa "nhóm C_1-C_6 alkylthio" được thế bằng nguyên tử halogen, và các ví dụ cụ

thể về chúng bao gồm nhóm triflometylthio và tương tự.

"Nhóm vòng cacbon" là phenyl, hoặc vòng cacbon không bão hòa hoặc bão hòa đơn vòng có 5 đến 7 cạnh. "Dị vòng" là "vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" hoặc dị vòng đơn vòng no hoặc không no có 5 đến 7 cạnh. "Vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh" là "vòng heteroaryl có 5 cạnh" hoặc "vòng heteroaryl có 6 cạnh".

"vòng heteroaryl có 5 cạnh" là dị vòng thơm đơn vòng có 5 cạnh chứa, ngoài nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều (ví dụ, 1 – 4) nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy. Ví dụ, pyrol, furan, thiophen, imidazol, pyrazol, oxazol, isoxazol, thiazol, isothiazol, thiadiazol, oxadiazol, triazol, tetrazol và tương tự có thể được đề cập.

Các ví dụ về nhóm "vòng heteroaryl có 5 cạnh" bao gồm nhóm pyrolyl (ví dụ, 2-pyrolyl), nhóm furyl (ví dụ, 3-furyl), nhóm thienyl (ví dụ, 2-thienyl), nhóm imidazolyl (ví dụ, 4-imidazolyl), nhóm pyrazolyl (ví dụ, 3-pyrazolyl), nhóm oxazolyl (ví dụ, 2-oxazolyl), nhóm isoxazolyl (ví dụ, nhóm 3-isoxazolyl, nhóm 4-isoxazolyl, nhóm 5-isoxazolyl), nhóm thiazolyl (ví dụ, nhóm 2-thiazolyl, nhóm 5-thiazolyl), nhóm isothiazolyl (ví dụ, 3-isothiazolyl, nhóm 4-isothiazolyl), nhóm thiadiazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm triazolyl (ví dụ, 1,2,3-triazol-2-yl), nhóm tetrazolyl và tương tự.

"Vòng heteroaryl có 6 cạnh" là dị vòng thơm đơn vòng có 6 cạnh chứa, ngoài nguyên tử cacbon, một hoặc nhiều (ví dụ, 1 - 3) nguyên tử nitơ. Ví dụ, pyridin, pyridazin, pyrimidin, pyrazin, triazin và tương tự có thể được đề cập.

Các ví dụ về nhóm "vòng heteroaryl có 6 cạnh" bao gồm nhóm pyridyl (ví dụ, nhóm 2-pyridyl, nhóm 3-pyridyl, nhóm 4-pyridyl), nhóm pyridazinyl (ví dụ, 3-pyridazinyl), nhóm pyrimidinyl (ví dụ, 5-pyrimidinyl), nhóm pyrazinyl (ví dụ, nhóm 2-pyrazinyl) và tương tự.

Vòng A có thể "được ngưng tụ thêm để tạo thành vòng tùy ý ngưng tụ được thế". Ở đây, "ngưng tụ thêm" có nghĩa là vòng cacbon hoặc dị vòng được ngưng tụ thêm ở vị trí trong vòng A nơi có thể ngưng tụ. Ví dụ, khi vòng A là "phenyl", "vòng ngưng tụ trong đó phenyl và vòng cacbon được ngưng tụ" hoặc "vòng ngưng tụ trong đó phenyl và dị vòng được ngưng tụ" tạo thành; khi vòng A là "vòng heteroaryl có 5 cạnh", "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 5 cạnh và vòng cacbon được ngưng tụ" hoặc "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 5 cạnh và dị vòng được ngưng tụ" tạo thành; và khi vòng A là "vòng heteroaryl có 6 cạnh", "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 6 cạnh và vòng cacbon được ngưng tụ" hoặc "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 6 cạnh và dị vòng được ngưng tụ" tạo thành.

Các ví dụ về "vòng ngưng tụ trong đó phenyl và vòng cacbon được ngưng tụ" nêu trên bao gồm indan, inden, naphtalen, dihydronaphtalen, tetrahydronaphtalen và tương tự.

Các ví dụ về nhóm chứa "vòng ngưng tụ trong đó phenyl và vòng cacbon được ngưng tụ" bao gồm indan-4-yl, indan-5-yl, 1H-inden-4-yl, 1H-inden-5-yl, naphtalen-1-yl, naphtalen-2-yl, 5,6-dihydronaphtalen-1-yl, 7,8-dihydronaphtalen-1-yl, 5,6-dihydronaphtalen-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl, 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl và tương tự.

Các ví dụ về "vòng ngưng tụ trong đó phenyl và dị vòng được ngưng tụ" nêu trên bao gồm quinolin, tetrahydroquinolin, isoquinolin, tetrahydroisoquinolin, quinoxalin, quinazolin, xinolin, indol, indolin, isoindol, isoindolin, indazol, indazolin, benzofuran, dihydrobenzofuran, isobenzofuran, 1,3-benzodioxol, 1,4-benzodioxan, benzothiophen, benzimidazol, benzothiazol, benzoxazol, benzisoxazol, benzisothiazol, croman, cromen và tương tự.

Các ví dụ về nhóm chứa "vòng ngưng tụ trong đó phenyl và dị vòng được ngưng tụ" bao gồm quinolin-5-yl, quinolin-6-yl, quinolin-8-yl, isoquinolin-5-yl, isoquinolin-6-yl, quinoxalin-5-yl, quinoxalin-6-yl, quinazolin-5-yl, quinazolin-6-yl, indol-4-yl, indol-5-yl, benzofuran-4-yl, benzofuran-5-yl, dihydrobenzofuran-7-yl, benzo[d][1,3]dioxol-4-yl, 1,4-benzodioxan-5-yl, benzothiophen-4-yl, benzothiophen-5-yl, benzimidazol-4-yl, benzimidazol-5-yl, benzothiazol-4-yl, benzothiazol-5-yl, benzoxazol-4-yl, benzoxazol-5-yl, benzoxazol-7-yl, croman-8-yl và tương tự.

Các ví dụ về nêu trên "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 5 cạnh và vòng cacbon được ngưng tụ" bao gồm indol, benzofuran, benzothiophen, benzimidazol, benzothiazol, benzoxazol, indazol, benzisoxazol, benzisothiazol và tương tự.

Các ví dụ về nhóm chứa "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 5 cạnh và vòng cacbon được ngưng tụ" bao gồm indol-1-yl, indol-2-yl, indol-3-yl, benzofuran-2-yl, benzofuran-3-yl, benzothiophen-2-yl, benzothiophen-3-yl, benzimidazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, benzothiazol-2-yl, indazol-3-yl, benzisoxazol-3-yl, benzisothiazol-3-yl và tương tự.

Các ví dụ về "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 5 cạnh và dị vòng được ngưng tụ" nêu trên bao gồm pyrolopyridin, pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, imidazopyridin, triazolopyridin, dihydropyrazolooxazol và tương tự.

Các ví dụ về nhóm chứa "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 5 cạnh và dị vòng được ngưng tụ" bao gồm 1H-pyrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-

3-yl, pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-yl, 2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol-7-yl, [5,6,7,8]tetrahydropyrazolo[5,1-b][1,3]oxazepin-3-yl và tương tự.

Các ví dụ về "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 6 cạnh và vòng cacbon được ngưng tụ" nêu trên bao gồm quinolin, isoquinolin, quinazolin và tương tự.

Các ví dụ về nhóm chứa "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 6 cạnh và vòng cacbon được ngưng tụ" bao gồm quinolin-4-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-4-yl, quinazolin-4-yl và tương tự.

Các ví dụ về "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 6 cạnh và dị vòng được ngưng tụ" nêu trên bao gồm pyrazolopyridin, pyrazolopyrimidin, imidazopyridin, imidazopyrimidin, imidazopyrazin, triazolopyridin, naphtyridin, pyridopyrazin, azaindazol và tương tự.

Các ví dụ về nhóm chứa "vòng ngưng tụ trong đó vòng heteroaryl có 6 cạnh và dị vòng được ngưng tụ" bao gồm pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl, pyrazolo[1,5-a]pyrimidin-7-yl, imidazo[1,5-a]pyridin-8-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-8-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-5-yl, [1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin-5-yl, 1,5-naphtyridin-4-yl, pyrido[3,4-b]pyrazin-8-yl, azaindazolyl và tương tự.

"Nhóm aralkyl" là "nhóm C_1-C_6 alkyl" nêu trên được thế bằng nhóm phenyl, vòng heteroaryl có 5 cạnh, vòng heteroaryl có 6 cạnh hoặc tương tự, và các nhóm này có thể được liên kết ở các vị trí có thể thế bất kỳ. Ví dụ, nhóm benzyl, nhóm phenetyl, nhóm 1-phenyletyl, nhóm 1-phenylpropyl, nhóm 3-phenylpropyl và tương tự có thể được đề cập.

Thuật ngữ "được thế" trong bản mô tả này có nghĩa là, một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử không phải nguyên tử hydro hoặc nhóm phức ở vị trí bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "phenyl tuỳ ý được thế", và "vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế" trong vòng A là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế (giống như "nhóm C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế" cho R^4), nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế (giống như "nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tuỳ ý được thế" cho R^4), nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, vòng heteroaryl có 5 cạnh, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế (giống như "nhóm C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế" cho R^4), nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy, nhóm C_1-C_6 alkylthio, $-NR^dR^e$ (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl và nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy. Một hoặc

nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "vòng ngưng tụ tuỳ ý được thế" cho vòng A là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nhóm oxo, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonylvà nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I-A), phần tử thế của "vòng cacbon tuỳ ý được thế", và "dị vòng tuỳ ý được thế" cho vòng B là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm C_1-C_6 haloalkoxy. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "nhóm C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 haloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế", và "nhóm C_1-C_6 haloalkoxy tuỳ ý được thế" cho R^{2a} và R^{2b} là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, -OR^g {R^g là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm Xyanometyl, nhóm -$CONR^jR^k$ (mỗi R^j và R^k độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm C_3-C_7 xycloalkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl}, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm và -NR^hR^i {R^h là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm R^i là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm xyanometyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl}. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl tuỳ ý được thế", "C_1-C_6 alkylcacbonyloxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm heteroxycloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm heteroxycloalkyloxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyloxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyloxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 alkylthio tuỳ ý được thế", và "nhóm C_1-C_6 haloalkylthio tuỳ ý được thế" cho R^{2a} và R^{2b} là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy và nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "nhóm C_1-C_6 alkyl" cho R^a và R^b là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl và nhóm C_2-C_6 alkynyloxy. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), khi Z là CR^{2b}, phần tử thế của "vòng cacbon tuỳ ý được thế", và "dị vòng tuỳ ý được thế" được tạo bởi R^{2a} và R^{2b}, cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng, là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nhóm oxo, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy và $-NR^jR^k$ (mỗi R^j và R^k độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl). Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "nhóm C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkenyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_2-C_6 alkynyl tuỳ ý được thế", và "nhóm aralkyl tuỳ ý được thế" cho R^3 là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm C_1-C_6 haloalkoxy. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "nhóm C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế", và "nhóm C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế" cho R^4 là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl và nhóm heteroxycloalkyl. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Phần tử thế của "nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tuỳ ý được thế" cho R^4 là phần tử thế

được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm C_1-C_6 haloalkoxy. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Trong công thức (I), phần tử thế của "nhóm C_1-C_6 alkyl tuỳ ý được thế", "nhóm C_1-C_6 alkoxy tuỳ ý được thế", "nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tuỳ ý được thế", và "nhóm C_1-C_6 alkylthio tuỳ ý được thế" cho R^6, R^{6a} và R^{6b} là phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy và nhóm C_1-C_6 haloalkoxy. Một hoặc nhiều nhóm này có thể được thế ở các vị trí có thể thế bất kỳ.

Ở các định nghĩa nêu trên, số lượng các phần tử thế tốt hơn là từ 1 - 5, tốt hơn nữa là từ 1 - 3.

Nguyên tử ưu tiên hoặc phần tử thế cho hợp chất có công thức (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế được giải thích dưới đây.

Q tốt hơn là CH_2, CO, NH, O hoặc S, tốt hơn nữa là NH, O hoặc S, tốt hơn nữa là NH hoặc O, đặc biệt tốt hơn là O.

mỗi X^1, X^2 và X^3 độc lập là CR^1 hoặc N, tốt hơn là, X^1 là CR^1, và mỗi X^2 và X^3 là CR^1 hoặc N, tốt hơn nữa là, mỗi X^1 và X^3 là CR^1, và X^2 là CR^1 hoặc N.

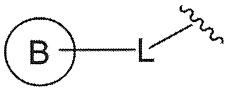
Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi X^1, X^2 và X^3 độc lập là CH, CR^1 hoặc N, tốt hơn là, X^1 là CH, và mỗi X^2 và X^3 độc lập là CR^1 hoặc N, tốt hơn nữa là, X^1 và X^3 là CH, và X^2 là CR^1 hoặc N, tốt hơn nữa là, X^1 và X^3 là CH, và X^2 là CH hoặc N.

Z tốt hơn là từ CR^{2b}.

R^1 tốt hơn là từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm metyl hoặc nhóm metoxy, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen, đặc biệt tốt hơn là nguyên tử hydro.

Tốt hơn là, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy tùy ý được thế, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl tùy ý được thế, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy tùy ý được thế, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl tùy ý được thế, nhóm heteroxycloalkyl tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy tùy ý được thế, $-NR^aR^b$ { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl tùy ý được thế (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là

nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio tùy ý được thế, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$NR^c(CH_2)_p$- hoặc -$(CH_2)_pNR^c$-, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

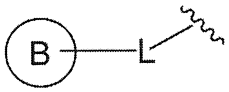
p là 1 hoặc 2,

R^c là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và

vòng B là phenyl tùy ý được thế, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế}, hoặc

khi Z là CR^{2b}, R^{2a} và R^{2b} tuỳ ý cùng với nguyên tử cacbon liên kết với chúng tạo thành vòng cacbon tùy ý được thế,

tốt hơn nữa là, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$- hoặc -$(CH_2)_p$O-,

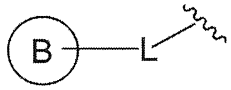
p là 1 hoặc 2, và

vòng B là phenyl tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm xyano, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm xyano} (R^{2a} và R^{2b} không đồng thời là nguyên tử hydro),

tốt hơn nữa là, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_4 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl hoặc nhóm C_3-C_7 xycloalkyl (R^{2a} và R^{2b} không đồng thời là nguyên tử hydro),

đặc biệt tốt hơn là, R^{2a} là nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_4 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl hoặc nhóm xyclopropyl và R^{2b} là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_4 alkyl.

Theo một phương án khác của sáng chế, mỗi R^{2a} và R^{2b} tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng -OR^g {R^g là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm xyanometyl, -$CONR^jR^k$ (mỗi R^j và R^k độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm C_3-C_7 xycloalkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl}, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng -NR^hR^i {R^h là nhóm C_1-C_6 alkyl và R^i là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm xyanometyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl}, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy, -NR^aR^b { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_3-C_7 xycloalkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_2-C_6 alkenyl (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio, nhóm C_1-C_6 haloalkylthio, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$-, -$(CH_2)_p$O-, -$NR^c(CH_2)_p$- hoặc -$(CH_2)_pNR^c$-, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

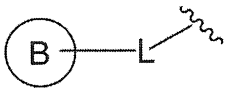
p là 1 hoặc 2,

R^c là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và

vòng B là phenyl, pyrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyrazinyl}, hoặc

khi Z là CR^{2b}, R^{2a} và R^{2b} có thể được kết nối để tạo thành -$(CH_2)_r$- (r là 3, 4, 5 hoặc 6) tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo.

Tốt hơn nữa là, R^{2a} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng -OR^g {R^g là nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl, nhóm xyanometyl, -$CONR^jR^k$ (mỗi R^j và R^k độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm C_3-C_7 xycloalkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl}, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng nhóm heteroxycloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng -NR^hR^i {R^h là nhóm C_1-C_6 alkyl và R^i là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl}, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl, -NR^aR^b { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_3-C_7 xycloalkyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_2-C_6 alkenyl (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)}, nhóm C_1-C_6 alkylthio, nhóm C_1-C_6 haloalkylthio, nhóm pentaflosulfanyl, hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$, $-NR^c(CH_2)_p-$ hoặc $-(CH_2)_pNR^c-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

p là 1 hoặc 2,

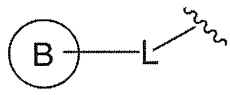
R^c là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, và

vòng B là phenyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, hoặc oxadiazolyl}, và

R^{2b} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy hoặc nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc

khi Z là CR^{2b}, R^{2a} và R^{2b} có thể được kết nối để tạo thành $-(CH_2)_r-$ (r là 3, 4, 5 hoặc 6) tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo.

Tốt hơn nữa là, R^{2a} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, $-NR^aR^b$ { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)} hoặc nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$ hoặc $-(CH_2)_pO-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

p là 1 hoặc 2, và

vòng B là phenyl hoặc pyrazolyl}, và

R^{2b} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm metyl, hoặc

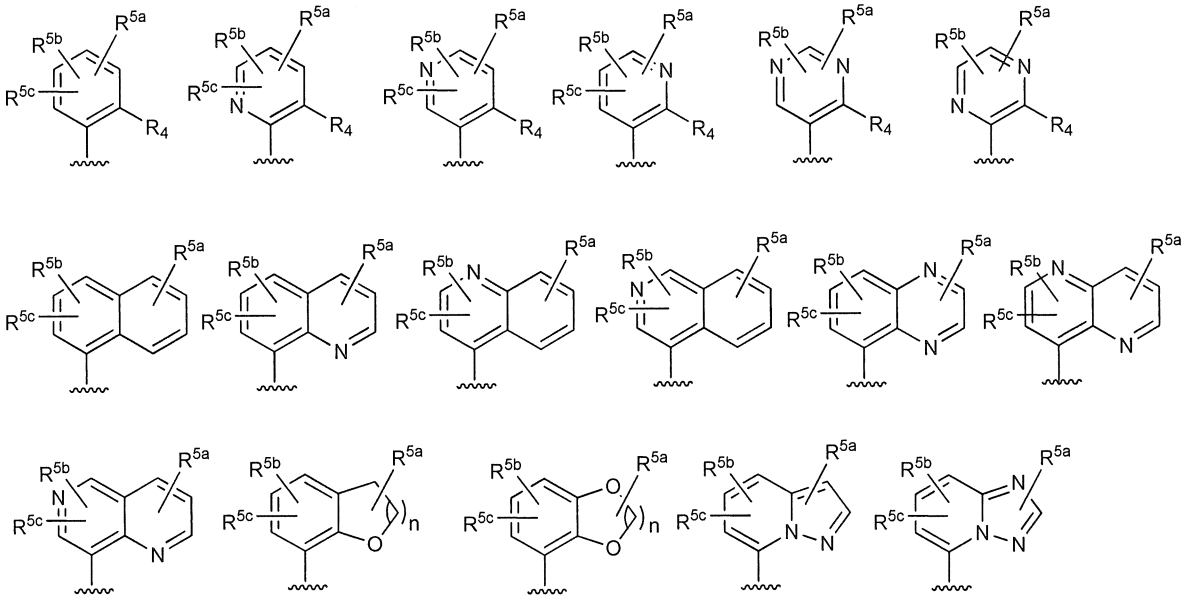
khi Z là CR^{2b}, R^{2a} và R^{2b} có thể được kết nối để tạo thành $-(CH_2)_r-$ (r là 3 hoặc 4).

R^3 tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử flo hoặc nhóm metyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Vòng A là phenyl tùy ý được thế hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tùy ý được thế (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

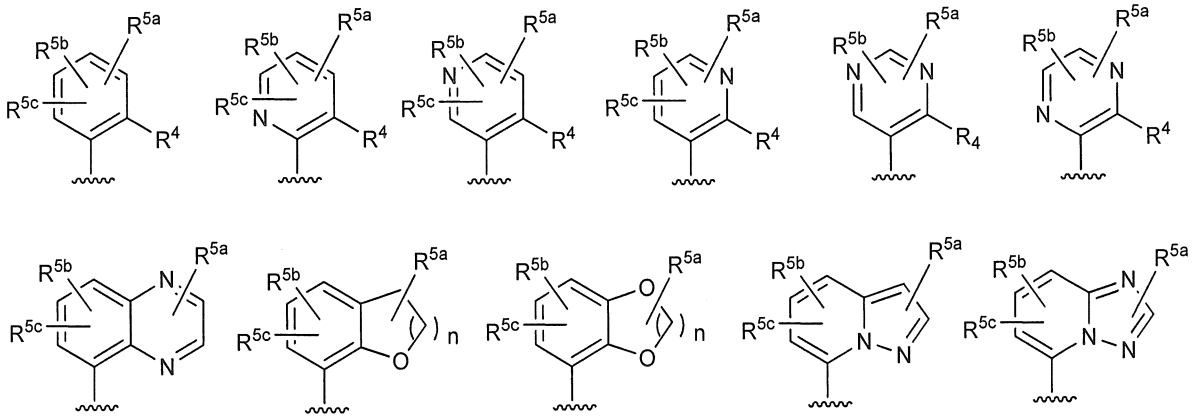
tốt hơn là, vòng A là vòng tùy ý được thế được chọn từ nhóm chứa phenyl, naphtyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalinyl, naphtyridinyl, pyridopyrazinyl, indolyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrazinyl, triazolopyridyl, dihydrobenzofuranyl, cromanyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, azaindazolyl, pyrazolopyrimidinyl, benzoxazolyl, imidazopyridyl và imidazopyrimidinyl.

Tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} và n là như được định nghĩa ở phương án (7) nêu trên,

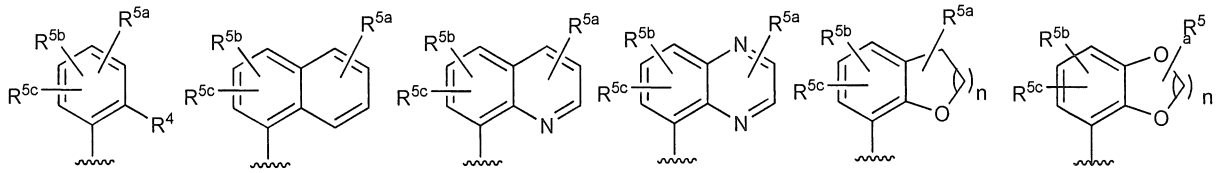
tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



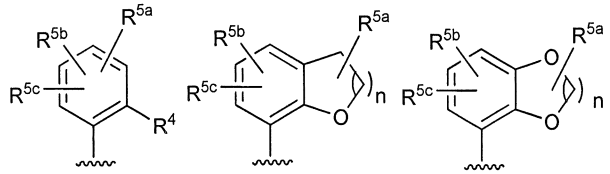
trong đó R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} và n là như được định nghĩa ở phương án (7) nêu trên.

Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A là phenyl (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

tốt hơn là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



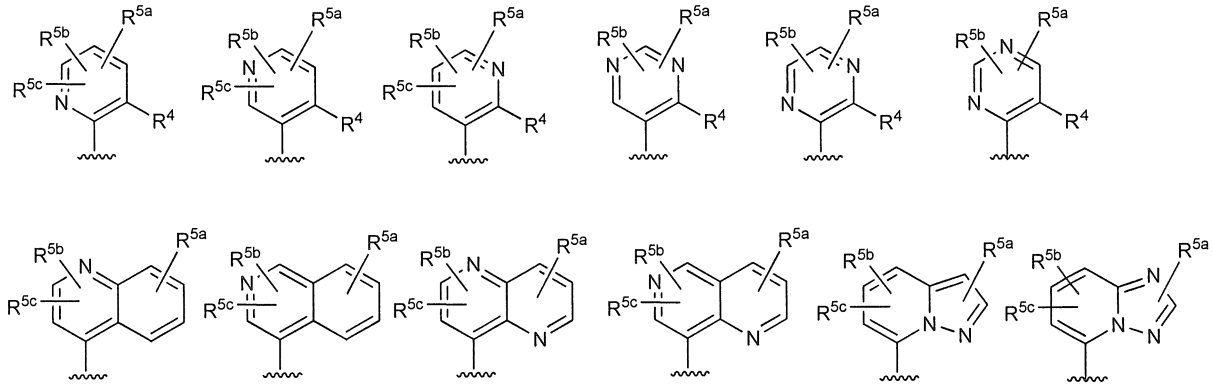
trong đó R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} và n là như được định nghĩa ở phương án (7) nêu trên, tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c} và n là như được định nghĩa ở phương án (7) nêu trên.

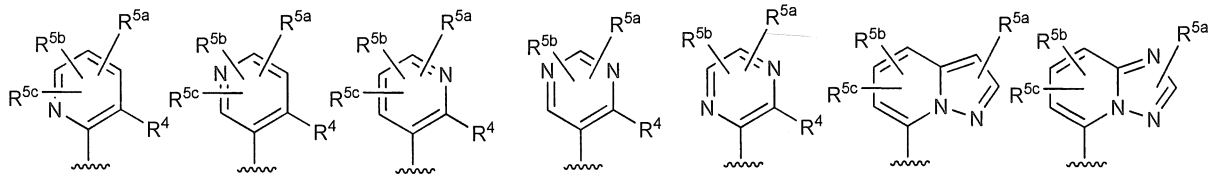
Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A là vòng heteroaryl có 6 cạnh (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

tốt hơn là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} là như được định nghĩa ở phương án (7) nêu trên,

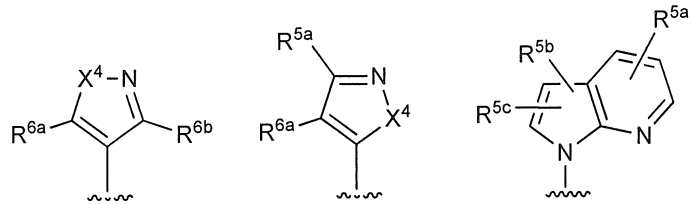
tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} là như được định nghĩa ở phương án (7) nêu trên.

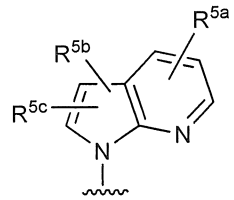
Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A là vòng heteroaryl có 5 cạnh (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

tốt hơn là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



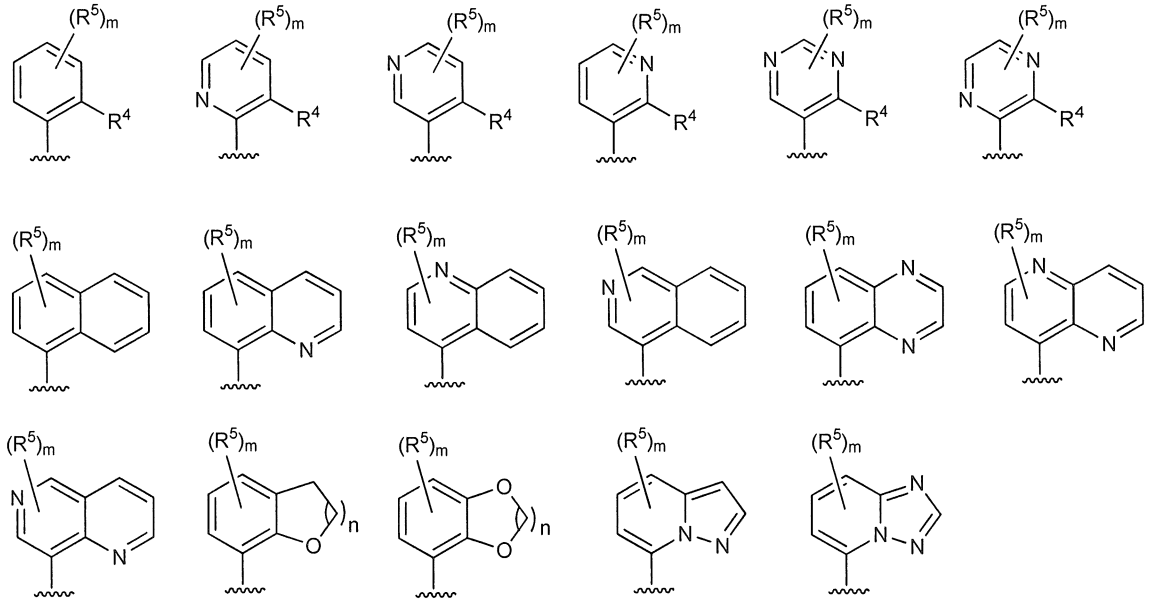
trong đó R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{6a}, R^{6b} và X^4 là như được định nghĩa ở phương án (13) nêu trên,

tốt hơn nữa là, vòng A là vòng có công thức dưới đây:



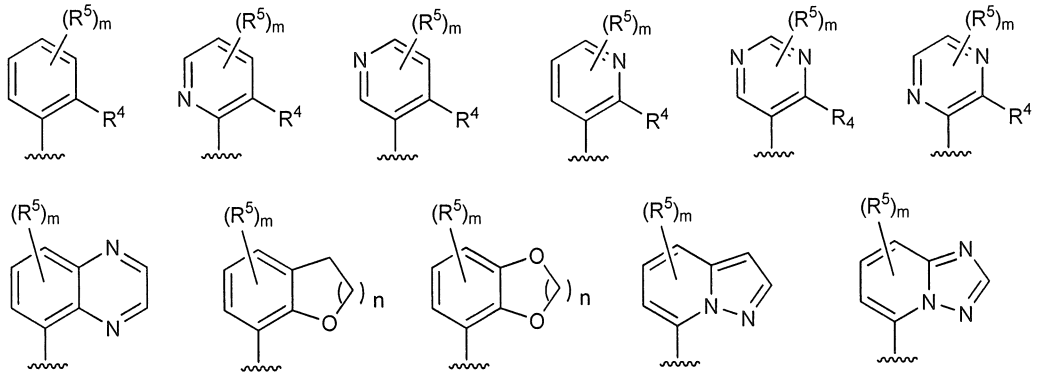
trong đó R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} là như được định nghĩa ở phương án (13) nêu trên.

Theo một phương án khác của sáng chế, tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^5, m và n là như được định nghĩa ở phương án (7-A) nêu trên,

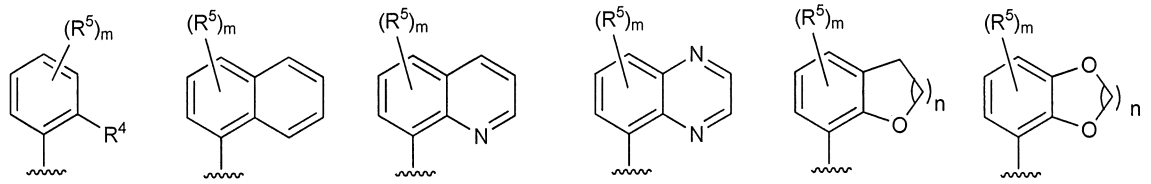
tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^5, m và n là như được định nghĩa ở phương án (7-A) nêu trên.

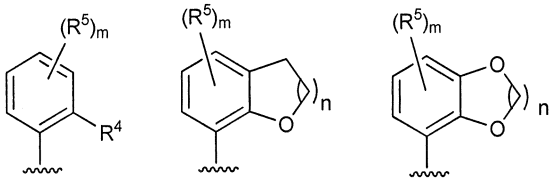
Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A là phenyl (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

tốt hơn là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^5, m và n là như được định nghĩa ở phương án (7-A) nêu trên,

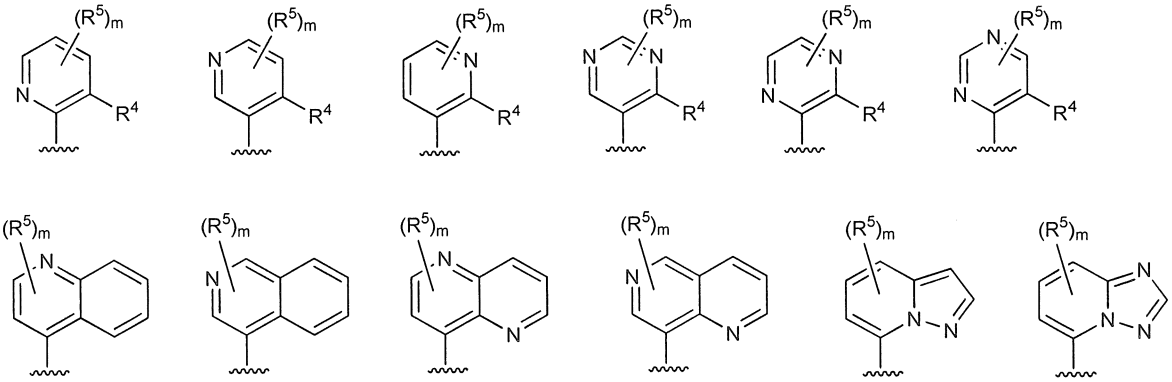
tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^5, m và n là như được định nghĩa ở phương án (7-A) nêu trên.

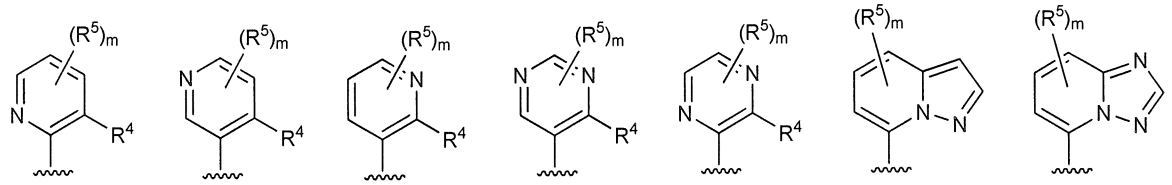
Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A là vòng heteroaryl có 6 cạnh (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

tốt hơn là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^5 và m là như được định nghĩa ở phương án (7-A) nêu trên,

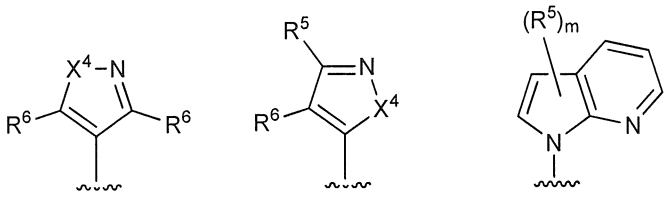
tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^4, R^5 và m là như được định nghĩa ở phương án (7-A) nêu trên.

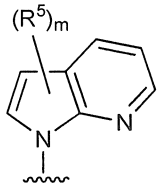
Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A là vòng heteroaryl có 5 cạnh (vòng A này còn tùy ý được ngưng tụ để tạo thành vòng ngưng tụ),

tốt hơn là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó R^5, R^6, X^4 và m là như được định nghĩa ở phương án (13-A) nêu trên,

tốt hơn nữa là, vòng A là vòng có công thức dưới đây:



trong đó R^5 và m là như được định nghĩa ở phương án (13-A) nêu trên.

R^4 tốt hơn là từ nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm vinyl, nhóm etynyl, nhóm C_1-C_6 alkylthio, -NR^dR^e (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

tốt hơn nữa là, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm vinyl, nhóm etynyl hoặc nhóm C_1-C_6 alkylthio,

tốt hơn nữa là, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm xyclopropyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_4 haloalkoxy,

đặc biệt tốt hơn là, nguyên tử halogen, nhóm metyl, nhóm etyl hoặc nhóm metoxy.

mỗi R^5, R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl hoặc nhóm C_3-C_7 xycloalkyl,

tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc nhóm C_1-C_4 haloalkyl.

mỗi R^6, R^{6a} và R^{6b} tốt hơn là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_6 haloalkoxy,

tốt hơn nữa là, nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl hoặc nhóm C_1-C_4 haloalkyl.

X^4 tốt hơn là từ NR^f (R^f là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_4 alkyl) hoặc O, tốt hơn nữa là, NR^f (R^f là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl) hoặc O.

Theo một phương án khác của sáng chế, vòng A tốt hơn là vòng được chọn từ nhóm chứa phenyl, pyrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, indanyl, indenyl, naphtyl, dihydronaphtyl, tetrahydronaphtyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, indolyl, benzofuranyl, dihydrobenzofuranyl, 1,3-benzodioxolyl, 1,4-benzodioxanyl, benzothiophenyl, benzimidazolyl, benzothiazolyl,

benzoxazolyl, cromanyl, indazolyl, benzisoxazolyl, benzisothiazolyl, pyrolopyridyl, pyrazolopyridyl, dihydropyrazolooxazolyl, tetrahydropyrazolooxazepinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridyl, imidazopyrimidinyl, imidazopyrazinyl, triazolopyridyl, naphtyridinyl, pyridopyrazinyl, và azaindazolyl, mỗi chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, nhóm pyrolyl, nhóm furyl, nhóm thienyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkenyl, nhóm C_2-C_6 alkenyloxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy, nhóm C_1-C_6 alkylthio, $-NR^dR^e$ (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl và nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy.

Tốt hơn nữa là, vòng A tốt hơn là vòng được chọn từ nhóm chứa phenyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinolyl, isoquinolyl, quinoxalinyl, quinazolinyl, indolyl, dihydrobenzofuranyl, cromanyl, benzisoxazolyl, pyrolopyridyl, pyrazolopyridyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyrazinyl, triazolopyridyl, naphtyridinyl, và pyridopyrazinyl, mỗi chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm hydroxyl, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyl, nhóm heteroxycloalkyloxy, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 alkoxy được thế bằng nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyloxy, nhóm C_1-C_6 alkylthio, $-NR^dR^e$ (mỗi R^d và R^e độc lập là nguyên tử hydro hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl), nhóm nitro, nhóm formyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl và nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy.

Tốt hơn nữa là, vòng A là vòng được chọn từ nhóm chứa phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrazolopyridyl, triazolopyridyl, naphtyridinyl, và pyridopyrazinyl, mỗi chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl và nhóm C_1-C_6 alkoxy.

Phương án được ưu tiên của hợp chất (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế là hợp chất bao gồm việc kết hợp các nguyên tử được ưu tiên và các nhóm chứa

Q, vòng A, X^1, X^2, X^3, X^4, Z, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5 và R^6. Ví dụ, các hợp chất dưới đây là được ưu tiên.

(i) Hợp chất trong đó, trong công thức (I), Q là O;

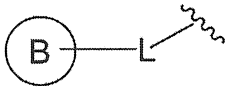
X^1 và X^3 là CR^1;

X^2 là CR^1 hoặc N;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

Z là CR^{2b};

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy và nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

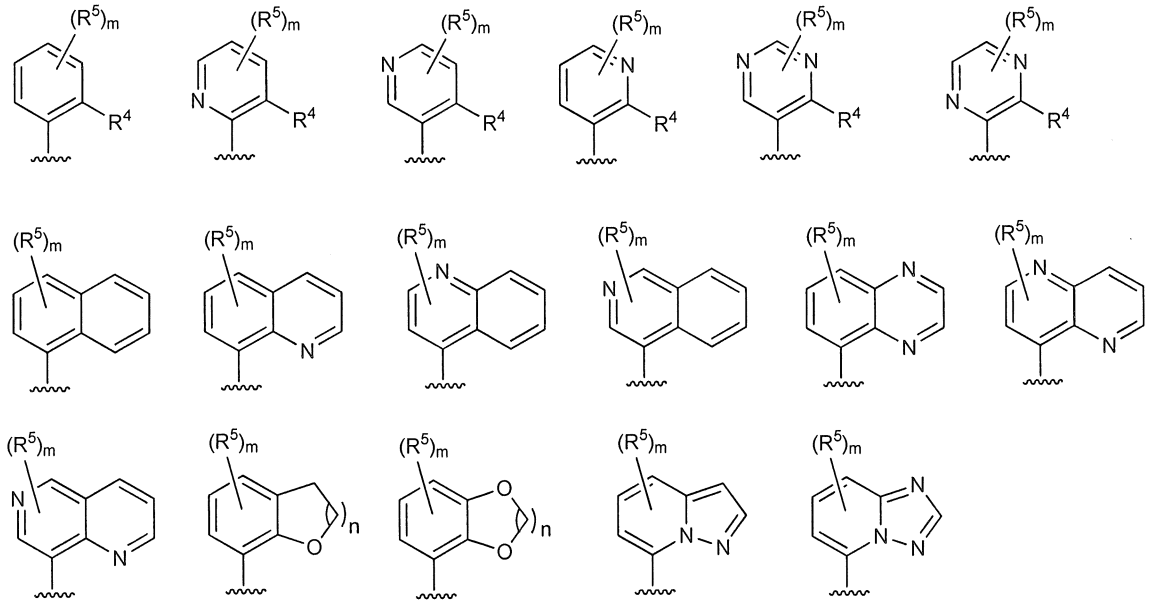
L là liên kết đơn, -$(CH_2)_p$-, -O$(CH_2)_p$- hoặc -$(CH_2)_p$O-,

p là 1 hoặc 2, và

vòng B là phenyl tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm xyano, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm xyano} (với điều kiện là R^{2a} và R^{2b} không đồng thời là nguyên tử hydro);

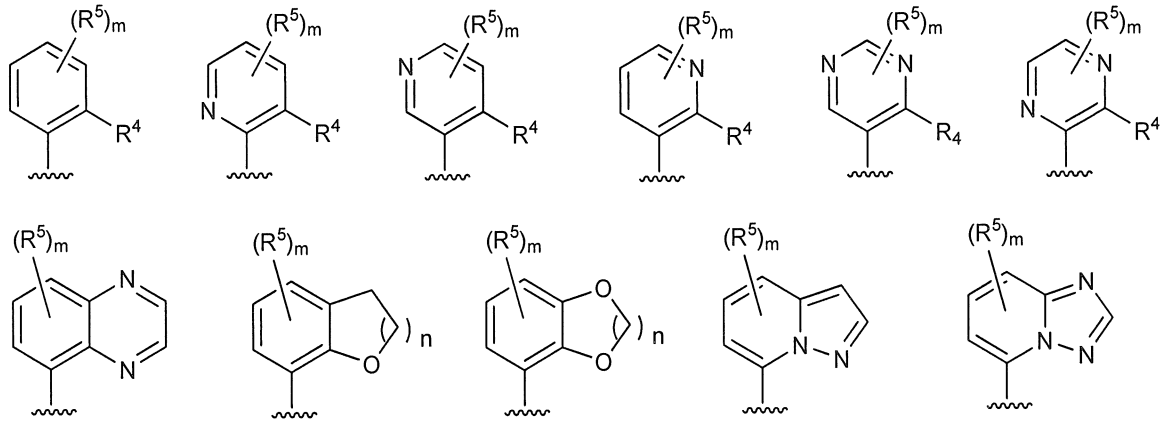
R^3 là nguyên tử hydro; và

vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó m là 0, 1 hoặc 2, n là 1 hoặc 2, R^4 được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm vinyl, nhóm etynyl và nhóm C_1-C_6 alkylthio và R^5 được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl và nhóm C_1-C_4 haloalkyl.

(ii) Hợp chất trong đó, trong hợp chất (i) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



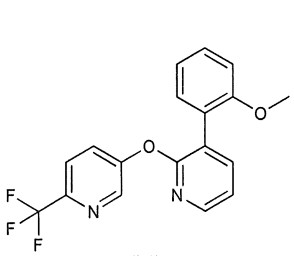
trong đó m, n, R^4 và R^5 là như được định nghĩa ở mục (i).

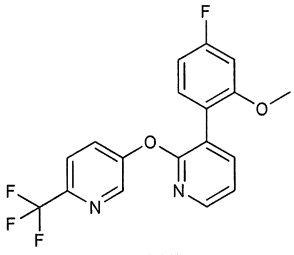
(iii) Hợp chất trong đó, ở hợp chất (i) nêu trên, R^4 được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm xyclopropyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy và nhóm C_1-C_4 haloalkoxy.

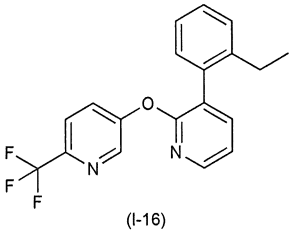
(iv) Hợp chất trong đó, ở hợp chất (i) nêu trên, mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy, nhóm C_1-C_4 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-

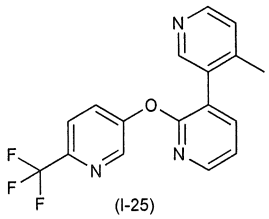
C_1-C_4 haloalkyl và nhóm C_3-C_7 xycloalkyl (với điều kiện là R^{2a} và R^{2b} không đồng thời là nguyên tử hydro).

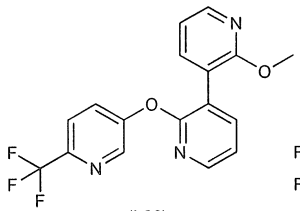
(v) Cụ thể, hợp chất được chọn từ công thức dưới đây là được ưu tiên hơn.

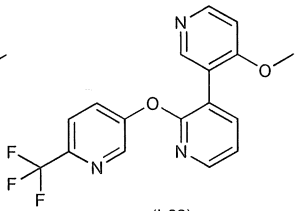

(I-1)

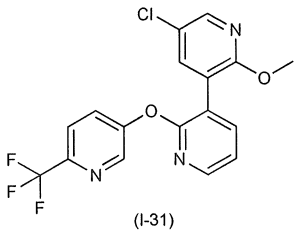

(I-12)

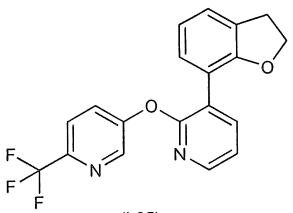

(I-16)

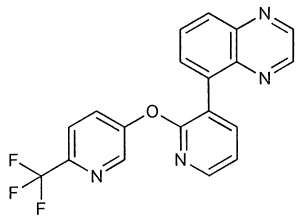

(I-25)

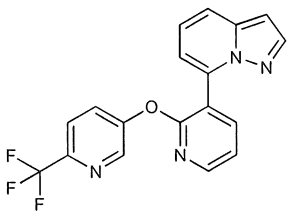

(I-26)

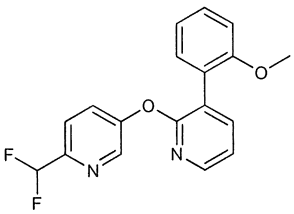

(I-28)

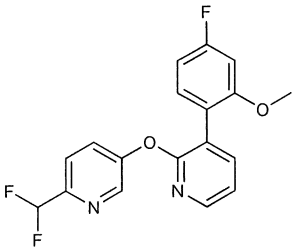

(I-31)

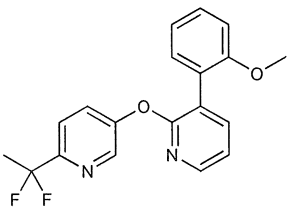

(I-35)

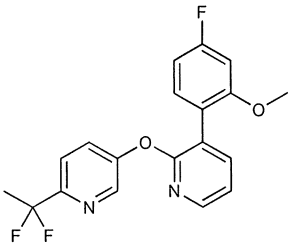

(I-37)

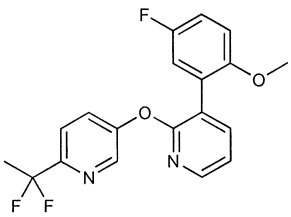

(I-44)

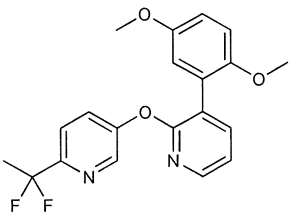

(I-72)

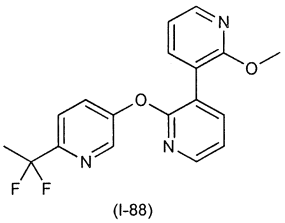

(I-73)

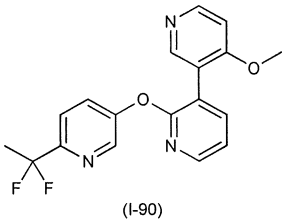

(I-81)

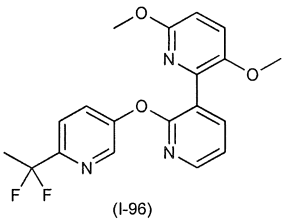

(I-82)

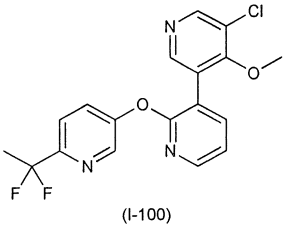

(I-83)

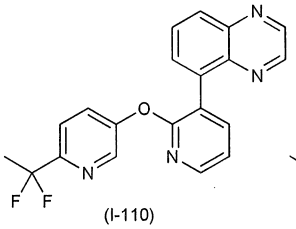

(I-84)

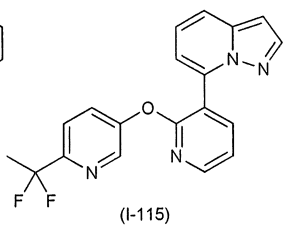

(I-88)

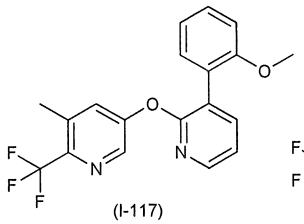

(I-90)

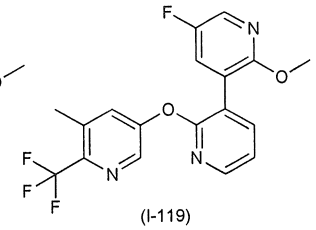

(I-96)

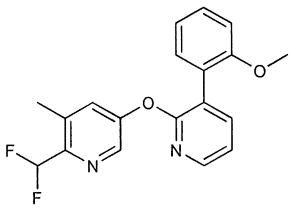

(I-100)

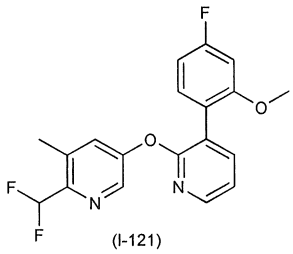

(I-110)

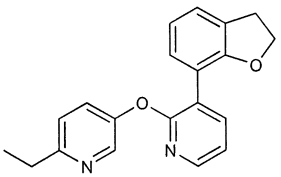

(I-115)

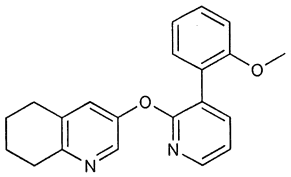

(I-117)

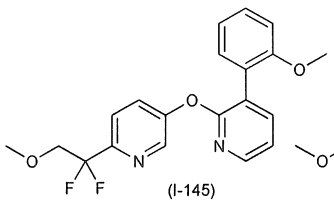

(I-119)

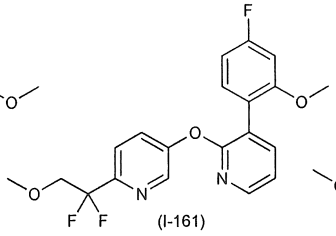

(I-120)

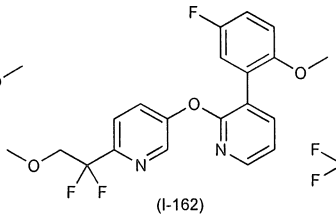

(I-121)

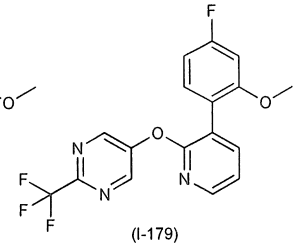

(I-125)

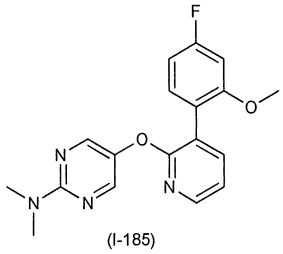

(I-134)

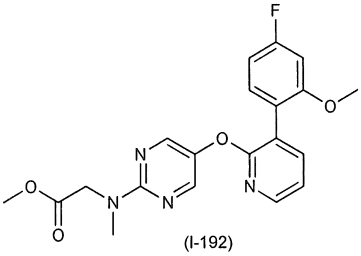

(I-145)

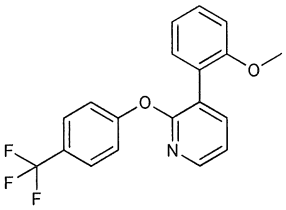

(I-161)

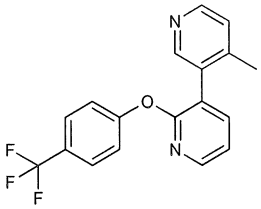

(I-162)

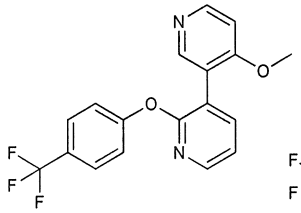

(I-179)

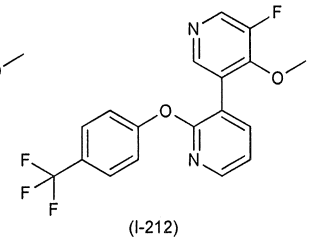

(I-185)

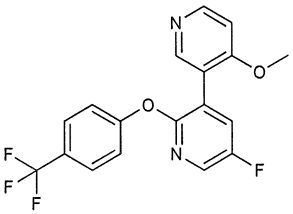

(I-192)

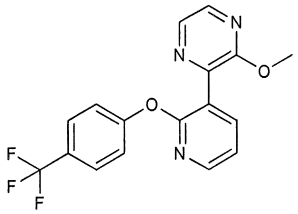

(I-201)

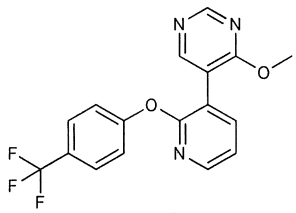

(I-206)

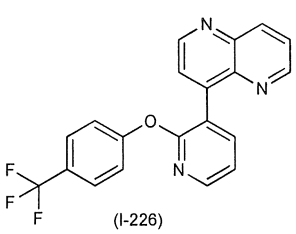

(I-210)

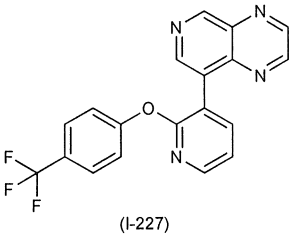

(I-212)

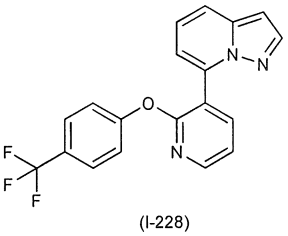

(I-216)

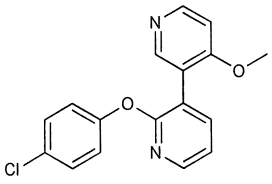

(I-218)


(I-219)

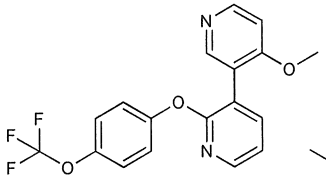

(I-226)


(I-227)

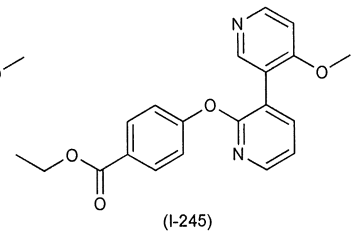

(I-228)



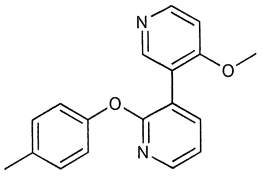
(I-235)



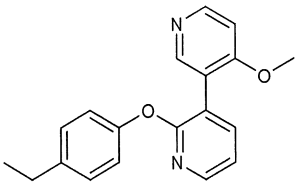
(I-237)



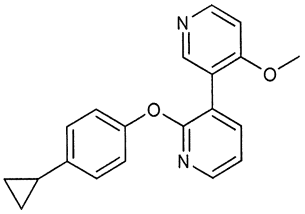
(I-245)



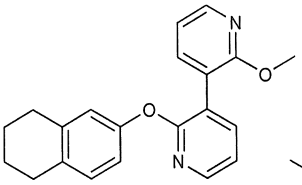
(I-252)



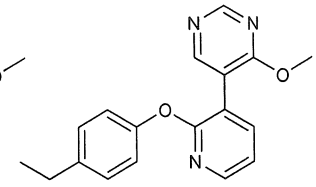
(I-253)



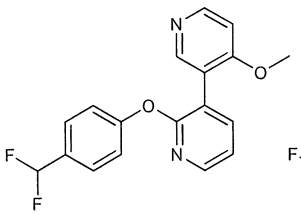
(I-261)



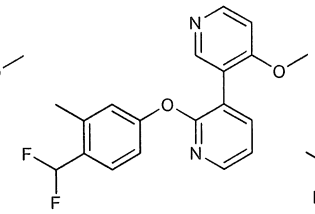
(I-269)



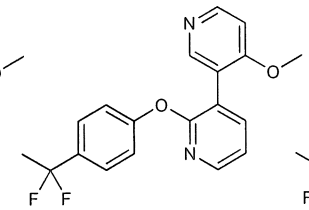
(I-282)



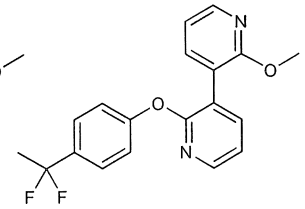
(I-294)



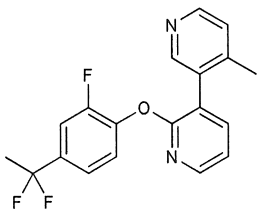
(I-295)



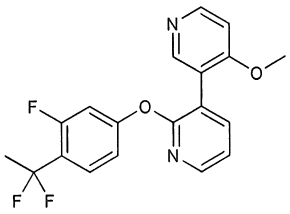
(I-297)



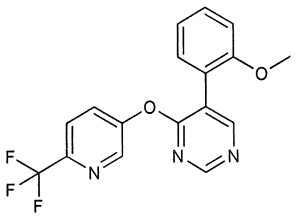
(I-298)



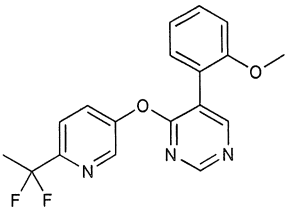
(I-303)



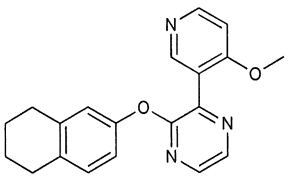
(I-304)



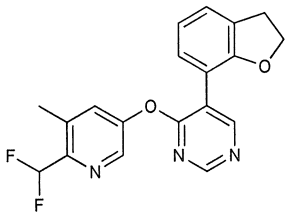
(I-310)



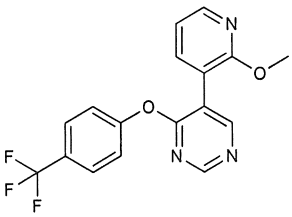
(I-312)



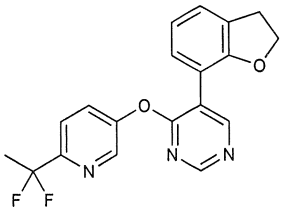
(I-317)



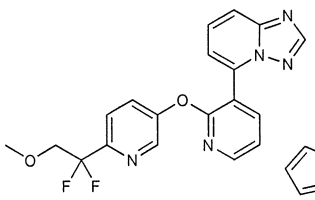
(I-324)



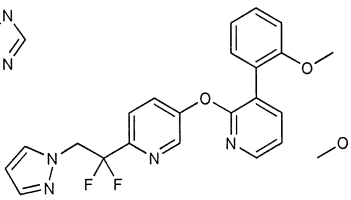
(I-330)



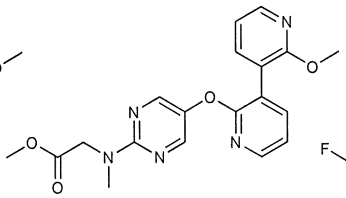
(I-335)



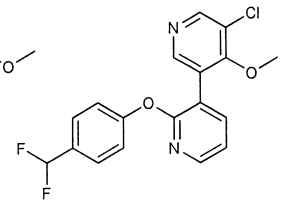
(I-343)



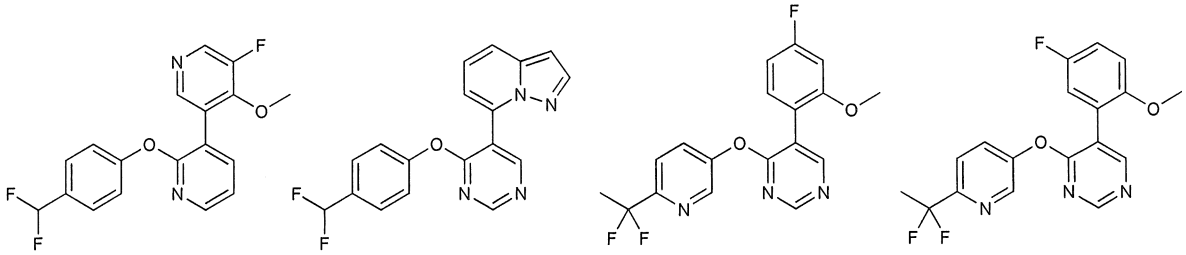
(I-350)



(I-354)



(I-355)



(I-356) (I-358) (I-359) (I-360)

Theo một phương án khác của sáng chế, phương án được ưu tiên của hợp chất (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế là hợp chất bao gồm tổ hợp các nguyên tử được ưu tiên và các nhóm chứa Q, vòng A, X^1, X^2, X^3, X^4, Z, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^6, R^{6a} và R^{6b}. Ví dụ, các hợp chất dưới đây là được ưu tiên.

(i) Hợp chất trong đó, trong công thức (I), Q là O;

X^1 là CH;

mỗi X^2 và X^3 độc lập là CR^1 hoặc N;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

Z là CR^{2b};

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy và nhóm có công thức (I-A)

(I-A)

{trong đó,

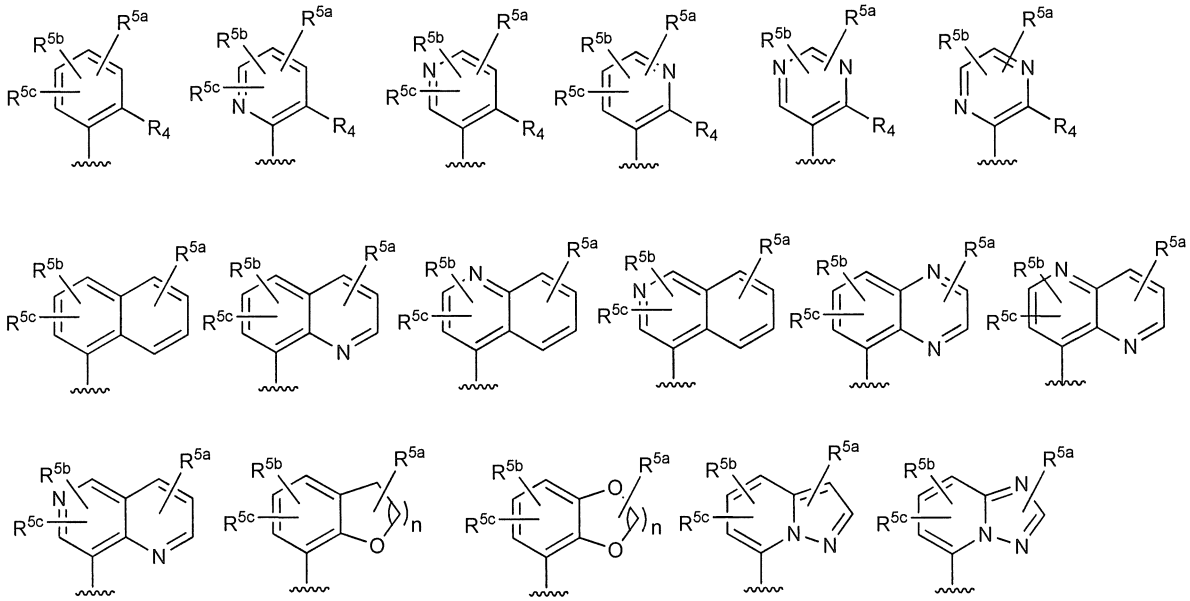
L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$ hoặc $-(CH_2)_pO-$,

p là 1 hoặc 2, và

vòng B là phenyl tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm xyano, hoặc vòng heteroaryl có 5 hoặc 6 cạnh tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm xyano} (với điều kiện là R^{2a} và R^{2b} không đồng thời là nguyên tử hydro);

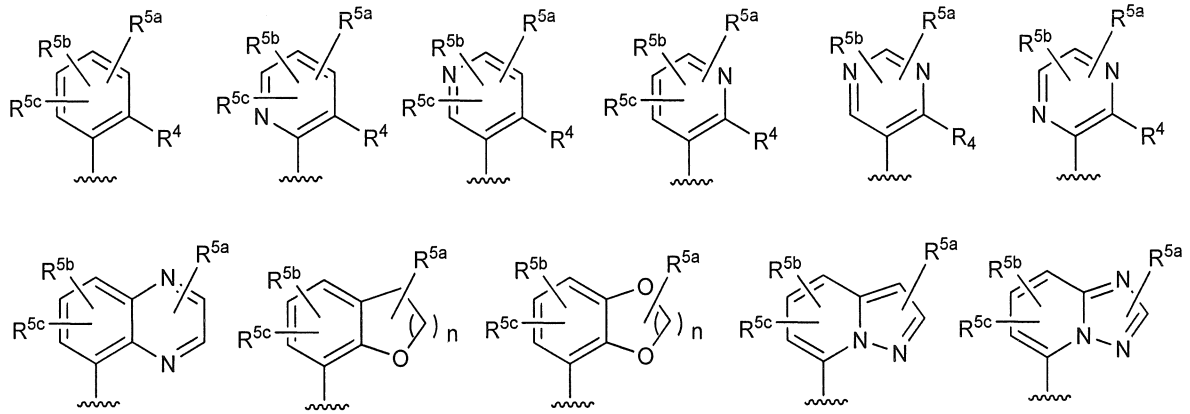
R^3 là nguyên tử hydro; và

vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó n là 1 hoặc 2, R^4 được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm vinyl, nhóm etynyl và nhóm C_1-C_6 alkylthio và mỗi R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} độc lập được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_4 alkyl và nhóm C_1-C_4 haloalkyl.

(ii) Hợp chất trong đó, ở hợp chất (i) nêu trên, vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có các công thức dưới đây:



trong đó n, R^4, R^{5a}, R^{5b} và R^{5c} là như được định nghĩa ở mục (i).

Theo một phương án khác của sáng chế, phương án được ưu tiên của hợp chất (I) hoặc muối dược dụng của hợp chất theo sáng chế là hợp chất bao gồm tổ hợp các nguyên tử được ưu tiên và các nhóm chứa Q, vòng A, X^1, X^2, X^3, X^4, Z, R^1, R^{2a}, R^{2b}, R^3, R^4, R^5, R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^6, R^{6a} và R^{6b}. Ví dụ, các hợp chất dưới đây là được ưu tiên.

(i) Hợp chất trong đó, trong công thức (I), Q là O;

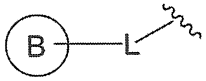
X^1 là CH;

mỗi X^2 và X^3 độc lập là CR^1 hoặc N;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

Z là CR^{2b};

R^{2a} được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl, $-NR^aR^b$ { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)}, và nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

{trong đó,

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$ hoặc $-(CH_2)_pO-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro chứa $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen,

p là 1 hoặc 2, và

vòng B là phenyl hoặc pyrazolyl};

R^{2b} được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen và nhóm C_1-C_6 alkyl;

R^3 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen; và

vòng A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrazolopyridyl, triazolopyridyl, naphtyridinyl và pyridopyrazinyl, mỗi chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl và nhóm C_1-C_6 alkoxy.

(ii) Hợp chất trong đó, trong công thức (I), Q là O;

X^1 và X^3 là CH;

X^2 là CR^1 hoặc N;

R^1 là nguyên tử hydro hoặc nguyên tử halogen;

Z là CR^{2b};

R^{2a} được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6

alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkoxy, nhóm C_1-C_6 haloalkoxy, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, nhóm C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl, nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyl, nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl, nhóm C_3-C_7 xycloalkyl và -NR^aR^b { mỗi R^a và R^b độc lập là nguyên tử hydro, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_4 alkoxy hoặc nhóm C_1-C_6 alkyl được thế bằng nhóm C_1-C_6 alkoxycacbonyl (với điều kiện là R^a và R^b không đồng thời là nguyên tử hydro)};

R^{2b} được chọn từ nhóm chứa nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, và nhóm metyl; và

vòng A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrazolopyridyl, triazolopyridyl, naphtyridinyl, và pyridopyrazinyl, mỗi chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl và nhóm C_1-C_6 alkoxy.

(iii) Hợp chất trong đó, trong công thức (I), Q là O;

X^1 và X^3 là CH;

X^2 là CH hoặc N;

Z là CR^{2b};

R^{2a} và R^{2b} liên kết tạo thành -$(CH_2)_r$- (r là 3, 4, 5 hoặc 6) tuỳ ý được thế bằng nguyên tử halogen, nhóm hydroxyl hoặc nhóm oxo, và

vòng A là vòng được chọn từ nhóm bao gồm phenyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyrazinyl, quinoxalinyl, dihydrobenzofuranyl, pyrazolopyridyl, triazolopyridyl, naphtyridinyl và pyridopyrazinyl, mỗi chúng tuỳ ý được thế bằng một hoặc nhiều phần tử thế được chọn từ nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm C_1-C_6 alkyl, nhóm C_1-C_6 haloalkyl và nhóm C_1-C_6 alkoxy.

Muối của hợp chất (I) tốt hơn là muối dược dụng. "Muối dược dụng"của hợp chất (I) là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó là muối dược dụng. Các ví dụ về chúng bao gồm muối của axit vô cơ như hydroclorua, hydrobromua, nitrat, sulfat, phosphat và tương tự, muối của axit carboxylic hữu cơ như axetat, oxalat, fumarat, maleat, malonat, xitrat, sucxinat, lactat, tartrat, malat và tương tự, muối của axit carboxylic thơm như salixylat, benzoat và tương tự, sulfonat hữu cơ như metansulfonat, benzensulfonat và tương tự, muối kim loại kiềm như muối lithi, muối natri, muối kali và tương tự, muối kim loại kiềm thổ như muối canxi và tương tự, muối magiê và tương tự.

Khi hợp chất có công thức (I) theo sáng chế chứa cacbon không đối xứng,

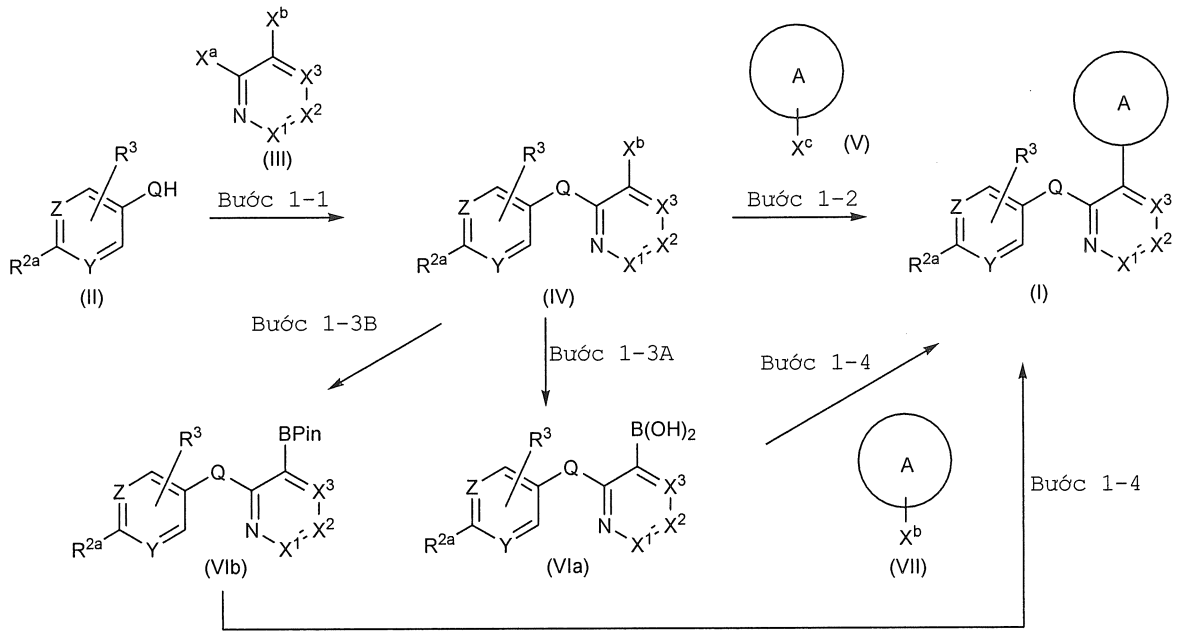
raxemat, các chất đồng phân phi đối ảnh và các dạng hoạt tính quang đơn của chúng đều được bao hàm trong sáng chế. Khi có mặt các chất đồng phân hình học, dạng (E), dạng (Z) và hỗn hợp của chúng đều được bao hàm trong sáng chế.

Khi hợp chất có công thức (I) theo sáng chế chứa các solvat như hydrat và tương tự, chúng cũng được bao hàm trong sáng chế.

Hợp chất có công thức (I), mà là dẫn xuất biaryl theo sáng chế, có thể được điều chế bằng các phương pháp khác nhau và có thể được điều chế, ví dụ, bằng phương pháp được thể hiện bằng sơ đồ 1 hoặc sơ đồ 2.

Hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng phương pháp được thể hiện bằng sơ đồ 1 dưới đây (Bước 1-1 đến Bước 1-4).

Sơ đồ 1:



trong đó A, R^{2a}, R^3, Q, X^1, X^2, X^3, Y và Z là như được định nghĩa trong công thức (I) nêu trên; X^a là nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom, X^b là nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot; và X^c là $-B(OH)_2$ hoặc -BPin (4,4,5,5-tetrametyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl).

Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng S_N aryl của hợp chất có công thức (II) và hợp chất có công thức (III) để thu được hợp chất aryl halogenua (IV), sau đó là phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura với các loại axit boronic hoặc các este của axit boronic (V) có vòng A. Ngoài ra, hợp chất (I) có thể thu được bằng cách kết hợp hợp chất aryl halogenua (IV) vào hợp chất axit boronic (VIa) hoặc hợp chất este của axit boronic (VIb), và thực hiện phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura với các loại aryl halogenua (VII) có vòng A. Mỗi bước được giải thích chi tiết dưới đây.

Bước 1-1

Ở bước 1-1, hợp chất có công thức (IV) được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (III) trong sự có mặt của bazơ. Bazơ được sử dụng bao gồm kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, trikali phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali florua, kali hexametyldisilazan, natri hydrua hoặc tương tự có thể được đề cập. Để thực hiện phản ứng thuận lợi, chất phụ gia có thể đồng có mặt, và kali iodua, natri iodua, tetrabutylamoni iodua, kali bromua, natri bromua, tetrabutylamoni bromua hoặc tương tự có thể bổ sung như là chất phụ gia. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm đáng kể phản ứng, và N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrolidon, axeton, axetonitril, metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 2-metoxyetanol, dung môi hỗn hợp của chúng hoặc tương tự là được ưu tiên. Nước có thể được bổ sung làm dung môi phản ứng. Lượng nước được bổ sung là không bị giới hạn cụ thể và, ví dụ, không nhiều hơn 10% (thể tích/thể tích) của toàn bộ dung môi. Nhiệt độ phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng thường được thực hiện từ nhiệt độ trong phòng đến 150°C, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 - 24 giờ. Ngoài ra, vi sóng cũng có thể được sử dụng cho phản ứng này.

Ở bước 1-1, khi hợp chất có công thức (II) là hợp chất amin (Q=NH), hợp chất có công thức (IV) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (III) trong sự có mặt của axit.

Bước 1-2

Ở bước 1-2, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức (IV) và axit boronic hoặc este của axit boronic có công thức (V) phản ứng với chất xúc tác paladi trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong môi trường khí trơ như argon và tương tự. Bazơ được sử dụng bao gồm, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, trikali phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali tert-butoxit, kali hexametyldisilazan, trietylamin, diisopropyletylamin, 1,8-diazabixyclo[5,4,0]undec-7-en (DBU) hoặc tương tự có thể được đề cập. Để thực hiện phản ứng thuận lợi, chất phụ gia có thể đồng thời có mặt. Dưới dạng chất phụ gia, các trialkylphosphin như trimetylphosphin, tri-tert-butylphosphin và tương tự; các trixycloalkylphosphin như trixyclohexylphosphin và tương tự; các triarylphosphin như triphenylphosphin, tritolylphosphin và tương tự; các trialkyl phosphit như trimetyl phosphit, trietyl phosphit, tributyl phosphit và tương tự; các trixycloalkyl phosphit như trixyclohexyl phosphit và tương tự; các triaryl phosphit như triphenyl phosphit và tương tự; các muối imidazoli như

1,3-bis(2,4,6-trimetylphenyl)imidazoli clorua và tương tự; các diketon như axetylaxeton, oxtafloaxetylaxeton và tương tự; các amin như trimetylamin, trietylamin, tripropylamin, triisopropylamin, tributylamin và tương tự; 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen; 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl; 2-dixyclohexylphosphino-2',6'-dimetoxybiphenyl; 2-dixyclohexylphosphino-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; 2-(di-tert-butylphosphino)-2',4',6'-triisopropylbiphenyl; 2-dixyclohexylphosphino-2'-(N,N-dimetylamino)biphenyl; 4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanten; và 2-(di-tert-butylphosphino)biphenyl có thể được đề cập. Các hợp chất này cũng có thể được sử dụng kết hợp. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm đáng kể phản ứng, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrolidon, axetonitril, metanol, etanol, 2-propanol, n-butyl alcohol, t-amyl alcohol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxyetan, toluen, ête xyclopentyl metyl (CPME), nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự có thể được đề cập. Dưới dạng chất xúc tác paladi, paladi kim loại như paladi-cacbon, paladi đen và tương tự; muối paladi hữu cơ như tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi axetat, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, bis[di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin]diclopaladi và tương tự; các phức chất paladi hữu cơ mang polyme như bis(axetato)triphenylphosphinpaladi(II) liên kết polyme, di(axetato)dixyclohexylphenylphosphinpaladi(II) liên kết polyme và tương tự, và tương tự có thể được đề cập. Các hợp chất này có thể được sử dụng kết hợp. Lượng chất xúc tác paladi được bổ sung thông thường là từ 1 - 50%mol, tốt hơn khoảng 5 - 20%mol, tính trên hợp chất có công thức (IV). Nhiệt độ phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng thường được thực hiện từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 - 24 giờ. Phản ứng này có thể cũng được thực hiện bằng chiếu xạ vi sóng ở 120°C trong thời gian phản ứng từ 10 phút - 2 giờ.

Bước 1-3A

Ở bước 1-3A, hợp chất axit boronic có công thức (VIa) có thể được điều chế bằng các trao đổi halogen kim loại bằng cách cho hợp chất có công thức (IV) phản ứng với thuốc thử Grignard, thuốc thử lithi hữu cơ hoặc thuốc thử kẽm, cho hợp chất này phản ứng với este của axit boronic, và thực hiện thuỷ phân. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong môi trường khí trơ như argon và tương tự. Dưới dạng thuốc thử Grignard, magiê, isopropylmagiê bromua, isopropylmagiê clorua, isopropylmagiê clorua - lithi clorua hoặc tương tự có thể được đề cập; dưới dạng thuốc thử lithi hữu cơ, butyllithi, sec-butyllithi, tert-butyllithi thông thường và tương tự có thể được đề cập; và dưới dạng thuốc thử kẽm, kẽm hoạt tính, kẽm bromua, kẽm clorua hoặc tương tự có thể được đề cập.

Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm đáng kể phản ứng, tetrahydrofuran, dietyl ête, 1,4-dioxan, dimetoxyetan hoặc tương tự là được ưu tiên. Nhiệt độ phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng thường được thực hiện từ -78°C đến 100°C, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 - 24 giờ.

Bước 1-3B

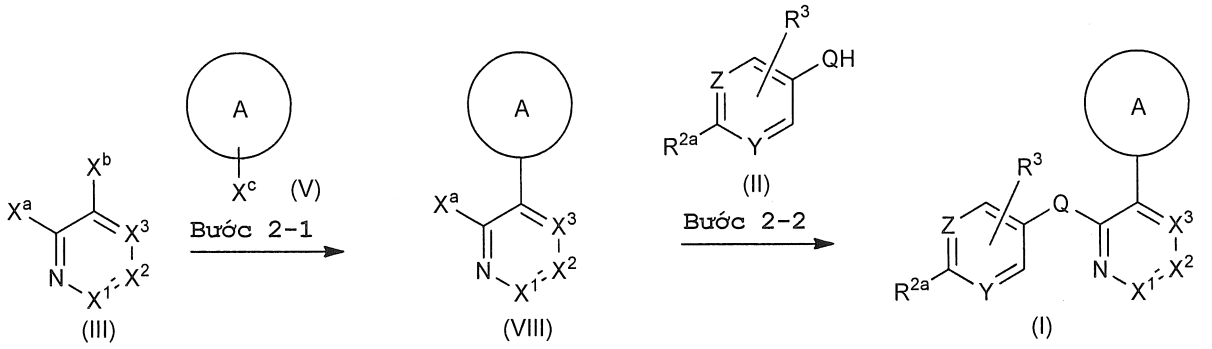
Ở bước 1-3B, hợp chất có công thức (VIb) có thể được điều chế bằng cách cho hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức (IV) và hợp chất este của axit boronic phản ứng với chất xúc tác paladi trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong môi trường khí trơ như argon và tương tự. Bazơ được sử dụng bao gồm, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, trikali phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali tert-butoxit, kali hexametyldisilazan, trietylamin, diisopropyletylamin, DBU hoặc tương tự có thể được đề cập. Để thực hiện phản ứng thuận lợi, chất xúc tác có thể cùng được sử dụng, và triphenylphosphin hoặc tương tự có thể bổ sung như là chất phụ gia. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm đáng kể phản ứng, và N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrolidon, axetonitril, metanol, etanol, 2-propanol, n-butyl alcohol, t-amyl alcohol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxyetan, toluen, CPME, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự có thể được đề cập. Dưới dạng chất xúc tác paladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin)paladi, paladi axetat, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, bis[di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin]diclopaladi hoặc tương tự có thể được đề cập. Lượng chất xúc tác paladi được bổ sung thường là từ 1 - 50%mol, tốt hơn khoảng 5 - 20%mol, tính trên hợp chất có công thức (IV). Nhiệt độ phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng thường được thực hiện từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 - 24 giờ. Tương tự với Bước 1-2, phản ứng này cũng có thể được thực hiện bằng chiếu xạ vi sóng ở khoảng 120°C trong thời gian phản ứng từ 10 phút - 2 giờ.

Bước 1-4

Bước 1-4 có thể được thực hiện tương tự như ở bước 1-2. Tức là, ở bước 1-4, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hỗn hợp bao gồm hợp chất axit boronic có công thức (VIa) hoặc hợp chất este của axit boronic có công thức (VIb) và hợp chất aryl halogenua có công thức (VII) phản ứng với chất xúc tác paladi trong sự có mặt của bazơ.

Hợp chất (I) nêu trên cũng có thể được điều chế được điều chế bằng phương pháp được thể hiện bởi sơ đồ 2 dưới đây (Bước 2-1 đến Bước 2-2).

Sơ đồ 2:



trong đó A, R^{2a}, R^3, Q, X^1, X^2, X^3, Y và Z là như được định nghĩa ở trên; X^a là nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom, X^b là nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot; và X^c là $-B(OH)_2$ hoặc -BPin.

Hợp chất có công thức (I) có thể thu được bằng phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura giữa hợp chất có công thức (III) và các loại axit boronic hoặc este của axit boronic (V) có vòng A để thu được hợp chất có công thức (VIII), sau đó bằng phản ứng S_N aryl giữa hợp chất có công thức (VIII) và hợp chất có công thức (II). Bước 2-1 cũng có thể được thực hiện bằng cách trao đổi X^b và X^c dưới các điều kiện tương tự.

Bước 2-1

Ở bước 2-1, hợp chất có công thức (VIII) có thể được điều chế bằng cách cho hỗn hợp bao gồm hợp chất có công thức (III) và axit boronic hoặc este của axit boronic có công thức (V) với chất xúc tác paladi trong sự có mặt của bazơ. Phản ứng này tốt hơn là được thực hiện trong môi trường khí trơ như argon và tương tự. Bazơ được sử dụng bao gồm, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, trikali phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali tert-butoxit, kali hexametyldisilazan, trietylamin, diisopropyletylamin, DBU hoặc tương tự có thể được đề cập. Để thực hiện phản ứng thuận lợi, chất xúc tác có thể cùng được sử dụng, và triphenylphosphin và tương tự có thể bổ sung như là chất phụ gia. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm đáng kể phản ứng, N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrolidon, axetonitril, metanol, etanol, 2-propanol, n-butyl alcohol, t-amyl alcohol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, dimetoxyetan, toluen, CPME, nước hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự có thể được đề cập. Dưới dạng chất xúc tác paladi, tetrakis(triphenylphosphin)paladi, diclobis(triphenylphosphin) paladi, paladi axetat, paladi clorua-1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen, bis[di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin]diclopaladi hoặc tương tự có thể được đề cập. Lượng chất

xúc tác paladi được bổ sung thông thường từ 1 - 50%mol, tốt hơn 5 - 20%mol, tính trên hợp chất có công thức (III). Nhiệt độ phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng thường được thực hiện từ nhiệt độ trong phòng đến 120°C, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 - 24 giờ. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện bằng chiếu xạ vi sóng ở khoảng 120°C trong thời gian phản ứng từ 10 phút - 2 giờ.

Bước 2-2

Ở bước 2-2, hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho phản ứng hợp chất có công thức (VIII) và hợp chất có công thức (II) trong sự có mặt của bazơ. Bazơ được sử dụng bao gồm, kali cacbonat, natri cacbonat, xesi cacbonat, lithi cacbonat, trikali phosphat, kali hydroxit, natri hydroxit, lithi hydroxit, kali tert-butoxit, natri tert-butoxit, kali florua, kali hexametyldisilazan, natri hydrua hoặc tương tự có thể được đề cập. Để thực hiện phản ứng thuận lợi, chất phụ gia có thể cùng được sử dụng và, dưới dạng chất phụ gia, kali iodua, natri iodua, tetrabutylamoni iodua, kali bromua, natri bromua, tetrabutylamoni bromua hoặc tương tự có thể được bổ sung. Dung môi phản ứng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không kìm hãm đáng kể phản ứng, và N,N-dimetylformamit, N,N-dimetylaxetamit, dimetyl sulfoxit, N-metylpyrolidon, axeton, axetonitril, metanol, etanol, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 2-metoxyetanol hoặc dung môi hỗn hợp của chúng và tương tự là được ưu tiên. Ngoài ra, có thể bổ sung nước làm dung môi phản ứng. Lượng nước được bổ sung là không bị giới hạn cụ thể và, ví dụ, không lớn hơn 10% (thể tích/thể tích) tính theo tổng lượng dung môi được ưu tiên. Nhiệt độ phản ứng là không bị giới hạn cụ thể, và phản ứng thường được thực hiện từ nhiệt độ trong phòng đến 180°C, và thời gian phản ứng tốt hơn là từ 1 - 24 giờ. Phản ứng này cũng có thể được thực hiện bằng cách sử dụng lò vi sóng.

Ở bước 2-2, khi hợp chất có công thức (II) là hợp chất amin (Q=NH), hợp chất có công thức (I) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất có công thức (II) phản ứng với hợp chất có công thức (VIII) trong sự có mặt của axit.

Hợp chất có công thức (I) thu được hoặc muối của nó có thể được đưa vào một hợp chất có công thức (I) khác hoặc muối của nó bằng cách, ví dụ, cho tham gia vào một phản ứng đã biết như phản ứng ngưng tụ, phản ứng cộng, phản ứng oxy hóa, phản ứng khử, phản ứng thế, halogen hóa, phản ứng khử nước, thuỷ phân và tương tự, hoặc kết hợp giữa chúng.

Hợp chất theo sáng chế được điều chế bằng phương pháp nêu trên được tách và tinh chế dưới dạng hợp chất tự do, muối của nó, các loại solvat như hydrat, etanol solvat và tương tự của nó hoặc chất đa hình tinh thể. Muối dược dụng của hợp chất theo sáng

chế có thể được điều chế bằng phản ứng tạo thành muối thông thường. Việc tách và tinh chế được thực hiện bằng cách sử dụng phương pháp hóa học như chiết phân bố, kết tinh, các phép sắc ký phân đoạn khác nhau và tương tự. Ngoài ra, chất đồng phân quang có thể thu được ở dạng chất đồng phân tinh khiết hóa học lập thể bằng cách chọn hợp chất ban đầu phù hợp hoặc bằng cách phân giải quang hợp chất raxemic.

Dẫn xuất biaryl (I) hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính kháng nấm tuyệt với đối với nấm Trichophyton (ví dụ, loài Trichophyton, loài Microsporum v.v…) là vi sinh vật chính gây ra bệnh nấm nông. Vì thế, thuốc chứa dẫn xuất này làm hoạt chất là hữu ích làm thuốc phòng hoặc điều trị các bệnh viêm nhiễm do nấm Trichophyton gây ra ở động vật có vú bao gồm cả người. Các ví dụ về các bệnh viêm nhiễm do nấm Trichophyton gây ra bao gồm nấm da chân, nấm da đầu, nấm da toàn thân, nấm bẹn, và chốc đầu. Hợp chất theo sáng chế có hiệu quả tuyệt vời trên bệnh nấm da đầu vì có tính thẩm thấu qua chất sừng rất cao.

Thuốc chứa dẫn xuất biaryl (I) hoặc muối của nó theo sáng chế làm hoạt chất là hợp chất riêng rẽ hoặc hỗn hợp bao gồm hợp chất và chất lỏng dược dụng hoặc chất mang rắn, ví dụ, tá dược, chất kết dính, chất pha loãng, chất gây trương nở, chất gây rã, chất ổn định, chất bảo quản, chất đệm, chất nhũ hóa, chất tạo hương, chất tạo màu, chất tạo ngọt, chất làm đặc, chất làm dịu, chất làm tan, hoặc các chất phụ gia khác, mà có thể điều chế bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực này.

Thuốc theo sáng chế có thể được sử dụng qua đường miệng hoặc ngoài đường tiêu hóa ở dạng liều, ví dụ, viên nén (bao gồm viên nén phủ đường, viên nén bao phim), bột, hạt, viên nang, chất lỏng dùng qua đường miệng, thuốc tiêm, thuốc đạn, chế phẩm giải phóng kéo dài, kem lỏng, dầu xoa bóp, thuốc mỡ, miếng dán, hỗn dịch, nhũ tương, miếng dán áp da, chất lỏng bôi da, kem bôi, sol khí và tương tự cho động vật có vú (ví dụ, người, khỉ, bò, ngựa, lợn, chó, mèo, thỏ, chuột lang, chuột nhắt, chuột và tương tự). Khi cần thiết, các thuốc khác cũng có thể được kết hợp.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng khu trú, dạng liều lượng là không bị giới hạn cụ thể miễn là nó được sử dụng dưới dạng chế phẩm dược sử dụng khu trú. Ví dụ, khi nó được sử dụng cho da và móng, dạng liều như chất lỏng, kem lỏng, thuốc mỡ, kem bôi, gel, cao dán (ví dụ, băng dán, thuốc đắp), sơn móng tay và tương tự có thể được bào chế. Để bào chế, các chất dược dụng như bazơ pha loãng trong nước, bazơ dầu, bazơ nhũ tương hóa và tương tự có thể được sử dụng mà không có giới hạn cụ thể, và chúng có thể được bào chế theo phương pháp thông thường trong lĩnh vực này. Ở chế phẩm nêu trên, thành phần hoạt tính có thể ở trạng thái được tạo huyền phù.

Khi nó được sử dụng cho da hoặc móng dưới dạng chế phẩm bôi ngoài da, hàm lượng thành phần hoạt tính, ví dụ, 0,01 - 20% trọng lượng, tốt hơn là 0,5 - 15% trọng lượng. Hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất chỉ cần được sử dụng dưới dạng định liều hàng ngày thông thường từ khoảng 1 – khoảng 100000μg/cm^2, tốt hơn khoảng 10 – khoảng 10000μg/cm^2, mà có thể được sử dụng theo một hoặc nhiều phần.

Khi hợp chất theo sáng chế được sử dụng qua đường miệng, các dạng định liều như viên nén, viên nén rã qua đường miệng, viên nang, hạt, bột, chất lỏng dùng đường miệng, sirô, keo đông dùng đường miệng, thuốc xịt dùng đường miệng và tương tự có thể được bào chế. Để bào chế các chế phẩm này, mỗi chế phẩm có thể được bào chế bằng phương pháp thông thường trong lĩnh vực này. Ví dụ, khi nó được sử dụng qua đường miệng cho bệnh nhân trưởng thành, liều riêng rẽ thông thường của hợp chất theo sáng chế làm hoạt chất là khoảng từ 0,1 - 100mg/kg, mà có thể được sử dụng theo một hoặc nhiều phần.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Các dấu hiệu của sáng chế được giải thích cụ thể hơn dưới đây bằng các ví dụ và ví dụ thử nghiệm. Các chất, lượng sử dụng, tỉ lệ, hàm lượng xử lý, quy trình xử lý và tương tự được thể hiện ở các ví dụ dưới đây có thể được thay đổi một cách phù hợp miễn là chúng không làm thay đổi bản chất của sáng chế. Vì thế, phạm vi của sáng chế không được hiểu là bị giới hạn bởi các ví dụ cụ thể được thể hiện dưới đây. Đối với phản ứng bằng bức xạ vi sóng, máy tổng hợp vi sóng Initiator+ (do Biotage sản xuất) được sử dụng.

Phổ ^{1}H-NMR được thể hiện dưới đây được đo bằng máy đo quang phổ JNM-ECA400 (400 MHz, do JEOL Ltd. Sản xuất) hoặc AVANCEIII HD400 (400 MHz, do Bruker Biospin K.K. sản xuất), bằng cách sử dụng cloform đơtơri hóa ($CDCl_3$) hoặc dimetyl sulfoxit đơtơri hóa (DMSO-d_6) làm dung môi, và tetrametylsilan (TMS) làm chất chuẩn nội. Đối với các kết quả đo độ chuyển dịch hóa học, phần triệu (ppm) thể hiện trị số δ và Hz thể hiện trị số J của hằng số liên kết. Đối với các chữ viết tắt, s là vạch đơn, d là vạch đôi, t là vạch ba, q là vạch bốn, quin là vạch năm, sext là vạch sáu, sep là vạch bẩy, m là vạch bội, và br là phổ rộng. Phổ rộng (ESI-MS) được đo bằng Exactive (do Thermo Fisher Scientific K.K. sản xuất) và theo phương pháp ion hóa điện tử phun. Các trị số đặc tính của hợp chất (I-1) - hợp chất (I-582) trong các ví dụ tương tứng được thể hiện ở các bảng từ 1 đến 71.

Các chữ viết tắt ở mỗi ví dụ có ý nghĩa dưới đây.

BINAP: 2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphtyl

Bn: benzyl

Boc: tert-butoxycacbonyl

t-Bu: tert-butyl

mCPBA: axit meta-cloperbenzoic

c-Pr: xyclopropyl

DAST: N,N-dietylaminosulfur triflorua

DCM: diclometan

dba: dibenzylidenaxeton

dppf: 1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen

DIAD: diisopropyl azodicarboxylat

DIBAL: diisobutyl nhôm hydrua

DIPEA: N,N-diisopropyletylamin

DMA: N,N-dimetylaxetamit

DMAP: N,N-dimetyl-4-aminopyridin

DMF: N,N-dimetylformamit

DMP: Dess-Martin periodinan

DMSO: dimetyl sulfoxit

EDCI: 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit

HATU: 1-[bis(dimetylamino)metylen]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridini 3-oxit hexaflophosphat

HOBt: 1-hydroxybenzotriazol

i: iso

IPA: rượu isopropyl

LDA: lithi diisopropylamit

n: bình thường

NBS: N-bromsucxinimit

NCS: N-closucxinimit

NIS: N-iodosucxinimit

NMP: N-metyl-2-pyrolidon

p: para

Ph: phenyl

Pin: pinacol

Pr: propyl

TBAB: tetra-n-butylamoni bromua

TBAF: tetra-n-butylamoni florua

TBAI: tetra-n-butylamoni iodua

TBS: tert-butyldimetylsilyl

TEA: trietylamin

Tf: triflometansulfonyl

TMS: tetrametylsilan

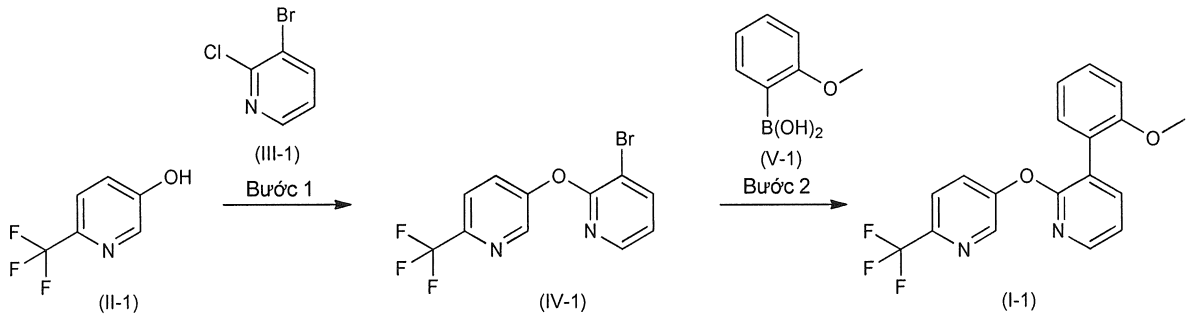
THF: tetrahydrofuran

Ts: p-toluensulfonyl

(A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$: bis(di-tert-butyl(4-dimetylaminophenyl)phosphin)diclopaladi(II)

Ví dụ 1

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-1)



Bước 1

Hợp chất (III-1) (2,12g, 11,0mmol) và 6-(triflometyl)pyridin-3-ol (II-1) (1,80g, 11,0mmol) được hòa tan trong DMSO (13ml), bổ sung xesi cacbonat (4,31g, 13,2mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →90:10) để thu được hợp chất (IV-1) (hiệu suất 2,67g, 76%) ở dạng chất dầu không mầu.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,01 (1H, dd, J=4,6, 7,8 Hz), 7,71 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,00 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 8,07 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,63 (1H, d, J=2,3 Hz).

ESI-MS m/z: 319, 321 $[M+H]^+$.

Bước 2

Hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol), axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (24,6mg, 0,1624mmol), (A-^{ta}Phos)$_2PdCl_2$ (4,4mg, 0,0062mmol) và xesi cacbonat (81,0mg, 0,249mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0ml) và nước (0,2ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →80:20) để thu được hợp chất (I-1) (hiệu suất 32,9mg, 76%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 2

Điều chế 3-(3-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-2)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-2) (hiệu suất 40,5mg, 93%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 3-metoxyphenylboronic (V-2) (24,8mg, 0,163mmol).

Ví dụ 3

Điều chế 3-(2-flophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-3)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-3) (hiệu suất 39,2mg, 94%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 2-flophenylboronic (V-3) (22,8mg, 0,163mmol).

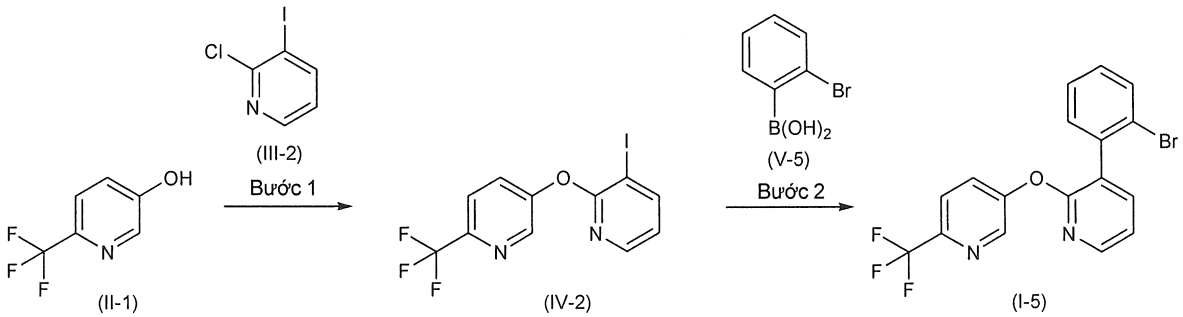
Ví dụ 4

Điều chế 3-(2-clophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-4)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-4) (hiệu suất 41,4mg, 94%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 2-clophenylboronic (V-4) (22,8mg, 0,163mmol).

Ví dụ 5

Điều chế 3-(2-bromphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-5)



Bước 1

2-clo-3-iodopyridin (III-2) (1,00g, 4,18mmol) và hợp chất (II-1) (819mg, 5,20mmol) được hòa tan trong DMSO (8,4ml), bổ sung xesi cacbonat (1,91g, 5,85mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-2) (hiệu suất 964mg, 63%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-5) (hiệu suất 138mg, 42%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-2) (305mg, 0,834mmol) và axit 2-bromphenylboronic (V-5) (168mg, 0,834mmol).

Ví dụ 6

Điều chế 3-(2,6-diflophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-6)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-6) (hiệu suất 4,5mg, 14%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2,6-diflophenylboronic (V-6) (22,3mg, 0,141mmol).

Ví dụ 7

Điều chế 3-(2,5-diflophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-7)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-7) (hiệu suất 26,9mg, 81%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2,5-diflophenylboronic (V-7) (22,3mg, 0,141mmol).

Ví dụ 8

Điều chế 3-(2,4-diflophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-8)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-8) (hiệu suất 30,6mg, 92%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2,4-diflophenylboronic (V-8) (22,3mg, 0,141mmol).

Ví dụ 9

Điều chế 3-(2,3-diflophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-9)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-9) (hiệu suất 31,8mg, 96%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2,3-diflophenylboronic (V-9) (22,3mg, 0,141mmol).

Ví dụ 10

Điều chế 3-(2-flo-6-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-10)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-10) (hiệu suất 28,0mg, 82%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-flo-6-metoxyphenylboronic (V-10) (23,4mg, 0,141mmol).

Ví dụ 11

Điều chế 3-(5-flo-2-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-11)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-11) (hiệu suất 28,8mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 5-flo-2-metoxyphenylboronic (V-11) (20,1mg, 0,122mmol).

Ví dụ 12

Điều chế 3-(4-flo-2-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-12)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-12) (hiệu suất 33,4mg, 98%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (23,4mg, 0,141mmol).

Ví dụ 13

Điều chế 3-(3-flo-2-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-13)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-13) (hiệu suất 34,0mg, 99%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 3-flo-2-metoxyphenylboronic (V-13) (23,4mg, 0,141mmol).

Ví dụ 14

Điều chế 3-[2-(metylthio)phenyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-14)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-14) (hiệu suất 26,5mg, 73%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-metylthiophenylboronic (V-14) (23,4mg,

0,141mmol).

Ví dụ 15

Điều chế 3-(2-nitrophenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-15)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-15) (hiệu suất 470mg, 83%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (500mg, 1,57mmol) và axit 2-nitrophenylboronic (V-15) (394mg, 2,34mmol).

Ví dụ 16

Điều chế 3-(2-etylphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-16)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-16) (hiệu suất 29,8mg, 92%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-etylphenylboronic (V-16) (21,1mg, 0,141mmol).

Ví dụ 17

Điều chế 3-(2-etoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-17)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-17) (hiệu suất 37,4mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-etoxyphenylboronic (V-17) (23,4mg, 0,141mmol).

Ví dụ 18

Điều chế 2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)phenol (I-18)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-18) (hiệu suất 190mg, 91%) thu được ở dạng chất rắn mầu cam từ hợp chất (IV-1) (200mg, 0,627mmol) và axit 2-hydroxyphenylboronic (V-18) (130mg, 0,941mmol).

Ví dụ 19

Điều chế 1-[2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)phenyl]etanon (I-19)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-19) (hiệu suất 472mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (IV-1) (500mg, 1,57mmol) và axit 2-axetylphenylboronic (V-19) (284mg, 1,73mmol).

Ví dụ 20

Điều chế metyl 2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)benzoat (I-20)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-20) (hiệu suất 414mg, 71%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (500mg, 1,57mmol) và axit 2-metoxycacbonylphenylboronic (V-20) (367mg, 2,04mmol).

Ví dụ 21

Điều chế 3-(2-triflometoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-21)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-21) (hiệu suất 34,1mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-triflometoxyphenylboronic (V-21) (29,0mg, 0,141mmol).

Ví dụ 22

Điều chế [2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)phenyl]metanol (I-22)

Hợp chất (IV-1) (162mg, 0,509mmol), axit 2-hydroxymetylphenylboronic (V-22) (113mg, 0,764mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (18,1mg, 0,0255mmol) và xesi cacbonat (332mg, 1,02mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,5ml) và nước (0,50ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-22) (hiệu suất 146mg, 83%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 23

Điều chế 3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-23)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-23) (hiệu suất 191mg, 80%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-1) (200mg, 0,627mmol) và axit 5-clo-2-metoxyphenylboronic (V-23) (175mg, 0,940mmol).

Ví dụ 24

Điều chế 2-metyl-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-24)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-24) (hiệu suất 23,5mg, 75%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0944mmol) và axit 2-metylpyridin-3-boronic (V-24) (18,3mg, 0,141mmol).

Ví dụ 25

Điều chế 4'-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-25)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-25) (hiệu suất 16,1mg, 52%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0943mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (17,3mg, 0,113mmol).

Ví dụ 26

Điều chế 2-metoxy-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-26)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-26) (hiệu suất 43,0mg, 99%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (24,9mg, 0,163mmol).

Ví dụ 27

Điều chế 3'-metoxy-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,4'-bipyridin (I-27)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-27) (hiệu suất 7,1mg, 16%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 3-metoxypyridin-4-boronic (V-27) (24,9mg, 0,163mmol).

Ví dụ 28

Điều chế 4'-metoxy-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-28)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-28) (hiệu suất 15,4mg, 35%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28a) (24,9mg, 0,163mmol).

Ví dụ 29

Điều chế 2-metoxy-6-metyl-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-29)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-29) (hiệu suất 25,4mg, 75%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-metoxy-6-metylpyridin-3-boronic (V-29) (20,4mg, 0,122mmol).

Ví dụ 30

Điều chế 2-metoxy-5-metyl-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-30)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-30) (hiệu suất 22,4mg, 66%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 2-metoxy-5-metylpyridin-3-boronic (V-30) (20,4mg, 0,122mmol).

Ví dụ 31

Điều chế 5-clo-2-metoxy-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-31)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-31) (hiệu suất 24,2mg, 67%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất

(IV-1) (30,0mg, 0,0940mmol) và axit 5-clo-2-metoxypyridin-3-boronic (V-31) (19,4mg, 0,103mmol).

Ví dụ 32

Điều chế 5-flo-2-metoxy-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-32)

Hợp chất (IV-1) (32,0mg, 0,100mmol), axit 5-flo-2-metoxypyridin-3-boronic (V-32) (22,3mg, 0,130mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (3,6mg, 0,0050mmol) và xesi cacbonat (65,4mg, 0,201mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp 1,4-dioxan (0,8ml)/nước (0,16ml), và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →85:15) để thu được hợp chất (I-32) (hiệu suất 22,7mg, 62%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 33

Điều chế 5-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)isoquinolin (I-33)

Hợp chất (IV-1) (307mg, 0,961mmol), axit 5-isoquinolinboronic (V-33) (258mg, 1,44mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (34,1mg, 0,0481mmol) và xesi cacbonat (626mg, 1,92mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,0ml) và nước (0,80ml), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-33) (hiệu suất 222mg, 63%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 34

Điều chế 8-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinolin (I-34)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-33), hợp chất (I-34) (hiệu suất 182mg, 79%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (200mg, 0,627mmol) và axit 8-quinolinboronic (V-34) (163mg, 0,941mmol).

Ví dụ 35

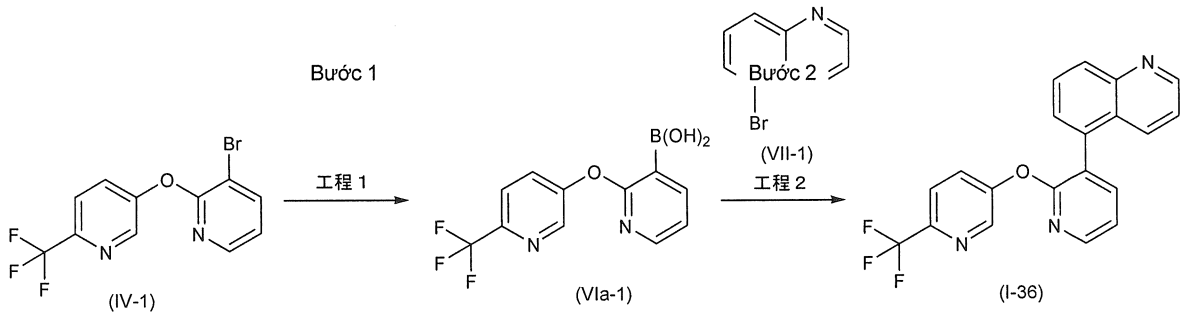
Điều chế 3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-35)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-35) (hiệu suất 37,2mg, 83%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (40,0mg, 0,125mmol) và pinacol este của axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic

(V-35a) (40,0mg, 0,163mmol).

Ví dụ 36

Điều chế 5-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinolin (I-36)



Bước 1

Dung dịch chứa magiê (1,52g, 62,5mmol) và lithi clorua (1,33g, 31,3mmol) trong THF (25ml) được bổ sung từ từ nhỏ giọt 0,99mol/l DIBAL toluen (253 µL, 0,250mmol), và hỗn hợp được khuấy trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung thêm dung dịch chứa hợp chất (IV-1) (7,98g, 25,0mmol) trong THF (10ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Trong khi làm lạnh bằng nước đá, triisopropyl borat (11,5ml, 50,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 0,1mol/l axit clohydric, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →0:100, sau đó etyl axetat:metanol = 90:10) để thu được hợp chất (VIa-1) (hiệu suất 3,94g, 56%) ở dạng chất rắn mầu nâu mờ.

Bước 2

5-bromquinolin (VII-1) (200mg, 0,961mmol), hợp chất (VIa-1) (380mg, 1,44mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (34,1mg, 0,0481mmol) và xesi cacbonat (626mg, 1,92mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (4,0ml) và nước (0,8ml), và hỗn hợp được khuấy ở 110°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →70:30) để thu được hợp chất (I-36) (hiệu suất 312mg, 90%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 37

Điều chế 5-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinoxalin (I-37)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-37) (hiệu suất 18,4mg, 47%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 5-

bromquinoxalin (VII-2) (29,7mg, 0,137mmol) và hợp chất (VIa-1) (30,0mg, 0,108mmol).

Ví dụ 38

Điều chế 3-(croman-8-yl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-38)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-38) (hiệu suất 6,2mg, 16%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 8-bromcroman (VII-3) (27,0mg, 0,127mmol) và hợp chất (VIa-1) (30,0mg, 0,106mmol).

8-bromcroman có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết. Ví dụ, phương pháp được mô tả trong Tetrahedron Lett. 1998; 39: 2219-2222.

Ví dụ 39

Điều chế 3-(2,2-diflobenzo[1,3]dioxol-4-yl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-39)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-39) (hiệu suất 12,2mg, 29%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 4-brom-2,2-diflobenzo[1,3]dioxol (VII-4) (30,0mg, 0,127mmol) và hợp chất (VIa-1) (30,0mg, 0,106mmol).

Ví dụ 40

Điều chế 7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (I-40)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-40) (hiệu suất 185mg, 53%) thu được ở dạng chất rắn mầu vàng từ 7-brom-1-indanon (VII-5) (324mg, 1,14mmol) và hợp chất (VIa-1) (200mg, 0,948mmol).

Ví dụ 41

Điều chế 3-(5-flo-2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy} pyridin (I-41)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-41) (hiệu suất 24,6mg, 47%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-1) (39,3mg, 0,138mmol) và 7-brom-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran (VII-6) (30,0mg, 0,138mmol).

7-brom-5-flo-2,3-dihydrobenzofuran có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết. Ví dụ, phương pháp được mô tả trong US5817690A.

Ví dụ 42

Điều chế 7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-1H-indol (I-42)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-42) (hiệu suất 20,8mg, 38%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 7-

bromindol (VII-7) (30,0mg, 0,153mmol) và hợp chất (VIa-1) (65,0mg, 0,230mmol).

Ví dụ 43

Điều chế 8-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)isoquinolin (I-43)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-33), hợp chất (I-43) (hiệu suất 118mg, định lượng) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (100mg, 0,313mmol) và axit 8-isoquinolinboronic (V-36) (81,3mg, 0,470mmol).

Ví dụ 44

Điều chế 7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-44)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-44) (hiệu suất 39,6mg, 79%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 7-brompyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-8) (30,5mg, 0,155mmol) và hợp chất (VIa-1) (40,0mg, 0,141mmol).

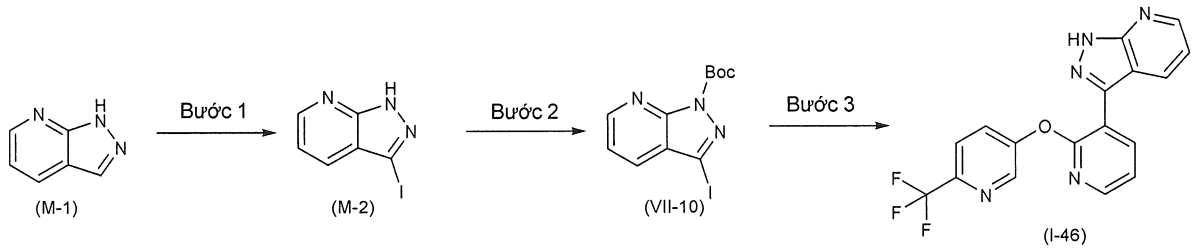
Ví dụ 45

Điều chế 5-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (I-45)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-45) (hiệu suất 7,1mg, 19%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 5-brom-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (VII-9) (27,2mg, 0,137mmol) và hợp chất (VIa-1) (30,0mg, 0,108mmol).

Ví dụ 46

Điều chế 3-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (I-46)



Bước 1

Hợp chất (M-1) (100mg, 0,839mmol) được hòa tan trong axetonitril (2,8ml), NIS (208mg, 0,923mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 75°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, etyl axetat được bổ sung vào, và hỗn hợp được rửa lần lượt bằng

nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (M-2).

Bước 2

Hợp chất (M-2) được hòa tan trong THF (8,4ml), TEA (234 μL, 1,68mmol), $(Boc)_2O$ (289 μL, 1,26mmol) và DMAP (10,3mg, 0,0839mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-10) (hiệu suất 151mg, 52%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-46) (hiệu suất 63,7mg, 62%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-10) (100mg, 0,290mmol) và hợp chất (VIa-1) (99,6mg, 0,377mmol).

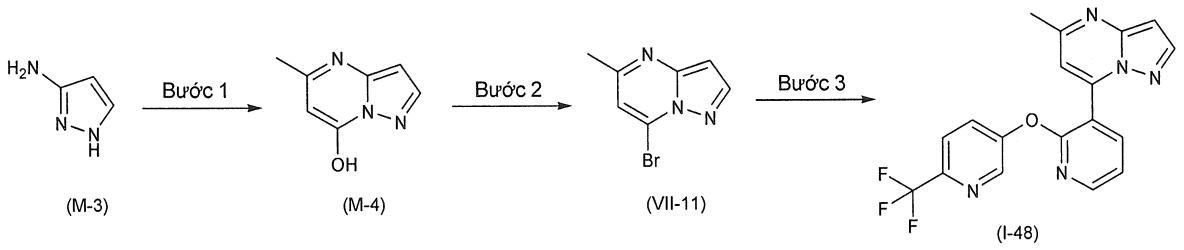
Ví dụ 47

Điều chế 1-metyl-3-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin (I-47)

Hợp chất (I-46) (29,6mg, 0,0828mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), natri hydrua (4,8mg, 0,099mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 15 phút. Sau đó, metyl iodua (6,2 μL, 0,099mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 13 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-47) (hiệu suất 17,2mg, 56%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 48

Điều chế 5-metyl-7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyrimidin (I-48)



Bước 1

3-aminopyrazol (M-3) (1,00g, 12,0mmol) được hòa tan trong axit axetic (6,0ml), metyl axetoaxetat (1,30ml, 12,0mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, và được rửa lần lượt bằng nước và etanol để thu được hợp chất (M-4) (hiệu suất 910mg, 51%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

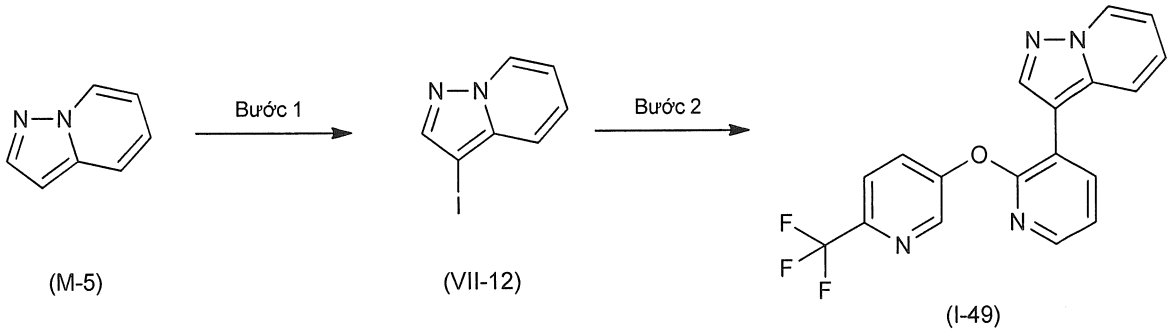
Hợp chất (M-4) (800mg, 5,36mmol) được hòa tan trong axetonitril (50ml), kali cacbonat (2,23g, 16,1mmol) và phospho oxybromua (4,62g, 16,1mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chloroform được bổ sung vào, và lớp hữu cơ được rửa bằng natri hydro cacbonat bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-11) (hiệu suất 833mg, 73%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-48) (hiệu suất 63,3mg, 36%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VII-11) (100mg, 0,472mmol) và hợp chất (VIa-1) (201mg, 0,707mmol).

Ví dụ 49

Điều chế 3-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-49)



Bước 1

Pyrazolo[1,5-a]pyridin (M-5) (300mg, 2,54mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,0ml), NIS (628mg, 2,79mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi lọc, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-12) (hiệu suất 556mg, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-49) (hiệu suất 2,9mg, 8%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-12) (33,7mg, 0,138mmol) và hợp chất (VIa-1) (30,0mg, 0,106mmol).

Ví dụ 50

Điều chế 1-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-1H-pyrolo[2,3-b]pyridin (I-50)

Hợp chất (IV-1) (100mg, 0,313mmol), 7-azaindol (48,1mg, 0,407mmol), xesi cacbonat (204mg, 0,627mmol) và 1,10-phenanthrolin (11,3mg, 0,0627mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0ml), đồng(I) iodua (6,0mg, 0,031mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển argon ở 120°C trong 48 giờ. Hỗn hợp để nguội, pha loãng với etyl axetat, và lọc qua Celite (nhãn hiệu đã đăng ký). Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30→ 40:60) để thu được hợp chất (I-50) (hiệu suất 16,6mg, 15%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 51

Điều chế 3-clo-7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-51)

Hợp chất (I-44) (40,0mg, 0,112mmol) được hòa tan trong DMF (0,55ml), NCS (16,5mg, 0,123mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 22 giờ. NCS (6,0mg, 0,045mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy thêm

trong 16 giờ. Sau đó, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5→ 70:30) để thu được hợp chất (I-51) (hiệu suất 27,6mg, 63%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 52

Điều chế 3-brom-7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-52)

Hợp chất (I-44) (100mg, 0,281mmol) được hòa tan trong DMF (1,4ml), NBS (54,9mg, 0,309mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →70:30) để thu được hợp chất (I-52) (hiệu suất 116mg, 95%) ở dạng chất rắn mầu xanh lá cây nhợt.

Ví dụ 53

Điều chế 3-metyl-7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-53)

Hợp chất (I-52) (50,0mg, 0,115mmol), axit metylboronic (21,0mg, 0,351mmol), kali cacbonat (47,6mg, 0,345mmol) và $Pd(PPh_3)_4$ (6,6mg, 5,7 μmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50ml) và nước (0,10ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Axit metylboronic (34,0mg, 0,568mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy thêm dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5→ 80:20) để thu được hợp chất (I-53) (hiệu suất 9,2mg, 21%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 54

Điều chế 7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin-3-carbonitril (I-54)

Hợp chất (I-52) (100mg, 0,230mmol) được hòa tan trong NMP (1,0ml), đồng xyanua (45,3mg, 0,506mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 2 giờ. Hỗn hợp để nguội, pha loãng với etyl axetat, và lọc qua Celite. Chất lọc được rửa bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký

cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30→ 50:50) để thu được hợp chất (I-54) (hiệu suất 52,8mg, 60%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Ví dụ 55

Điều chế 3-[2-(xyclobutylmetoxy)phenyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-55)

Hợp chất (I-18) (30,0mg, 0,0903mmol) được hòa tan trong DMF (0,5ml), 50 - 72% natri hydrua (6,5mg, 0,14mmol) và brommetylxyclobutan (15,2 µL, 0,135mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-55) (hiệu suất 16,7mg, 46%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 56

Điều chế 3-[2-(2-propyn-1-yloxy)phenyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-56)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-55), hợp chất (I-56) (hiệu suất 27,4mg, 82%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-18) (30,0mg, 0,0903mmol) và propargylbromua (10,2 µL, 0,135mmol).

Ví dụ 57

Điều chế 3-[2-(xyclopropylmetoxy)phenyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-57)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-55), hợp chất (I-57) (hiệu suất 22,0mg, 63%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-18) (30,0mg, 0,0903mmol) và brommetylxyclopropan (13,1µl, 0,135mmol).

Ví dụ 58

Điều chế 3-{2-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)oxy]phenyl}-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-58)

Hợp chất (I-18) (30,0mg, 0,0903mmol), triphenylphosphin (28,3mg, 0,108mmol), DIAD (27,0 µL, 0,135mmol) và 4-hydroxytetrahydropyran (113mg, 0,764mmol) được hòa tan trong THF (0,5ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 23 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-58) (hiệu suất 11,7mg, 31%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 59

Điều chế 3-(2-xyclopropylphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-59)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-53), hợp chất (I-59) (hiệu suất 7,6mg, 21%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-5) (40,0mg, 0,101mmol) và axit xyclopropylboronic (15,8mg, 0,152mmol).

Ví dụ 60

Điều chế 3-[2-(metoxymetyl)phenyl]-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-60)

Hợp chất (I-22) (40,0mg, 0,116mmol) được hòa tan trong DCM (0,40ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, TEA (50,0 μL, 0,358mmol) và metansulfonyl clorua (10,0 μL, 0,129mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung metanol (1,0ml) và natri metoxit (25,0mg, 0,463mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-60) (hiệu suất 13,4mg, 32%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 61

Điều chế 2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)anilin (I-61)

Hợp chất (I-15) (250mg, 0,692mmol) được hòa tan trong metanol (4,0ml) và etyl axetat (2,0ml), paladi cacbon (25,0mg, 10% thể tích/thể tích) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-61) (hiệu suất 173mg, 76%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 62

Điều chế N,N-dimetyl-2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)anilin (I-62)

Hợp chất (I-61) (30,0mg, 0,0906mmol) được hòa tan trong DMF (0,30ml), 50% natri hydrua (17,4mg, 0,362mmol) và metyl iodua (26μL, 0,0362mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-62) (hiệu suất 20,1mg, 62%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 63

Điều chế 2-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)benzaldehyt (I-63)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-63) (hiệu suất 260mg, 80%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-1) (300mg, 0,940mmol) và axit 2-formylphenylboronic (V-37) (367mg, 2,04mmol).

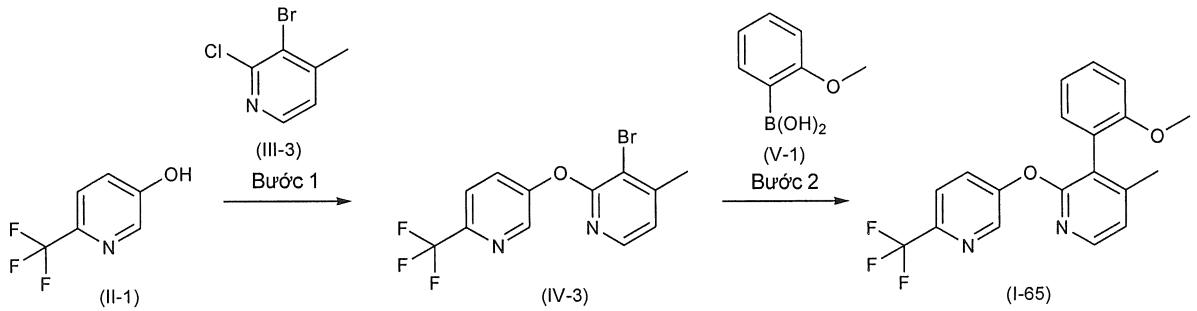
Ví dụ 64

Điều chế 3-(2-etynylphenyl)-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-64)

Hợp chất (I-63) (30,0mg, 0,0870mmol) và kali cacbonat (24,1mg, 0,174mmol) được hòa tan trong metanol (0,87ml), dimetyl (1-diazo-2-oxopropyl)phosphonat (thuốc thử Ohira-Bestmann) (15,7μL, 0,105mmol) được bổ sung vào, sau đó hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-64) (hiệu suất 18,4mg, 63%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 65

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-4-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-65)



Bước 1

Hợp chất (III-3) (200mg, 0,969mmol) và hợp chất (II-1) (158mg, 0,969mmol) được hòa tan trong DMSO (3,0ml), xesi cacbonat (411mg, 1,26mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-3) (hiệu suất 79,4mg, 25%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

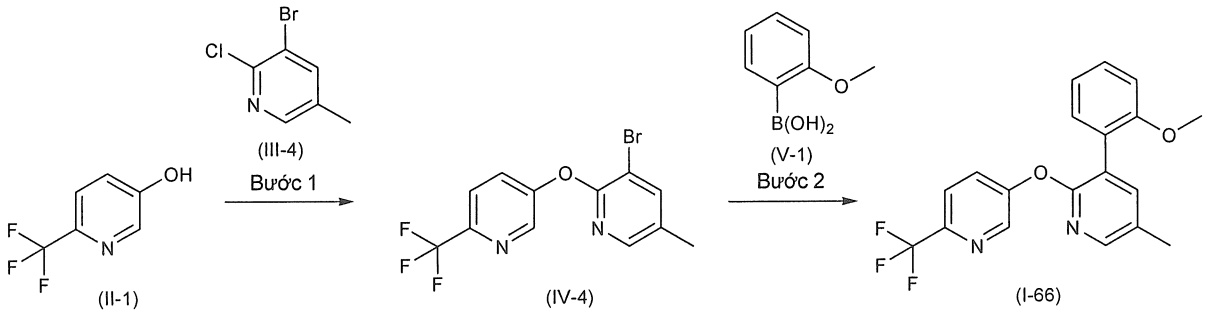
Bước 2

Hợp chất (IV-3) (35,6mg, 0,107mmol), axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (24,5mg, 0,161mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (11,4mg, 0,0161mmol) và xesi cacbonat (105mg,

0,322mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0ml) và nước (0,2ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-65) (hiệu suất 33,2mg, 86%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 66

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-5-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-66)



Bước 1

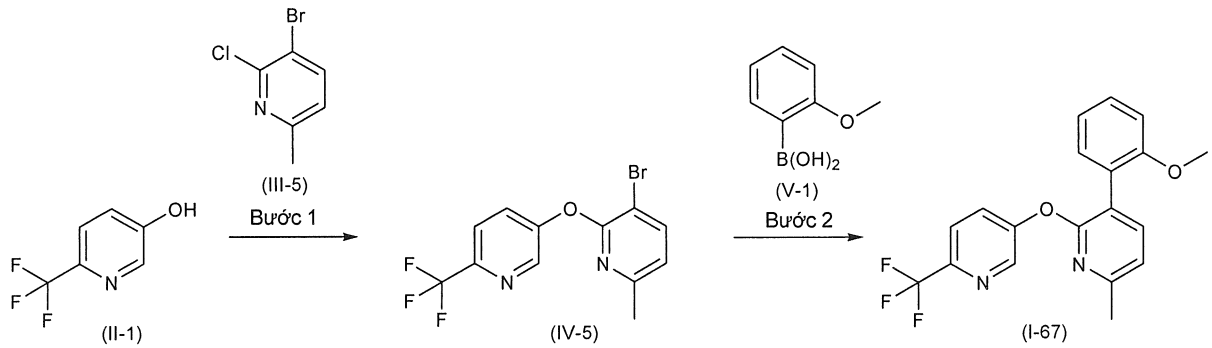
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-3), hợp chất (IV-4) (hiệu suất 33,3mg, 10%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (II-1) (158mg, 0,969mmol) và hợp chất (III-4) (200mg, 0,969mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-65), hợp chất (I-66) (hiệu suất 32,9mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-4) (33,3mg, 0,100mmol) và hợp chất (V-1) (22,8mg, 0,150mmol).

Ví dụ 67

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-6-metyl-2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-67)



Bước 1

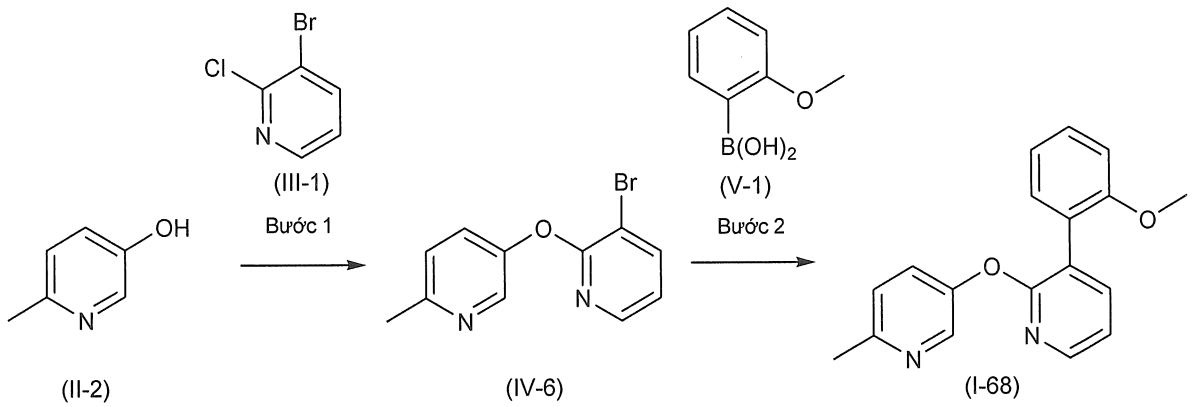
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-3), hợp chất (IV-5) (hiệu suất 137mg, 43%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (II-1) (158mg, 0,969mmol) và hợp chất (III-5) (200mg, 0,969mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-65), hợp chất (I-67) (hiệu suất 30,2mg, 75%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-5) (37,2mg, 0,112mmol) và hợp chất (V-1) (25,5mg, 0,168mmol).

Ví dụ 68

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-[(6-metylpyridin-3-yl)oxy]pyridin (I-68)



Bước 1

Hợp chất (III-1) (5,46g, 28,4mmol) và hợp chất (II-2) (3,25g, 29,8mmol) được hòa tan trong DMSO (20ml), xesi cacbonat (13,9g, 42,5mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →40:60) để thu được hợp chất (IV-6) (hiệu suất 7,30g, 97%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 2

Hợp chất (IV-6) (7,29g, 27,5mmol), axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (4,39g, 28,9mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (195mg, 0,275mmol) và xesi cacbonat (26,9g, 82,5mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (50ml) và nước (5ml), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl

axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →60:40) để thu được hợp chất (I-68) (hiệu suất 7,86g, 98%) ở dạng chất dầu mầu cam.

Ví dụ 69

Điều chế (5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)metyl axetat (I-69)

Dung dịch chứa hợp chất (I-68) (7,86g, 26,9mmol) trong DCM (30ml) được bổ sung thêm mCPBA (8,07g, 32,3mmol) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm.

Chất cặn được hòa tan trong axetic anhydrua (25ml), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 14 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được pha loãng với etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 98:2 →0:100) để thu được hợp chất (I-69) (hiệu suất 6,59g, 70%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 70

Điều chế (5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)metanol (I-70)

Bổ sung kali cacbonat (0,520g, 3,76mmol) vào dung dịch chứa hợp chất (I-69) (6,59g, 18,8mmol) trong metanol (50ml) ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 67 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 98:2 →0:100) để thu được hợp chất (I-70) (hiệu suất 5,80g, định lượng) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 71

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}picolinaldehyt (I-71)

Dung dịch chứa hợp chất (I-70) (500mg, 1,62mmol) trong DCM (8,0ml) được bổ sung DMP (825mg, 1,95mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với Chloroform, và dung dịch natri sulfit nước và dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay

hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 40:60 →0:100) để thu được hợp chất (I-71) (hiệu suất 492mg, 99%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

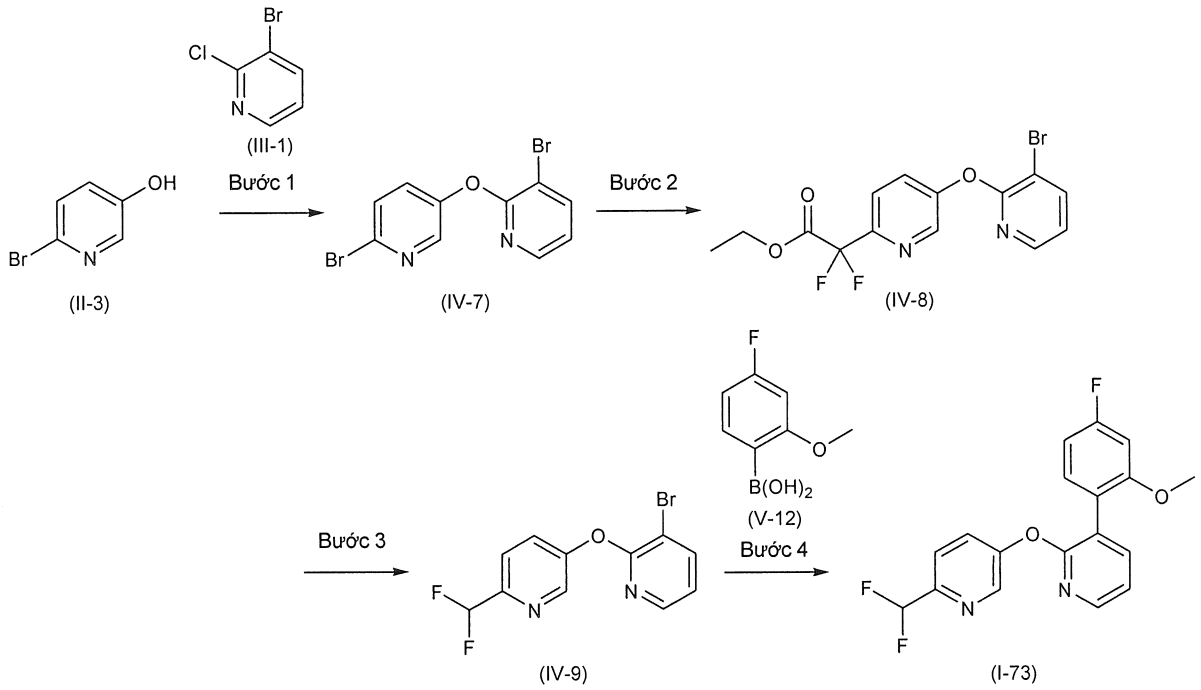
Ví dụ 72

Điều chế 2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-72)

Dung dịch chứa hợp chất (I-71) (50,0mg, 0,163mmol) trong DCM (1,0ml) được bổ sung DAST (72,0µL, 0,490mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →70:30) để thu được hợp chất (I-72) (hiệu suất 48,3mg, 90%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 73

Điều chế 2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-73)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (III-1) (400mg, 2,30mmol) và hợp chất (II-3) (487mg, 2,53mmol) trong DMSO (4,6ml) được bổ sung xesi cacbonat (1,50g, 4,60mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế

bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-7) (hiệu suất 372mg, 49%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất (IV-7) (372mg, 1,13mmol) và etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (145 µL, 1,13mmol) trong DMSO (3,8ml) được bổ sung đồng (165mg, 2,59mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng với isopropyl axetat, dung dịch kali dihydro phosphat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-8) (hiệu suất 172mg, 40%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất (IV-8) (2,00g, 5,36mmol) trong NMP (10,0ml) được bổ sung magiê clorua hexahydrat (1,09g, 5,36mmol), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →80:20) để thu được hợp chất (IV-9) (hiệu suất 946mg, 59%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-73) (hiệu suất 27,9mg, 81%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-9) (30,0mg, 0,100mmol) và 4-flo-axit 2-metoxyphenylboronic (V-12) (22,0mg, 0,130mmol).

Ví dụ 74

Điều chế 2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2-flo-5-metoxyphenyl)pyridin (I-74)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-74) (hiệu suất 33,7mg, 98%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-9) (30,0mg, 0,100mmol) và axit 2-flo-5-metoxyphenylboronic (V-38) (22,0mg, 0,130mmol).

Ví dụ 75

Điều chế 2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(4-flo-3-metoxyphenyl)pyridin (I-75)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-75) (hiệu suất 30,5mg, 88%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-9) (30,0mg, 0,100mmol) và axit 4-flo-3-metoxyphenylboronic (V-39) (22,0mg, 0,130mmol).

Ví dụ 76

Điều chế 3-(4,5-diflo-2-metoxyphenyl)-2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-76)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-76) (hiệu suất 43,5mg, 90%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-9) (40,0mg, 0,133mmol) và axit 4,5-diflo-2-metoxyphenylboronic (V-40) (32,5mg, 0,173mmol).

Ví dụ 77

Điều chế 3-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)-2-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-77)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-77) (hiệu suất 24,0mg, 66%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-9) (30,0mg, 0,100mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (24,3mg, 0,130mmol).

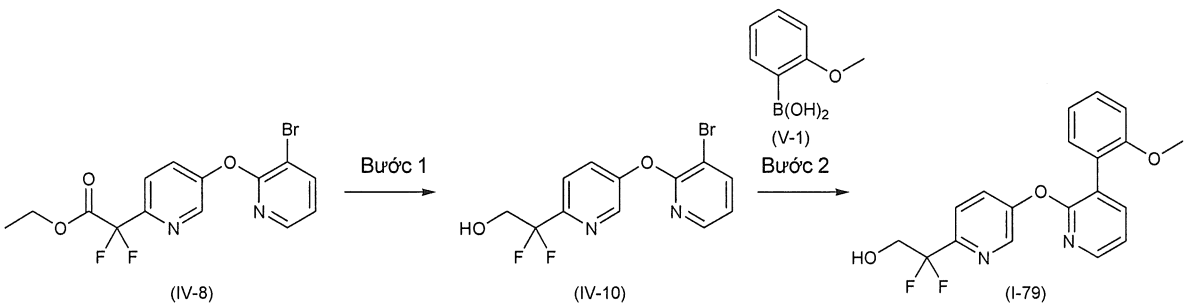
Ví dụ 78

Điều chế 2'-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-2,6-dimetoxy-3,3'-bipyridin (I-78)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-78) (hiệu suất 29,7mg, 83%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-9) (30,0mg, 0,100mmol) và axit 2,6-dimetoxypyridin-3-boronic (V-42) (23,7mg, 0,130mmol).

Ví dụ 79

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etanol (I-79)



Bước 1

Hợp chất (IV-8) (372mg, 1,00mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp metanol (2,5ml) và THF (2,5ml) trong khi làm lạnh bằng nước đá, natri borohydrua

(56,6mg, 1,50mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-10) (hiệu suất 273mg, 83%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-79) (hiệu suất 24,4mg, 74%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-10) (142mg, 0,448mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (102mg, 0,672mmol).

Ví dụ 80

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etyl triflometansulfonat (I-80)

Dung dịch chứa hợp chất (I-79) (244mg, 0,681mmol) trong DCM (3,4ml) lần lượt được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, pyridin (83,0 µL, 1,02mmol) và triflometansulfonic anhydrua (127 µL, 0,749mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-80) (hiệu suất 220mg, 66%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

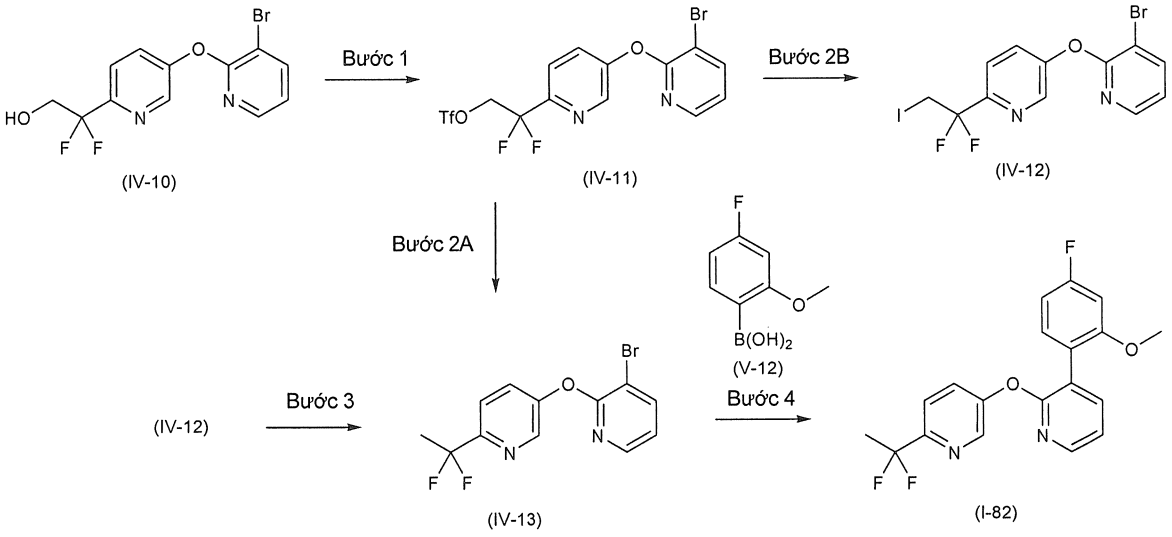
Ví dụ 81

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-81)

Dung dịch chứa hợp chất (I-80) (50,0mg, 0,102mmol) trong THF (0,50ml) được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, natri borohydrua (38,6mg, 1,02mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform, và lớp hữu cơ được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-81) (hiệu suất 6,2mg, 18%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 82

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-82)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-80), hợp chất (IV-11) (hiệu suất 3,18mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (IV-10) (2,50g, 7,55mmol) và triflometansulfonic anhydrua (1,91ml, 11,3mmol).

Bước 2A

Dung dịch chứa hợp chất (IV-11) (500mg, 1,08mmol) trong THF (3,6ml) được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, 1mol/l dung dịch THF chứa lithi nhôm hydrua (5,40ml, 5,40mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 4,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch nước muối Rochelle bão hòa và hỗn hợp được khuấy qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-13) (hiệu suất 61,0mg, 18%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2B

Hợp chất (IV-11) (28,0g, 60,4mmol) được hòa tan trong axeton (121ml), natri iodua (45,3g, 302mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (IV-12) (hiệu suất 26,6g, định lượng) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 3

Hợp chất (IV-12) được hòa tan trong THF (121ml), tributyltin hydrua (48,4ml,

181mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-13) [hiệu suất 14,1g, 74% (2 bước)].

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-82) (hiệu suất 28,8mg, 88%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (24,3mg, 0,143mmol).

Ví dụ 83

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(5-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-83)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-83) (hiệu suất 32,5mg, 95%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 5-flo-2-metoxyphenylboronic (V-11) (19,4mg, 0,114mmol).

Ví dụ 84

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2,5-dimetoxyphenyl)pyridin (I-84)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-84) (hiệu suất 39,5mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (40,0mg, 0,127mmol) và axit 2,5-dimetoxyphenylboronic (V-43) (30,0mg, 0,165mmol).

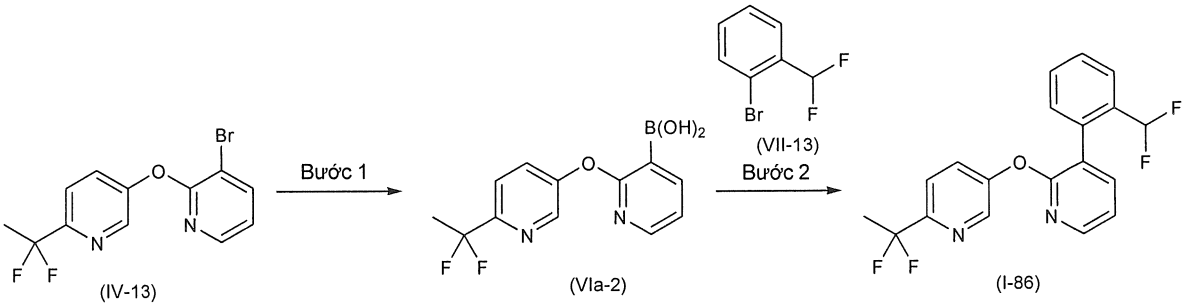
Ví dụ 85

Điều chế 3-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)-2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-85)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-85) (hiệu suất 22,3mg, 62%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (21,5mg, 0,114mmol).

Ví dụ 86

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-[2-(diflometyl)phenyl]pyridin (I-86)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (IV-13) (1,50g, 4,76mmol) trong THF (9,5ml) được bổ sung dung dịch THF 1,3mol/l chứa iPrMgBr•LiCl (7,3ml, 9,5mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó, trong khi làm lạnh bằng nước đá, triisopropyl borat (3,3ml, 14mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, axit clohydric 1mol/l (20ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VIa-2) (hiệu suất 1,20g, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-86) (hiệu suất 24,1mg, 55%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-2) (33,8mg, 0,121mmol) và 2-diflometylbrombenzen (VII-13) (30,0mg, 0,145mmol).

Ví dụ 87

Điều chế 2-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-6-flobenzonitril (I-87)

Hợp chất (VIa-2) (40,0mg, 0,143mmol), 2-brom-6-flobenzonitril (VII-14) (19,1mg, 0,0955mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (3,4mg, 0,0048mmol) và xesi cacbonat (62,1mg, 0,191mmol) được hòa tan trong n-butanol (0,50ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →50:50) để thu được hợp chất (I-87) (hiệu suất 19,4mg, 57%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 88

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-88)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-88) (hiệu suất 16,4mg, 50%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (21,8mg, 0,143mmol).

Ví dụ 89

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3'-metoxy-3,4'-bipyridin (I-89)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-89) (hiệu suất 9,3mg, 17%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-13) (50,5mg, 0,159mmol) và pinacol este của axit 3-metoxypyridin-4-boronic (V-27a) (29,1mg, 0,124mmol).

Ví dụ 90

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-90)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-90) (hiệu suất 22,3mg, 68%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (17,5mg, 0,102mmol).

Ví dụ 91

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-91)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-91) (hiệu suất 15,4mg, 44%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (17,5mg, 0,129mmol).

Ví dụ 92

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3'-flo-3,4'-bipyridin (I-92)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-92) (hiệu suất 15,2mg, 48%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 3-flopyridin-4-boronic (V-44) (20,1mg, 0,143mmol).

Ví dụ 93

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5'-metyl-3,3'-bipyridin (I-93)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-93) (hiệu suất 46,7mg, 75%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (60,0mg, 0,190mmol) và axit 5-metylpyridin-3-boronic (V-45) (20,1mg, 0,143mmol).

Ví dụ 94

Điều chế 2'-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-2,6-dimetoxy-3,3'-bipyridin (I-94)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-94) (hiệu suất 29,6mg, 83%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 2,6-dimetoxypyridin-3-boronic (V-42) (20,8mg, 0,114mmol).

Ví dụ 95

Điều chế 2'-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-6-metoxy-2,3'-bipyridin (I-95)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-95) (hiệu suất 21,3mg, 49%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-13) (40,0mg, 0,127mmol) và pinacol este của axit 6-metoxypyridin-2-boronic (V-46a) (38,8mg, 0,165mmol).

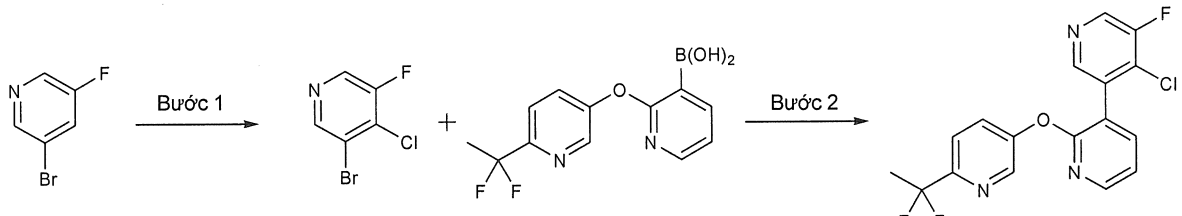
Ví dụ 96

Điều chế 2'-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,6-dimetoxy-2,3'-bipyridin (I-96)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-96) (hiệu suất 36,8mg, 69%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-2) (40,0mg, 0,143mmol) và 2-brom-3,6-dimetoxypyridin (VII-15) (40,5mg, 0,186mmol).

Ví dụ 97

Điều chế 4'-clo-2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5'-flo-3,3'-bipyridin (I-97)



(VII-16) (VII-17) (VIa-2) (I-97)

Bước 1

Dung dịch chứa LDA (2,0mol/l dung dịch THF, 8,9ml, 18mmol) trong THF (45ml) mà được làm lạnh đến -78°C được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hợp chất (VII-16) (2,60g, 14,8mmol) trong THF (12ml), và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 45 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt dung dịch chứa hexacloetan (3,85g, 16,3mmol) trong THF (12ml), và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút, được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp

hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →85:15) để thu được hợp chất (VII-17) (hiệu suất 2,18g, 70%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 2

Hợp chất (VII-17) (100mg, 0,475mmol), hợp chất (VIa-2) (146mg, 0,523mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (16,8mg, 0,0240mmol) và xesi cacbonat (310mg, 0,950mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp 1,4-dioxan (1,5ml) và nước (0,30ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 70°C trong 10 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 97:3 →75:25) để thu được hợp chất (I-97) (hiệu suất 138mg, 79%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 98

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5'-flo-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-98)

Hợp chất (I-97) (40,0mg, 0,109mmol) được hòa tan trong metanol (0,50ml), natri metoxit (8,9mg, 0,16mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 16 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (I-98) (hiệu suất 1,8mg, 5%) ở dạng chất dầu không mầu.

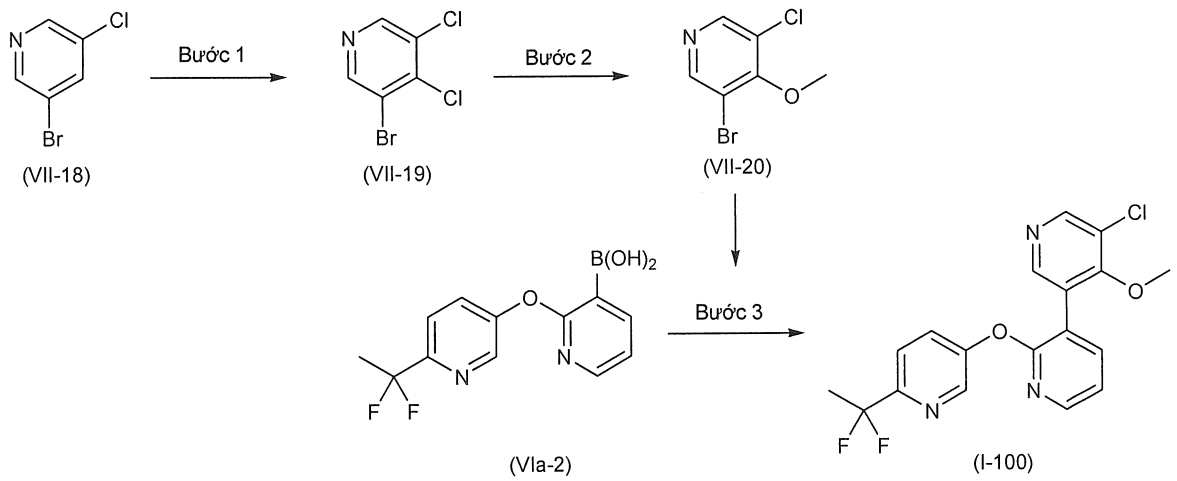
Ví dụ 99

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5'-flo-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-99)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-53), hợp chất (I-99) (hiệu suất 9,3mg, 13%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-97) (76,5mg, 0,209mmol) và axit metylboronic (62,6mg, 1,05mmol).

Ví dụ 100

Điều chế 5'-clo-2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-100)



Bước 1

THF (9,0ml) được bổ sung nhỏ giọt LDA (2,0mol/l dung dịch THF, 7,2ml, 14mmol) và hợp chất (VII-18) (6,0mol/l dung dịch THF, 2,0ml, 12mmol) ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Hexacloetan (6,6mol/l dung dịch THF, 2,0ml, 13,2mmol) được bổ sung nhỏ giọt ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, được làm nóng đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-19) (hiệu suất 2,30g, 85%) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Bước 2

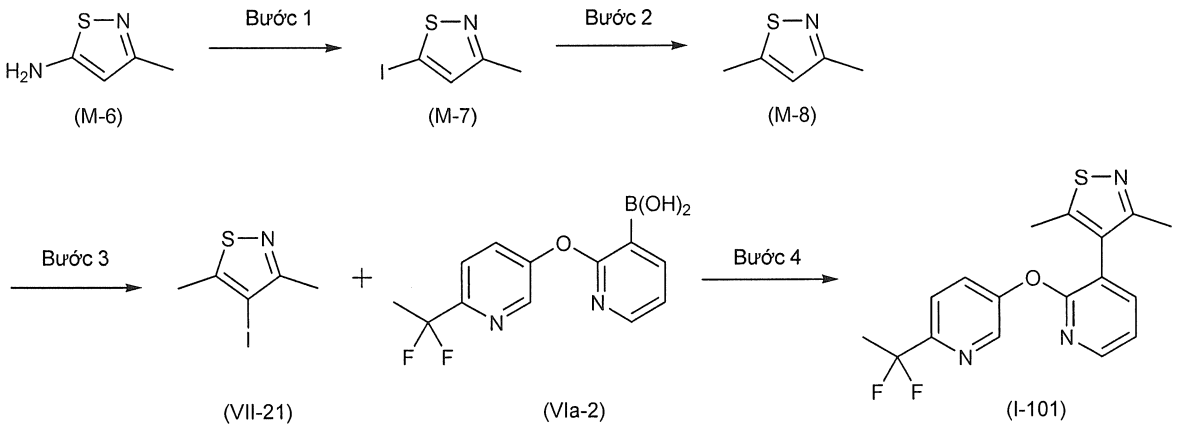
Hợp chất (VII-19) (1,00g, 4,41mmol) được hòa tan trong THF (10ml), natri metoxit (28% dung dịch metanol, 1,30ml, 31,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Bổ sung nước, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VII-20) (hiệu suất 950mg, 97%) ở dạng chất rắn mầu nâu mờ.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-100) (hiệu suất 2,45g, 53%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VII-20) (2,70g, 12,1mmol) và hợp chất (VIa-2) (4,08g, 14,6mmol).

Ví dụ 101

Điều chế 4-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-3,5-dimetylisothiazol (I-101)



Bước 1

Hợp chất (M-6) được hòa tan trong axit sulfuric đậm đặc (5,0ml) và nước (50ml), natri nitrit (4,08g, 59,1mmol) được hòa tan trong nước (20ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 30 phút. Ngoài ra, kali iodua (26,2g, 158mmol) được hòa tan trong nước (30ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung natri cacbonat, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-7) (hiệu suất 3,50g, 40%).

Bước 2

Hợp chất (M-7) (400mg, 1,78mmol), axit metylboronic (1,06g, 17,8mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (62,9mg, 0,0888mmol) và xesi cacbonat (2,90g, 8,89mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0ml) và nước (0,1ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-8).

Bước 3

Hợp chất (M-8) (201mg, 1,78mmol) được hòa tan trong axit nitric đậm đặc (2,0ml), iodin (673mg, 2,65mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được được trung hòa bằng 4mol/l dung dịch natri hydroxit nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan) để thu được hợp chất (VII-21) [hiệu suất 85,0mg, 20% (2 bước)].

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-101) (hiệu suất 32,0mg, 52%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VII-21) (51,2mg, 0,214mmol) và hợp chất (VIa-2) (50,0mg, 0,179mmol).

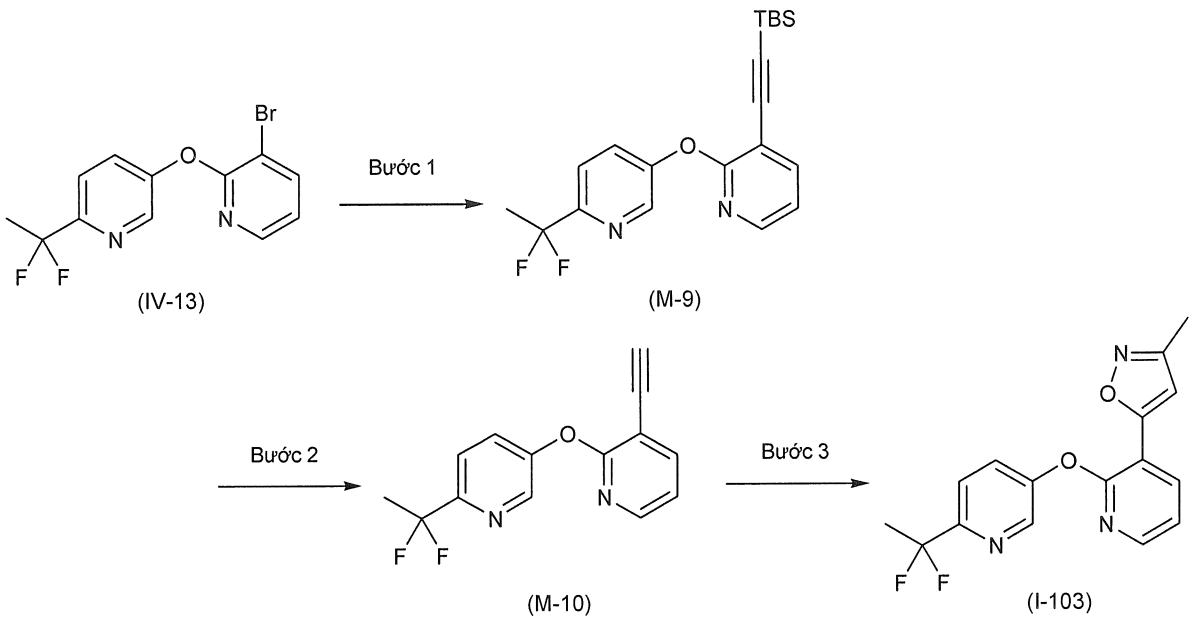
Ví dụ 102

Điều chế 4-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-3,5-dimetylisoxazol (I-102)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-102) (hiệu suất 12,7mg, 40%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-13) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 3,5-dimetylisoxazol-4-boronic (V-47) (16,1mg, 0,114mmol).

Ví dụ 103

Điều chế 5-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-3-metylisoxazol (I-103)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (IV-13) (230mg, 0,730mmol) trong TEA (4,0ml) được bổ sung TBS axetylen (307mg, 2,19mmol), đồng iodua (13,9mg, 0,0730mmol) và $PdCl_2$(dppf) (26,7mg, 0,0360mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển argon ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →75:25) để thu được hợp chất (M-9) (hiệu suất 225mg, 82%) ở dạng chất dầu mầu nâu.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,80 (9H, s), 1,85 (3H, t, J=18,5 Hz), 6,84 (1H, dd, J=5,0,

8,2 Hz), 7,45 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,51 (1H, d, J=0,6, 8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J=2,0, 7,5 Hz), 7,86 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,33-8,36 (1H, m).

ESI-MS m/z: 333 $[M+H]^+$.

Bước 2

Hợp chất (M-9) (209mg, 0,558mmol) được hòa tan trong THF (3,0ml), TBAF (0,67ml, 0,670mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được lọc qua silica gel, và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (M-10) (hiệu suất 139mg, 96%) ở dạng chất rắn mầu nâu.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,4 Hz), 3,42 (1H, s), 7,06 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J=2,7, 8,8 Hz), 7,72 (1H, d, J=0,6, 8,8 Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,52-8,56 (1H, m).

ESI-MS m/z: 261 $[M+H]^+$.

Bước 3

Aldoxim (59 μL, 0,96mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), NCS (154mg, 1,15mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 21 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Sau khi lọc, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để điều chế aldoxim clorua, và etanol (1,0ml) được bổ sung để thu được dung dịch etanol.

Hợp chất (M-10) (50,0mg, 0,192mmol) được hòa tan trong etanol (0,5ml), TEA (0,13ml, 0,961mmol) và dung dịch etanol chứa aldoxim clorua (1,0ml, 0,96mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 ngày. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →75:25) để thu được hợp chất (I-103) (hiệu suất 46,9mg, 77%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 104

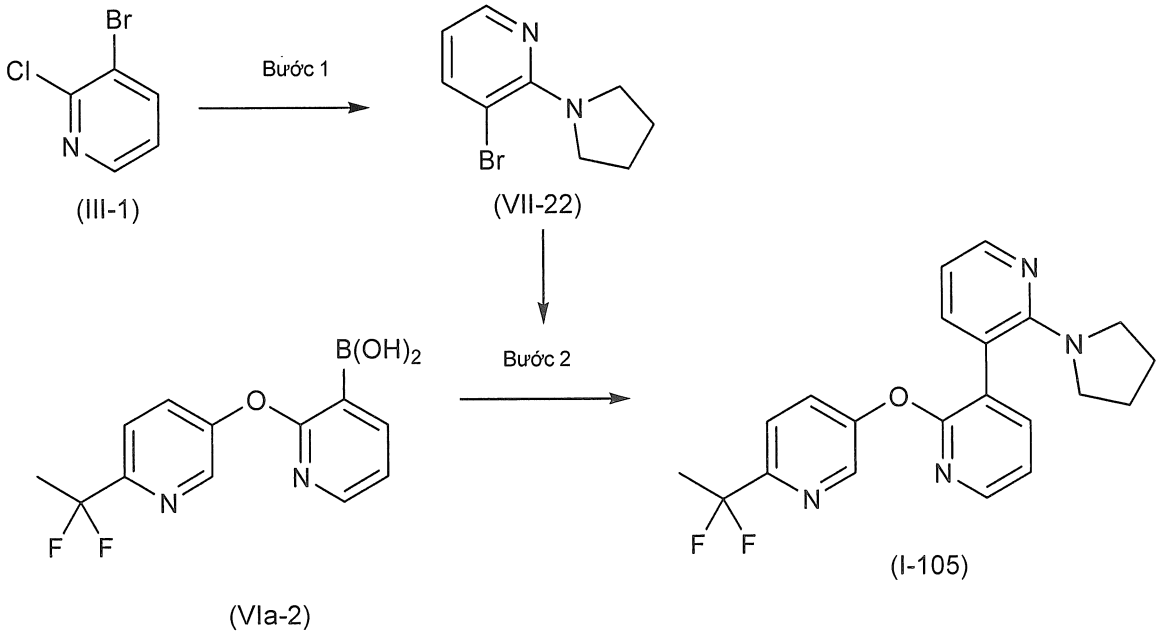
Điều chế 4-clo-5-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-3-metylisoxazol (I-104)

Hợp chất (I-103) (20,0mg, 0,0630mmol) được hòa tan trong DMF (0,50ml), NCS (10,1mg, 0,0756mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 24 giờ. Bổ sung nước, và chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, và làm khô bằng

natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →80:20) để thu được hợp chất (I-104) (hiệu suất 10,8mg, 49%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 105

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-2'-(pyrolidin-1-yl)-3,3'-bipyridin (I-105)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (III-1) (500mg, 2,60mmol) trong DMF (15ml) được bổ sung pyrolidin (2,0ml, 24,4mmol) và natri hydrua (120mg, 5,20mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →75:25) để thu được hợp chất (VII-22) (hiệu suất 430mg, 73%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-105) (hiệu suất 22,4mg, 13%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-22) (100mg, 0,440mmol) và hợp chất (VIa-2) (185mg, 0,661mmol).

Ví dụ 106

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-2'-(1H-imidazol-1-yl)-3,3'-bipyridin (I-106)

Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VII-22), 3-brom-2-(1H-imidazol-1-yl)pyridin (VII-23) (hiệu suất 466mg, 80%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (500mg, 2,60mmol) và imidazol (2,00g, 29,4mmol).

Bước 2

Hợp chất (VIa-2) (60,0mg, 0,214mmol), hợp chất (VII-23) (32,0mg, 0,143mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (16,5mg, 0,0143mmol) và trikali phosphat (60,6mg, 0,286mmol) được hòa tan trong n-butanol (0,50ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 25:75 →0:100) để thu được hợp chất (I-106) (hiệu suất 4,8mg, 9%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 107

Điều chế 2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-2'-(1H-pyrazol-1-yl)-3,3'-bipyridin (I-107)

Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VII-22), 3-brom-2-(1H-pyrazol-1-yl)pyridin (VII-24) (hiệu suất 507mg, 87%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (500mg, 2,60mmol) và pyrazol (2,00g, 29,4mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-106), hợp chất (I-107) (hiệu suất 4,3mg, 8%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-2) (60,0mg, 0,214mmol) và hợp chất (VII-24) (19,1mg, 0,0955mmol).

Ví dụ 108

Điều chế 4-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinolin (I-108)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-108) (hiệu suất 12,8mg, 49%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 4-bromquinolin (VII-25) (22,3mg, 0,107mmol) và hợp chất (VIa-2) (20,0mg, 0,0714mmol).

Ví dụ 109

Điều chế 4-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)isoquinolin (I-109)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-109) (hiệu suất 19,5mg, 56%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ 4-bromisoquinolin (VII-26) (24,7mg, 0,143mmol) và hợp chất (VIa-2) (30,0mg, 0,0952mmol).

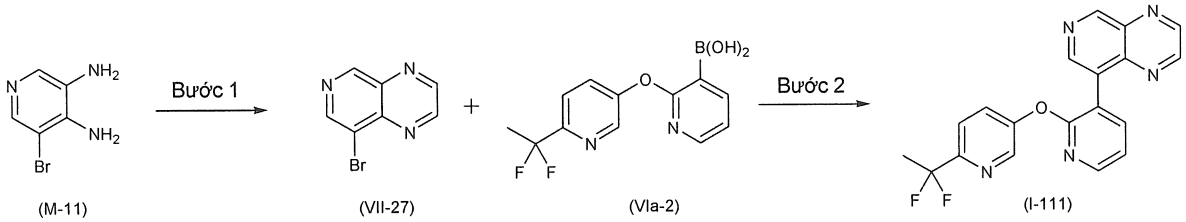
Ví dụ 110

Điều chế 5-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinoxalin (I-110)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-110) (hiệu suất 21,4mg, 41%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 5-bromquinoxalin (VII-2) (90,0mg, 0,429mmol) và hợp chất (VIa-2) (40,0mg, 0,143mmol).

Ví dụ 111

Điều chế 8-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrido[3,4-b]pyrazin (I-111)



(M-11) (VII-27) (VIa-2) (I-111)

Bước 1

3-brompyridin-4,5-diamin (M-11) (1,0g, 5,32mmol) được hòa tan trong etanol (21ml), axit axetic (300 µL, 5,3mmol) và glyoxal (4,9ml, 43mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 14 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-27) (hiệu suất 721mg, 65%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-111) (hiệu suất 17,8mg, 46%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ 8-brompyrido[3,4-b]pyrazin (VII-27) (27,1mg, 0,129mmol) và hợp chất (VIa-2) (30,0mg, 0,107mmol).

Ví dụ 112

Điều chế 1-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)isoquinolin (I-112)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-112) (hiệu suất 16,7mg, 64%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 1-

bromisoquinolin (VII-28) (22,3mg, 0,107mmol) và hợp chất (VIa-2) (20,0mg, 0,0714mmol).

Ví dụ 113

Điều chế 4-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol (I-113)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-113) (hiệu suất 5,6mg, 18%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 4-brombenzo[d]oxazol (VII-29) (26,5mg, 0,134mmol) và hợp chất (VIa-2) (25,0mg, 0,0890mmol).

Ví dụ 114

Điều chế 7-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)benzo[d]oxazol (I-114)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-114) (hiệu suất 3,2mg, 10%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ 7-brombenzo[d]oxazol (VII-30) (26,5mg, 0,134mmol) và hợp chất (VIa-2) (25,0mg, 0,0890mmol).

Ví dụ 115

Điều chế 7-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-115)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-115) (hiệu suất 800mg, 32%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 7-brompyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-8) (1,26g, 6,41mmol) và hợp chất (VIa-2) (2,00g, 7,12mmol).

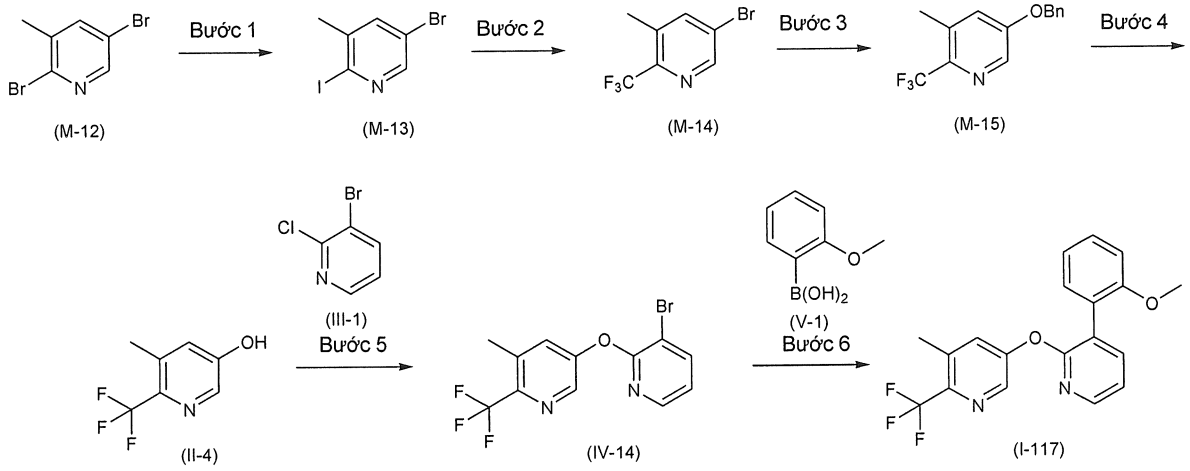
Ví dụ 116

Điều chế 3-clo-7-(2-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-116)

Hợp chất (I-115) (30,0mg, 0,0851mmol) được hòa tan trong DMF (280 μL), NCS (12,5mg, 0,0937mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-116) (hiệu suất 23,7mg, 72%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 117

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-3-metyl-2-(triflometyl)pyridin (I-117)



Bước 1

Dung dịch chứa 2,5-dibrom-3-metylpyridin (M-12) (5,02g, 20,0mmol) trong axetonitril (50ml) được bổ sung natri iodua (12,0g, 80,0mmol) và axetyl clorua (2,85ml, 40,0mmol), và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và trung hòa (pH 8) bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 98:2 →70:30) để thu được hợp chất (M-13) (hiệu suất 5,76g, 97%) ở dạng chất dầu mầu đỏ.

Bước 2

Hỗn hợp bao gồm đồng iodua (5,71g, 30,0mmol) và kali florua (3,49g, 60,0mmol) được khuấy dưới áp suất giảm ở 180°C đến khi nó chuyển thành mầu xanh lá. Hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch chứa hợp chất (M-13) (5,96g, 20,0mmol) và trimetylsilyltriflometan (3,85ml, 26,0mmol) trong NMP (30ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 40°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch amonia nước, và hỗn hợp được chiết bằng dietyl ête. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng chưng cất để thu được hợp chất (M-14) (hiệu suất 3,95g, 82%) ở dạng chất dầu.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất (M-14) (3,95g, 16,5mmol) trong rượu benzyl (10,2ml, 99,0mmol) được bổ sung xesi cacbonat (8,04g, 24,7mmol), 1,10-phenanthrolin (297mg, 1,65mmol) và đồng iodua (157mg, 0,823mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 19 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng với etyl axetat, và lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica

gel (n-hexan:etyl axetat = 99:1 →70:30) để thu được hợp chất (M-15) (hiệu suất 3,84g, 87%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất (M-15) (3,84g, 14,4mmol) trong etyl axetat (20ml) được bổ sung paladi hydroxit/cacbon (115mg), và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở 50°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →25:75) để thu được hợp chất (II-4) (hiệu suất 2,32g, 91%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 5

Dung dịch chứa hợp chất (II-4) (2,30g, 13,0mmol) và hợp chất (III-1) (2,38g, 12,4mmol) trong DMSO (8,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (6,04g, 18,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 130°C trong 17 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 99:1 →80:20) để thu được hợp chất (IV-14) (hiệu suất 3,58g, 87%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 6

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-117) (hiệu suất 28,2mg, 87%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-14) (30,0mg, 0,0901mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (17,8mg, 0,117mmol).

Ví dụ 118

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-3-metyl-2-(triflometyl)pyridin (I-118)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-118) (hiệu suất 28,6mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-14) (30,0mg, 0,0901mmol) và 4-flo-axit 2-metoxyphenylboronic (V-12) (19,9mg, 0,117mmol).

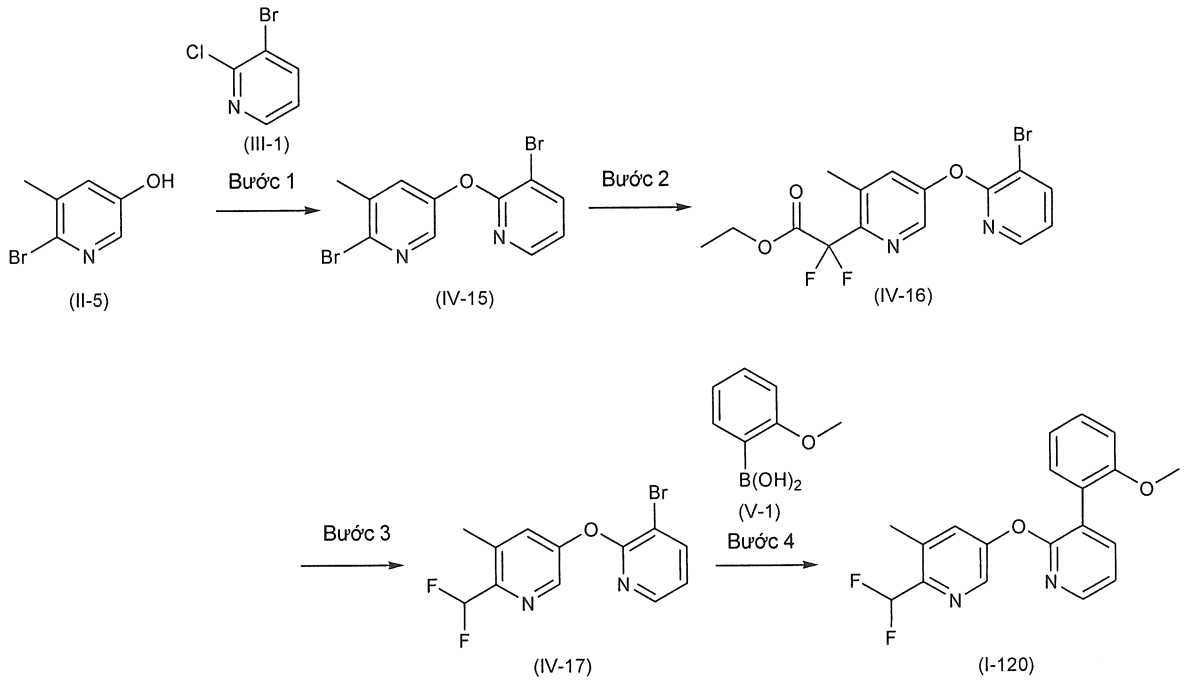
Ví dụ 119

Điều chế 5-flo-2-metoxy-2'-{[5-metyl-6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-119)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-119) (hiệu suất 11,4mg, 33%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-14) (30,0mg, 0,0901mmol) và axit 5-flo-2-metoxypyridin-3-boronic (V-32) (20,0mg, 0,117mmol).

Ví dụ 120

Điều chế 2-(diflometyl)-5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-3-metylpyridin (I-120)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (III-1) (4,80g, 24,9mmol) và hợp chất (II-5) (4,92g, 26,2mmol) trong DMSO (24,9ml) được bổ sung xesi cacbonat (12,2g, 37,4mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được để nguội đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước (100ml), và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 1 giờ. Chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước (25ml × 2), và làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (IV-15) (hiệu suất 8,40g, 98%) ở dạng chất rắn mầu nâu mờ.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất (IV-15) (3,85g, 11,2mmol) và etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (1,58ml, 12,3mmol) trong DMSO (12ml) được bổ sung đồng (bột, <75 μm, 99,9%, 1,64g, 25,7mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, pha loãng với etyl axetat (60ml), dung dịch kali dihydro phosphat nước bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút.

Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và lớp hữu cơ được tách. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →70:30) để thu được hợp chất (IV-16) (hiệu suất 2,53g, 58%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất (IV-16) (2,00g, 5,17mmol) trong NMP (10,0ml) được bổ sung magiê clorua hexahydrat (1,05g, 5,17mmol), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →80:20) để thu được hợp chất (IV-17) (hiệu suất 1,03g, 63%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-120) (hiệu suất 29,8mg, 91%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-17) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (18,8mg, 0,124mmol).

Ví dụ 121

Điều chế 2-(diflometyl)-5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-3-metylpyridin (I-121)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-121) (hiệu suất 673mg, 86%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-17) (683mg, 2,17mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (479mg, 2,82mmol).

Ví dụ 122

Điều chế 2-(diflometyl)-5-{[3-(5-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-3-metylpyridin (I-122)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-122) (hiệu suất 30,0mg, 87%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-17) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 5-flo-2-metoxyphenylboronic (V-11) (21,0mg, 0,124mmol).

Ví dụ 123

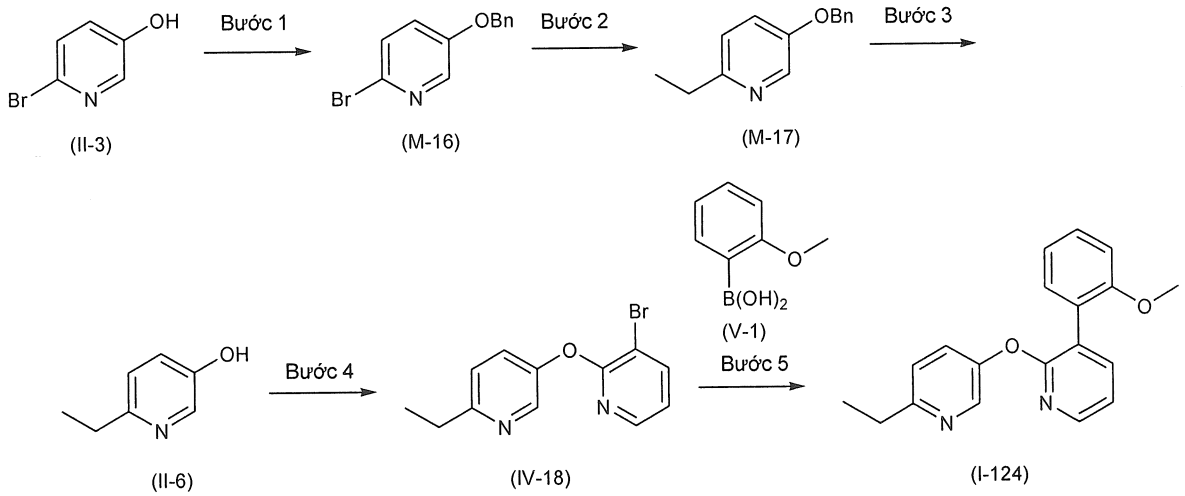
Điều chế 2'-{[6-(diflometyl)-5-metylpyridin-3-yl]oxy}-2,6-dimetoxy-3,3'-bipyridin (I-

123)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-123) (hiệu suất 32,3mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-17) (30,0mg, 0,0952mmol) và axit 2,6-dimetoxypyridin-3-boronic (V-42) (22,7mg, 0,124mmol).

Ví dụ 124

Điều chế 2-[(6-etylpyridin-3-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-124)



Bước 1

Hợp chất (II-3) (5,00g, 28,7mmol) được hòa tan trong DMF (30ml), kali cacbonat (7,94g, 57,5mmol), benzyl bromua (4,1ml, 35mmol) và TBAI (531mg, 1,44mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →80:20) để thu được hợp chất (M-16) (hiệu suất 6,97g, 92%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Hợp chất (M-16) (1,00g, 3,79mmol) được hòa tan trong THF (8,0ml), $PdCl_2$(dppf)•DCM (77,0mg, 0,0950mmol) và dietylkẽm (1,0mol/l dung dịch THF, 5,7ml, 5,7mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc.

Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 97:3 →70:30) để thu được hợp chất (M-17) (hiệu suất 338mg, 42%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Hợp chất (M-17) (338mg, 1,59mmol) được hòa tan trong THF (3,0ml)/metanol (3,0ml) dung dịch hỗn hợp, 20% paladi hydroxit/cacbon (33,8mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-6) (hiệu suất 176mg, 90%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-18) (hiệu suất 344mg, 86%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (II-6) (176mg, 3,24mmol) và hợp chất (III-1) (330mg, 1,72mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-124) (hiệu suất 40,4mg, 92%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-18) (40,0mg, 0,164mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (32,7mg, 0,215mmol).

Ví dụ 125

Điều chế 3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-2-[(6-etylpyridin-3-yl)oxy]pyridin (I-125)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-125) (hiệu suất 34,0mg, 75%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-18) (40,0mg, 0,164mmol) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic (V-35) (35,2mg, 0,215mmol).

Ví dụ 126

Điều chế 2-[(6-etylpyridin-3-yl)oxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-126)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-126) (hiệu suất 39,9mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-18) (40,0mg, 0,164mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (32,9mg, 0,215mmol).

Ví dụ 127

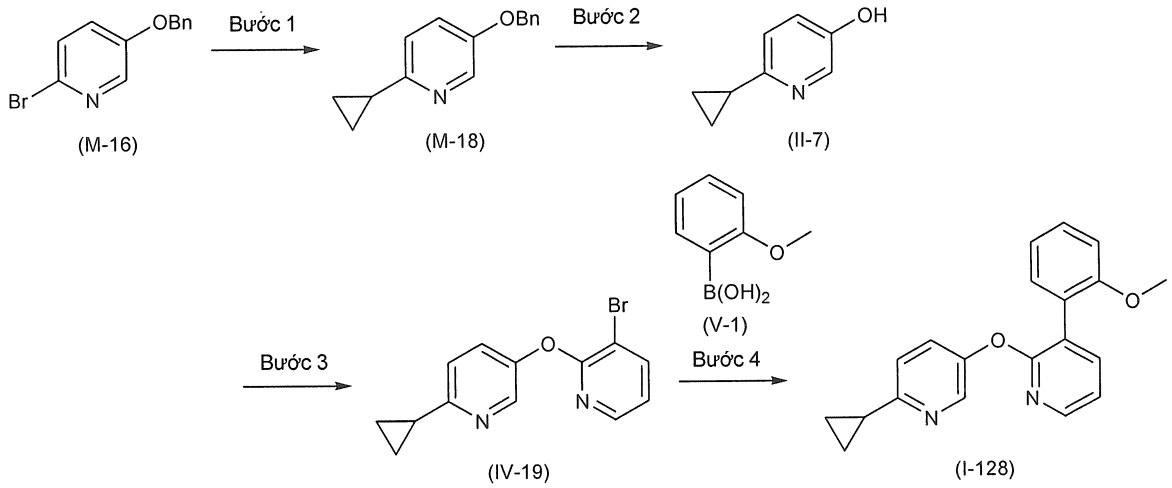
Điều chế 2-[(6-etylpyridin-3-yl)oxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-127)

Hợp chất (IV-18) (40,0mg, 0,164mmol), monohydrat của axit 4-metoxypyridin-

3-boronic (V-28) (36,7mg, 0,215mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (5,9mg, 7,2 μmol) và TEA (73 μL, 0,717mmol) được hòa tan trong n-butanol (0,60ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm từ lớp hữu cơ, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 97:3 →70:30) để thu được hợp chất (I-127) (hiệu suất 24,5mg, 56%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 128

Điều chế 2-[(6-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-128)



Bước 1

Hợp chất (M-16) (2,50g, 9,47mmol) được hòa tan trong THF (12ml), c-PrZnBr (0,5mol/l dung dịch THF, 28ml, 14mmol) và Pd(PPh)$_4$ (219mg, 0,189mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →85:15) để thu được hợp chất (M-18) (hiệu suất 1,70g, 80%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (II-6), hợp chất (II-7) (hiệu suất 686mg, 67%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (M-18) (1,70g, 7,55mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-19) (hiệu suất 580mg, 90%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (II-7) (300mg, 2,22mmol) và hợp chất (III-1) (513mg, 2,66mmol).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-128) (hiệu suất 41,5mg, 95%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-19) (40,0mg, 0,137mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (25,1mg, 0,165mmol).

Ví dụ 129

Điều chế 2-[(6-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-129)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-129) (hiệu suất 16,3mg, 35%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-19) (40,0mg, 0,137mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (28,0mg, 0,165mmol).

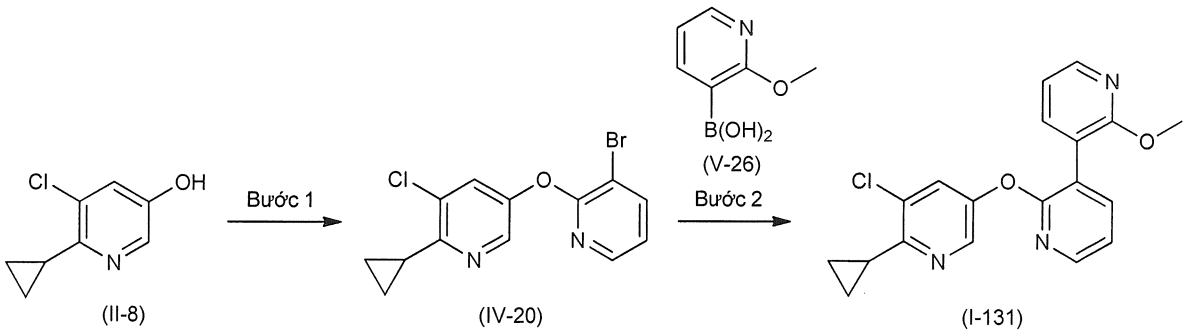
Ví dụ 130

Điều chế 2-[(6-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-130)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-130) (hiệu suất 27,2mg, 62%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-19) (40,0mg, 0,137mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (25,2mg, 0,165mmol).

Ví dụ 131

Điều chế 2-[(5-clo-6-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-131)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1),

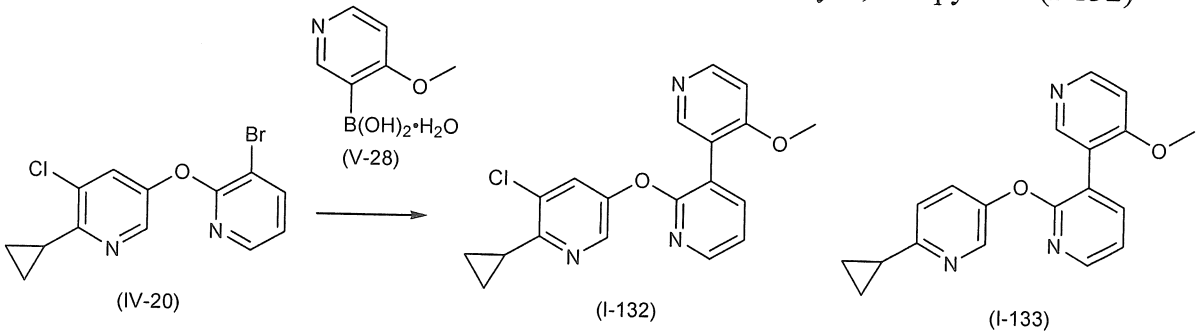
hợp chất (IV-20) (hiệu suất 314mg, 82%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (II-8) (200mg, 1,18mmol) và hợp chất (III-1) (272mg, 1,42mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-131) (hiệu suất 25,3mg, 58%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-20) (40,0mg, 0,123mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (22,6mg, 0,148mmol).

Ví dụ 132

Điều chế 2-[(5-clo-6-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-132)



Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (I-132) (hiệu suất 11,1mg, 20%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (IV-20) (50,0mg, 0,154mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (28,2mg, 0,184mmol).

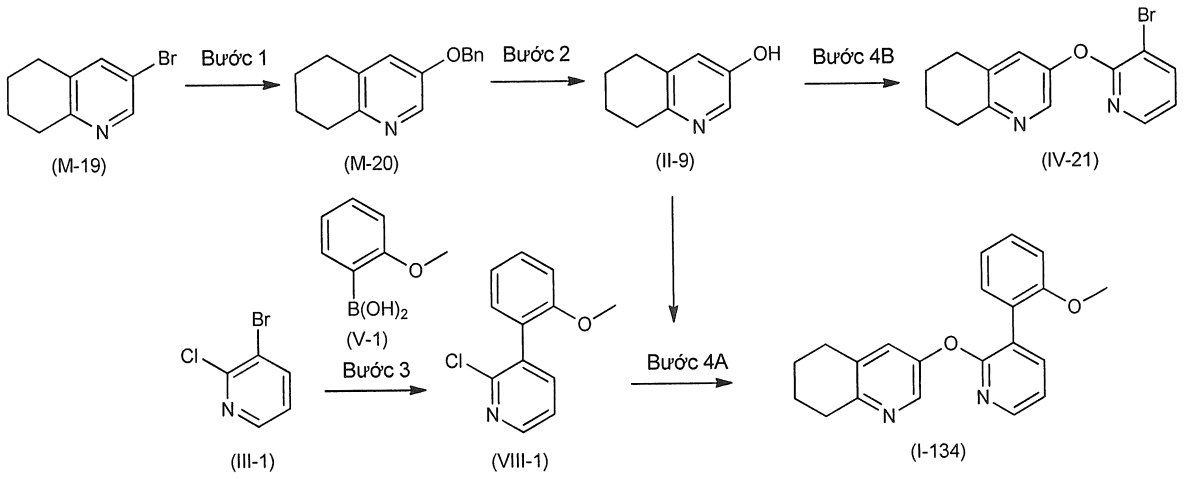
Ví dụ 133

Điều chế 2-[(6-xyclopropylpyridin-3-yl)oxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-133)

Hợp chất (I-133) (hiệu suất 13,2mg, 27%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám dưới dạng phụ phẩm của hợp chất nêu trên (I-132).

Ví dụ 134

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (I-134)



Bước 1

Hợp chất (M-19) (160mg, 0,754mmol), 1,10-phenanthrolin (27,2mg, 0,151mmol) và xesi cacbonat (492mg, 1,51mmol) được hòa tan trong benzyl alcohol (1,0ml, 9,6mmol), đồng(I) iodua (14,37mg, 0,075mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển argon ở 120°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, pha loãng với etyl axetat, và lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100→ 85:15) để thu được hợp chất (M-20) (hiệu suất 155mg, 86%).

Hợp chất (M-19) có thể được tổng hợp theo phương pháp đã biết. Phương pháp này được mô tả ở, ví dụ, J. Am. Chem. Soc. 2011; 133: 12285–12292.

Bước 2

Hợp chất (M-20) (140mg, 0,585mmol) được hòa tan trong etanol (1,4ml), 10% Pd/C (28,0mg, 20% thể tích/thể tích) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etanol, và lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-9) (hiệu suất 82,0mg, 94%).

Bước 3

Hợp chất (III-1) (700mg, 3,64mmol), axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (553mg, 3,64mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (129mg, 0,182mmol) và xesi cacbonat (2,37g, 7,28mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan và nước (5:1, 12ml), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VIII-1) (hiệu suất 629mg, 79%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 4A

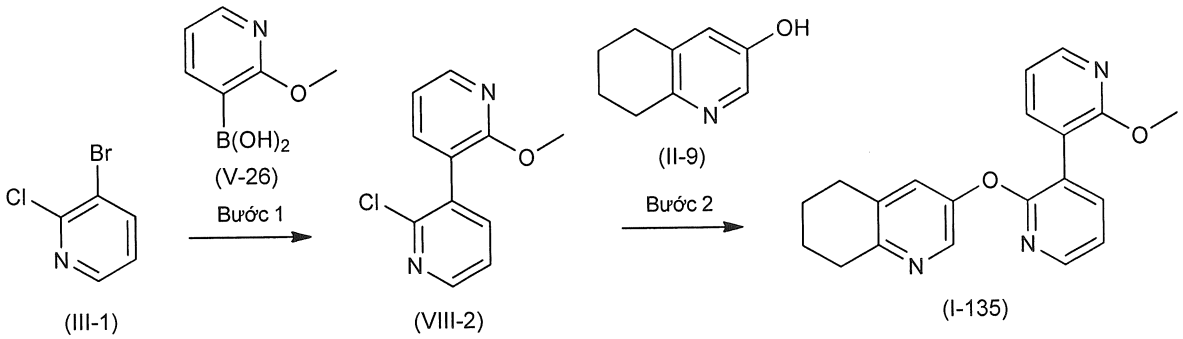
Hợp chất (VIII-1) (45,0mg, 0,205mmol) và hợp chất (II-9) (30,1mg, 0,202mmol) được hòa tan trong NMP (1ml), xesi cacbonat (79,0mg, 0,242mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 20 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 60:40 →85:15) để thu được hợp chất (I-134) (hiệu suất 34,5mg, 51%) ở dạng chất dầu mầu nâu.

Bước 4B

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-21) (hiệu suất 4,18g, 91%) thu được từ hợp chất (II-9) (2,24g, 15,0mmol) và hợp chất (III-1) (2,89g, 15,0mmol).

Ví dụ 135

Điều chế 3-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (I-135)



(III-1) (VIII-2) (I-135)

Bước 1

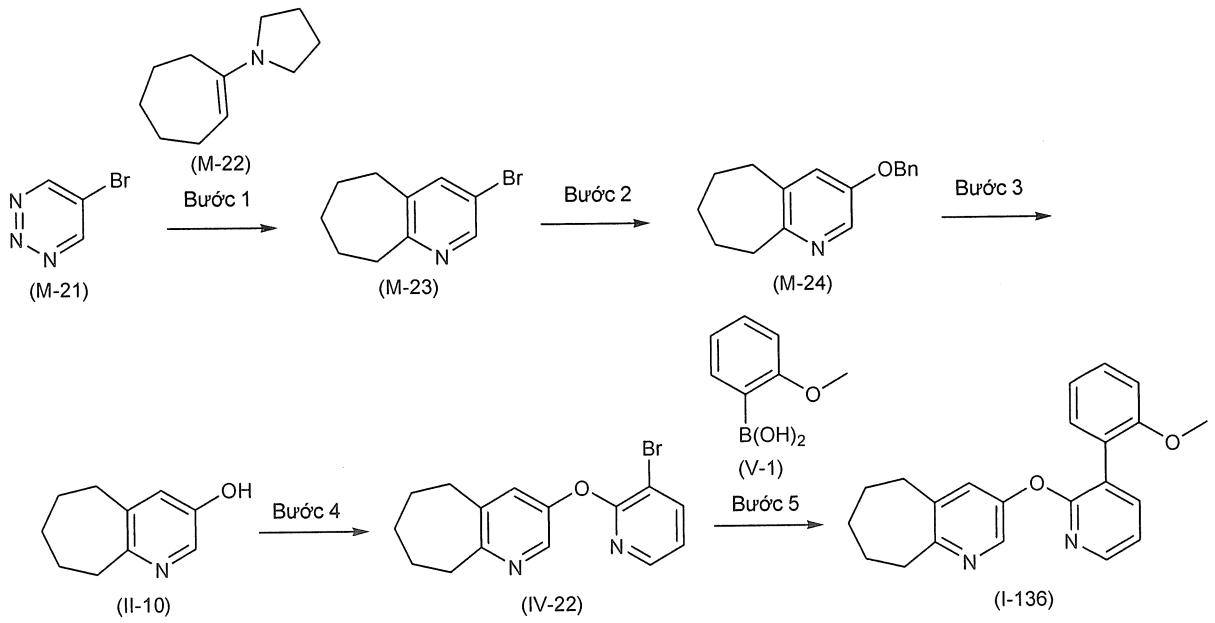
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIII-1), hợp chất (VIII-2) (865mg, hiệu suất 75%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,20mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (795mg, 5,20mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-134), hợp chất (I-135) (hiệu suất 30,4mg, 45%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIII-2) (45,0mg, 0,204mmol) và hợp chất (II-9) (30,1mg, 0,202mmol).

Ví dụ 136

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-6,7,8,9-tetrahydro-5H-xyclohepta[b]pyridin (I-136)



Bước 1

Hợp chất (M-21) (2,00g, 12,5mmol) được hòa tan trong Chloroform (25,0ml), rây phân tử 4Å (400mg, bột) được bổ sung vào, hợp chất (M-22) (3,10g, 18,8mmol) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy ở 0°C trong 5 phút. Sau khi khuấy ở 45°C trong 40 phút, hỗn hợp được để nguội đến nhiệt độ trong phòng. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-23) (hiệu suất 1,90g, 67%).

Bước 2

Hợp chất (M-23) (1,70g, 7,52mmol), xesi cacbonat (4,90g, 15,0mmol) và 1,10-phenanthrolin (0,271g, 1,50mmol) được hòa tan trong benzyl alcohol (7,82ml, 75mmol), đồng(I) iodua (0,143g, 0,752mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 24 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, pha loãng với etyl axetat, lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm từ chất lọc và dung dịch rửa, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-24) (hiệu suất 1,11g, 58%).

Bước 3

Hợp chất (M-24) (1,06g, 4,18mmol) được hòa tan trong etanol (10ml), 10% Pd/C (0,212g, 20% thể tích/thể tích) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với etanol,

lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm từ chất lọc và dung dịch rửa, và chất cặn được làm khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-10) (hiệu suất 0,665g, 97%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-22) (hiệu suất 1,15g, 90%) thu được từ hợp chất (II-10) (650mg, 3,98mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-136) (hiệu suất 38,7mg, 89%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-22) (40,0mg, 0,125mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (25,4mg, 0,163mmol).

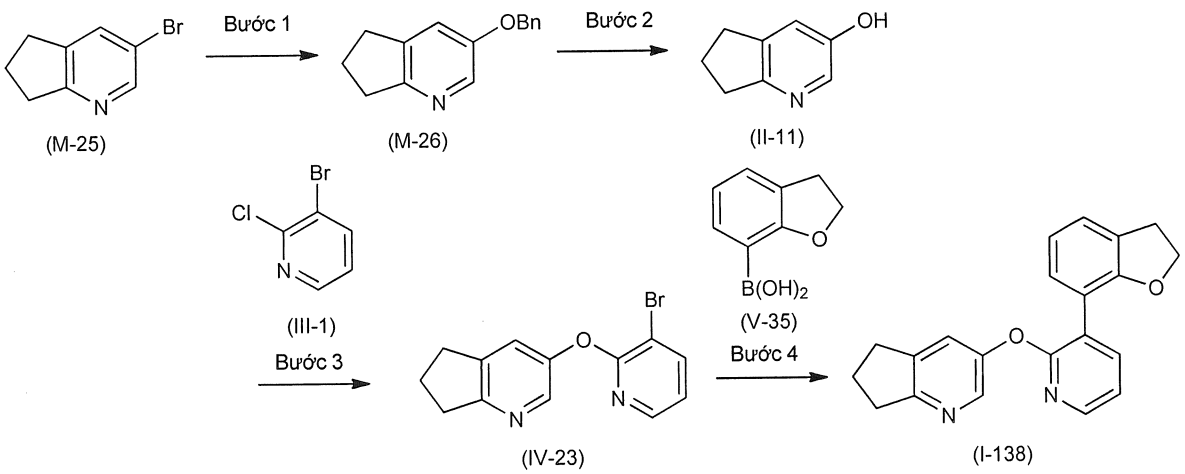
Ví dụ 137

Điều chế 3-{[3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (I-137)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-137) (hiệu suất 33,6mg, 99%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-21) (30,0mg, 0,098mmol) và hợp chất (V-35) (21,0mg, 0,128mmol).

Ví dụ 138

Điều chế 3-{[3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)pyridin-2-yl]oxy}-6,7-dihydro-5H-xyclopenta[b]pyridin (I-138)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (M-24), hợp chất (M-26) (hiệu suất 1,97g, 87%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất

(M-25) (2,00g, 10,1mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (II-10), hợp chất (II-11) (hiệu suất 1,04g, 98%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (M-26) (1,77g, 7,86mmol).

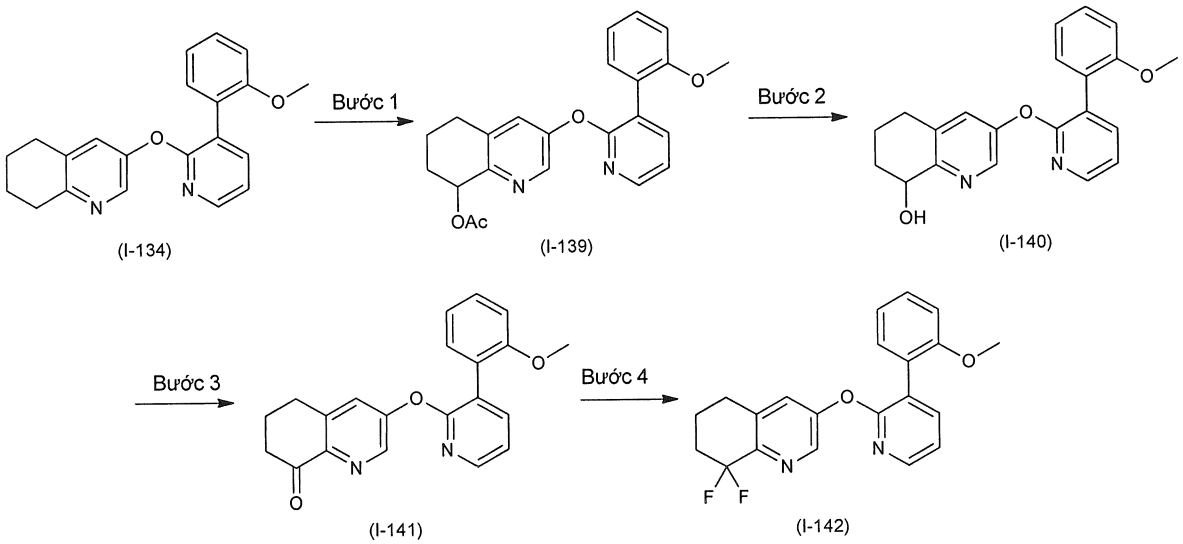
Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-23) (hiệu suất 1,64g, 95%) thu được từ hợp chất (II-11) (800mg, 5,92mmol) và hợp chất (III-1) (1,14g, 5,92mmol).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-138) (hiệu suất 223mg, 98%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-23) (200mg, 0,687mmol) và hợp chất (V-35) (146mg, 0,893mmol).

Điều chế 8,8-diflo-3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (I-142)



(I-134) (I-139) (I-140) (I-141) (I-142)

Ví dụ 139

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl axetat (I-139)

Hợp chất (I-134) (300mg, 0,903mmol) được hòa tan trong DCM (3,0ml), mCPBA (271mg, 1,08mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Hỗn hợp phản ứng để nguội, dung dịch natri sulfit nước và dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn

hợp được chiết bằng chloroform, và rửa bằng nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất N-oxit thô. Hợp chất N-oxit thô được hòa tan trong axetic anhydrua (1,0ml, 10,6mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 11 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, pha loãng với etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 →30:70) để thu được hợp chất (I-139) (hiệu suất 317mg, 90%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 140

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ol (I-140)

Hợp chất (I-139) (295mg, 0,756mmol) được hòa tan trong metanol (3ml), kali cacbonat (313mg, 2,23mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và etyl axetat và nước được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30 → 20:80) để thu được hợp chất (I-140) (hiệu suất 184mg, 70%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 141

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-6,7-dihydroquinolin-8(5H)-on (I-141)

Hợp chất (I-140) (111mg, 0,319mmol) được hòa tan trong DCM (2,0ml), DMP (176mg, 0,414mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. Hỗn hợp phản ứng được pha loãng với Chloroform, và dung dịch natri sulfit nước và dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung. Lớp hữu cơ được tách, rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 →10:90) để thu được hợp chất (I-141) (hiệu suất 103mg, 93%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Ví dụ 142

Điều chế 8,8-diflo-3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6,7,8-tetrahydroquinolin (I-142)

Hợp chất (I-141) (30,0mg, 0,0866mmol) được hòa tan trong DCM (1,0ml), Deoxo-Fluor (nhãn hiệu đã đăng ký) (76,0 μL, 0,371mmol) được bổ sung vào, và hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 ngày. Hỗn hợp phản ứng từ từ được bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →20:80) để thu được hợp chất (I-142) (hiệu suất 3,9mg, 12%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Các ví dụ 143 và 144

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N,N-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amin (I-143)

Điều chế 3-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-5,6-dihydroquinolin (I-144)

Hợp chất (I-140) (30,0mg, 0,086mmol) và TEA (24,0 μL, 0,172mmol) được hòa tan trong THF (1,0ml), metansulfonyl clorua (8,7 μL, 0,112mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. 50% dung dịch dimetylamin nước (36,0 μL) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy thêm ở nhiệt độ trong phòng trong 7 giờ. 50% dung dịch dimetylamin nước (36,0 μL) được bổ sung thêm, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (Chloroform :metanol = 100:0 →20:80, NH silica, n-hexan:etyl axetat = 70:30 →30:70) để thu được hợp chất (I-143) (hiệu suất 6,0mg, 19%) và hợp chất (I-144) (hiệu suất 0,9mg, 3%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 145

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-145)

Dung dịch chứa hợp chất (I-79) (30,0mg, 0,0837mmol) trong DMF (0,55ml) lần lượt được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, 60% natri hydrua (4,4mg, 0,092mmol) và metyl iodua (5,8 μL, 0,092mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 14 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-145) (hiệu suất 20,8mg, 67%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 146

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)-N-

metyletanamin (I-146)

Hợp chất (I-80) (500mg, 1,02mmol) được hòa tan trong DMF (3,3ml), DIPEA (3,6ml, 20mmol), xesi cacbonat (1,65g, 5,10mmol) và metylamin hydroclorua (344mg, 5,10mmol) lần lượt được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-146) (hiệu suất 260mg, 69%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 147

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)-N,N-dimetyletanamin (I-147)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-147) (hiệu suất 31,1mg, 79%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-80) (50,0mg, 0,102mmol) và dimetylamin hydroclorua (63,0mg, 1,02mmol).

Ví dụ 148

Điều chế 4-[2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etyl]morpholin (I-148)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-148) (hiệu suất 31,1mg, 79%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-80) (50,0mg, 0,102mmol) và morpholin (44 µL, 0,51mmol).

Ví dụ 149

Điều chế N-etyl-2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)-N-metyletanamin (I-149)

Hợp chất (I-80) (68,6mg, 0,102mmol) được hòa tan trong DMF (420 µL), pyridin (17 µL, 0,21mmol) và metyletylamin (13 µL, 0,15mmol) lần lượt được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-149) (hiệu suất 1,2mg, 2%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 150

Điều chế N-[2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etyl]-N,O-dimetylhydroxylamin (I-150)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-150) (hiệu suất 41,0mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-80) (50,0mg, 0,102mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (49,7mg, 0,510mmol).

Ví dụ 151

Điều chế N-[2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etyl]-N-metylaxetamit (I-151)

Hợp chất (I-146) (30,0mg, 0,0808mmol) được hòa tan trong DCM (400 µL), DIPEA (42 µL, 0,24mmol) và axetyl clorua (7,5 µL, 0,11mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Chất chiết được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-151) (hiệu suất 32,7mg, 98%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 152

Điều chế metyl [2,2-diflo-2-(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etyl](metyl)carbamat (I-152)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-151), hợp chất (I-152) (hiệu suất 26,7mg, 74%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-146) (30,0mg, 0,0808mmol) và metyl Chloroformat (8,1 µL, 0,11mmol).

Ví dụ 153

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-153)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-153) (hiệu suất 18,2mg, 70%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-80) (30,0mg, 0,0612mmol) và 4-metyl-1H-pyrazol (50,2mg, 0,612mmol).

Ví dụ 154

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etanol (I-154)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-154) (hiệu suất 272mg, 92%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-10) (260mg, 0,785mmol) và 4-flo-axit 2-metoxyphenylboronic (V-12) (160mg, 0,942mmol).

Ví dụ 155

Điều chế 2-{[6-(2-etoxy-1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin

(I-155)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-155) (hiệu suất 26,2mg, 81%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-154) (30,0mg, 0,080mmol) và etyl bromua (7,1 µL, 0,096mmol).

Ví dụ tham chiếu 156

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etyl triflometansulfonat (I-156)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-80), hợp chất (I-156) (hiệu suất 410mg, 65%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (I-154) (682mg, 1,81mmol) và triflometansulfonic anhydrua (610 µL, 3,6mmol).

Ví dụ 157

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-157)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-157) (hiệu suất 9,3mg, 36%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-156) (31,1mg, 0,0612mmol) và 1H-pyrazol (41,6mg, 0,612mmol).

Ví dụ 158

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-158)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-158) (hiệu suất 16,7mg, 64%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-156) (31,1mg, 0,0612mmol) và 1H-imidazol (41,6mg, 0,612mmol).

Ví dụ 159

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(2-metoxyetoxy)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-159)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-159) (hiệu suất 15,0mg, 45%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-154) (30,0mg, 0,080mmol) và 1-brom-2-metoxyetan (9,0µl, 0,096mmol).

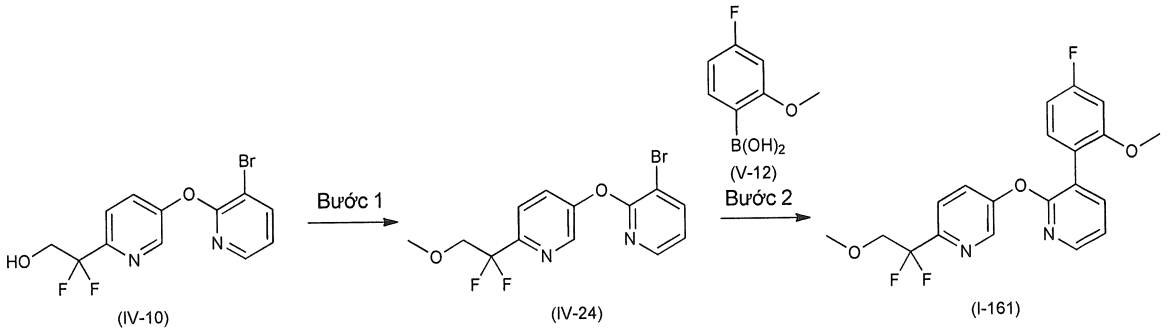
Ví dụ 160

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(2-propyn-1-yloxy)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-160)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-160) (hiệu suất 15,9mg, 48%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-79) (30,0mg, 0,0761mmol) và propargyl bromua (6,3µl, 0,092mmol).

Ví dụ 161

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-161)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (IV-24) (hiệu suất 84,5mg, 81%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-10) (100mg, 0,302mmol) và metyl iodua (21 μL, 0,332mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-161) (hiệu suất 25,1mg, 82%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-24) (27,0mg, 0,0782mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (16,0mg, 0,0939mmol).

Ví dụ 162

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(5-flo-2-metoxyphenyl) pyridin (I-162)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-162) (hiệu suất 19,5mg, 64%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-24) (27,0mg, 0,0782mmol) và axit 5-flo-2-metoxyphenylboronic (V-11) (16,0mg, 0,0939mmol).

Ví dụ 163

Điều chế 3-(5-clo-2-metoxyphenyl)-2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy} pyridin (I-163)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-163) (hiệu suất 31,4mg, 89%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-24) (30,0mg, 0,0869mmol) và axit 5-clo-2-metoxyphenylboronic (V-23) (21,1mg, 0,113mmol).

Ví dụ 164

Điều chế 2-(5-{[3-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)-2,2-difloetanol (I-164)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-164) (hiệu suất 246mg, 86%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-10) (400mg, 1,21mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (204mg, 1,07mmol).

Ví dụ 165

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl) pyridin (I-165)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-165) (hiệu suất 36,4mg, 92%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-164) (38,0mg, 0,0964mmol) và metyl iodua (7,8 µL, 0,13mmol).

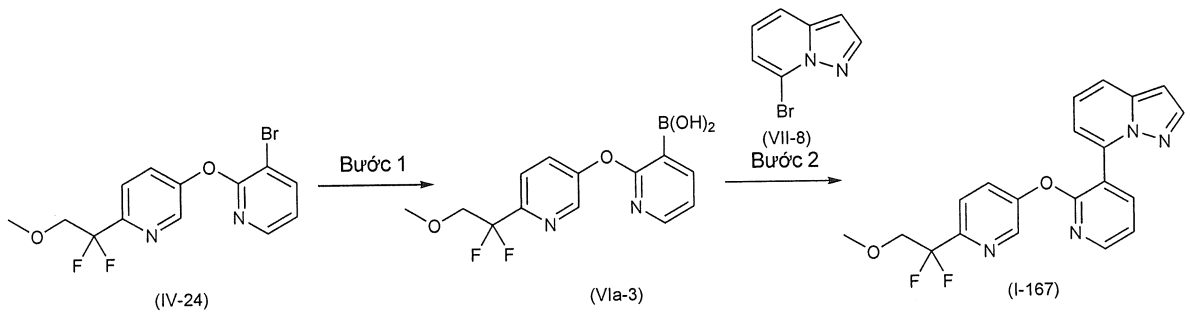
Ví dụ 166

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)pyridin (I-166)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-166) (hiệu suất 19,4mg, 65%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-24) (27,0mg, 0,0782mmol) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic (V-35) (15,4mg, 0,0939mmol).

Ví dụ 167

Điều chế 7-(2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-167)



Bước 1

Hợp chất (IV-24) (150mg, 0,435mmol) được hòa tan trong THF (2,2ml), iPrMgBr•LiCl (1,3mol/l dung dịch THF, 400 µl, 0,522mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó, trong khi làm lạnh bằng nước đá, triisopropyl borat

(300µl, 1,30mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, 1mol/l axit clohydric (5ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VIa-3) (hiệu suất 48,3mg, 36%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-167) (hiệu suất 31,1mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 7-brompyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-8) (30,3mg, 0,145mmol) và hợp chất (VIa-3) (30,0mg, 0,0968mmol).

Ví dụ 168

Điều chế 5-(2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinoxalin (I-168)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-168) (hiệu suất 20,3mg, 67%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 5-bromquinoxalin (VII-2) (24,3mg, 0,115mmol) và hợp chất (VIa-3) (24,0mg, 0,0774mmol).

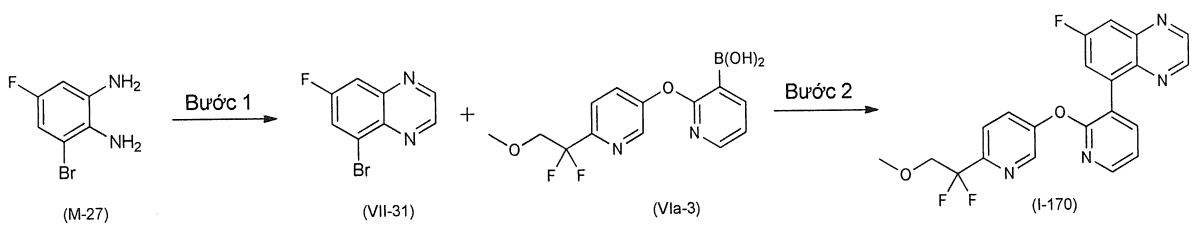
Ví dụ 169

Điều chế 8-(2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)quinolin (I-169)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-169) (hiệu suất 20,3mg, 59%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-24) (30,0mg, 0,0869mmol) và axit 8-quinolinboronic (V-34) (19,6mg, 0,113mmol).

Ví dụ 170

Điều chế 5-(2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-7-floquinoxalin (I-170)



Bước 1

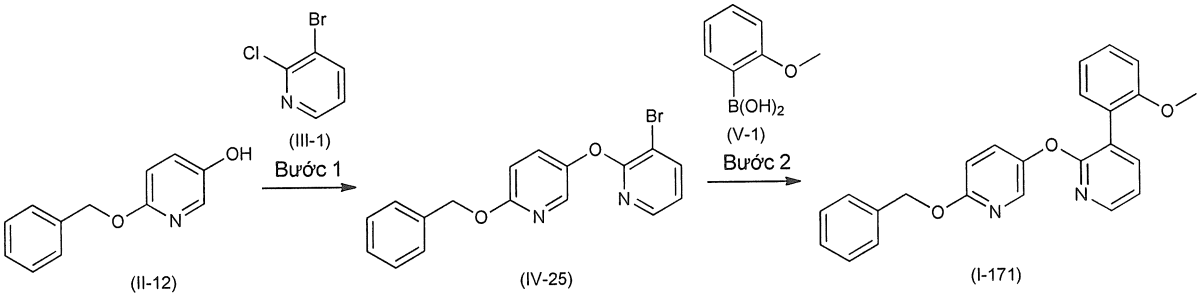
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VII-27), hợp chất (VII-31) (hiệu suất 128mg, 39%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 3-brom-5-flobenzen-1,2-diamin (M-27) (300mg, 1,46mmol) và glyoxal (1,3ml, 11mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-170) (hiệu suất 11,4mg, 29%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-31) (32,9mg, 0,145mmol) và hợp chất (VIa-3) (30,0mg, 0,0968mmol).

Ví dụ 171

Điều chế 2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-171)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-25) (hiệu suất 1,23g, 69%) thu được từ hợp chất (III-1) (956mg, 4,97mmol) và 6-(benzyloxy)pyridin-3-ol (II-12) (1,00g, 4,97mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-171) (hiệu suất 750mg, 93%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-25) (751mg, 2,10mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (639mg, 4,20mmol).

Ví dụ 172

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-ol (I-172)

Hợp chất (I-171) (300mg, 0,780mmol) được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp etanol (5,0ml)/etyl axetat (5,0ml)/THF (5,0ml), 20% paladi hydroxit/cacbon (50,0mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và chất lọc được cô. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-172) (hiệu suất 175mg, 76%).

Ví dụ 173

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-[(6-phenetoxypyridin-3-yl)oxy]pyridin (I-173)

Hợp chất (I-172) (40,0mg, 0,136mmol) được hòa tan trong DMF (2ml), kali cacbonat (75,0mg, 0,780mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Ngoài ra, (2-brometyl)benzen được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-173) (hiệu suất 23,9mg, 44%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 174

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-{[6-(pyridin-3-ylmetoxy)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-174)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-173), hợp chất (I-174) (hiệu suất 5,0mg, 5%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-172) (74,0mg, 0,251mmol) và 3-(brommetyl)pyridin hydrobromua (127mg, 0,503mmol).

Ví dụ 175

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-{[6-(phenoxymetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin (I-175)

Hợp chất (I-70) (30,0mg, 0,097mmol) được hòa tan trong THF (0,5ml), TEA (50µl, 0,36mmol) và metansulfonyl clorua (10 µL, 0,10mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút (hỗn hợp phản ứng 1). Phenol (30,0mg, 0,319mmol) được hòa tan trong THF (0,5ml), natri hydrua (16,0mg, 0,333mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút (hỗn hợp phản ứng 2). Hỗn hợp phản ứng 2 được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng 1, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-175) (hiệu suất 6,0mg, 16%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Ví dụ 176

Điều chế 2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-176)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-176) (hiệu suất 685mg, 80%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-25) (795mg, 2,23mmol) và hợp chất (V-26) (443mg, 2,89mmol).

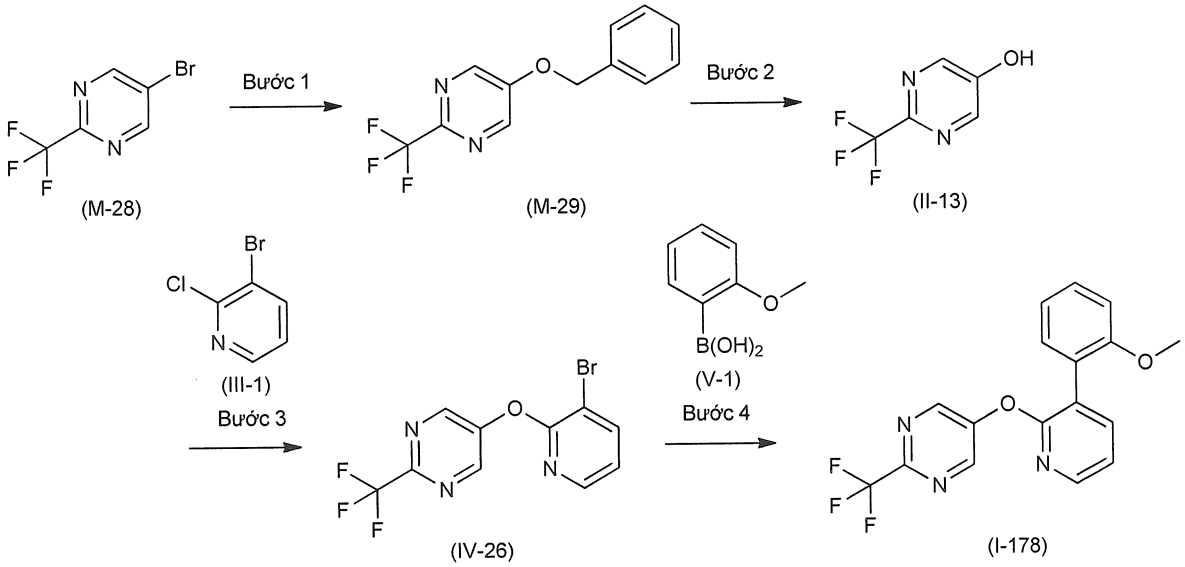
Ví dụ 177

Điều chế 2-{[6-(benzyloxy)pyridin-3-yl]oxy}-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-177)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-177) (hiệu suất 230mg, 47%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-25) (455mg, 1,27mmol) và hợp chất (V-28) (253mg, 1,66mmol).

Ví dụ 178

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-(triflometyl)pyrimidin (I-178)



Bước 1

Dung dịch chứa 5-brom-2-triflometylpyrimidin (M-28) (1,00g, 4,41mmol) trong rượu benzyl (4,58ml, 44,1mmol) được bổ sung xesi cacbonat (2,87g, 8,81mmol), 1,10-phenanthrolin (159mg, 0,881mmol) và đồng(I) iodua (84,0mg, 0,441mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, pha loãng với etyl axetat, và lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →80:20) để thu được hợp chất (M-29) (hiệu suất 863mg, 77%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất (M-29) (859mg, 3,38mmol) trong etanol (10,0ml) được bổ sung 10% paladi/cacbon (172mg), và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp được pha loãng với etanol, và lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-13) (hiệu suất 510mg, 92%) ở dạng chất rắn mầu xám mờ.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất (II-13) (400mg, 2,44mmol) và hợp chất (III-1) (469mg, 2,44mmol) trong DMSO (5,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (1,19g, 3,66mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →85:15) để thu được hợp chất (IV-26) (hiệu suất 163mg, 21%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-178) (hiệu suất 23,0mg, 71%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-26) (30,0mg, 0,0937mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (18,5mg, 0,122mmol).

Ví dụ 179

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-(triflometyl)pyrimidin (I-179)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-179) (hiệu suất 28,5mg, 83%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-26) (30,0mg, 0,0937mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (20,7mg, 0,122mmol).

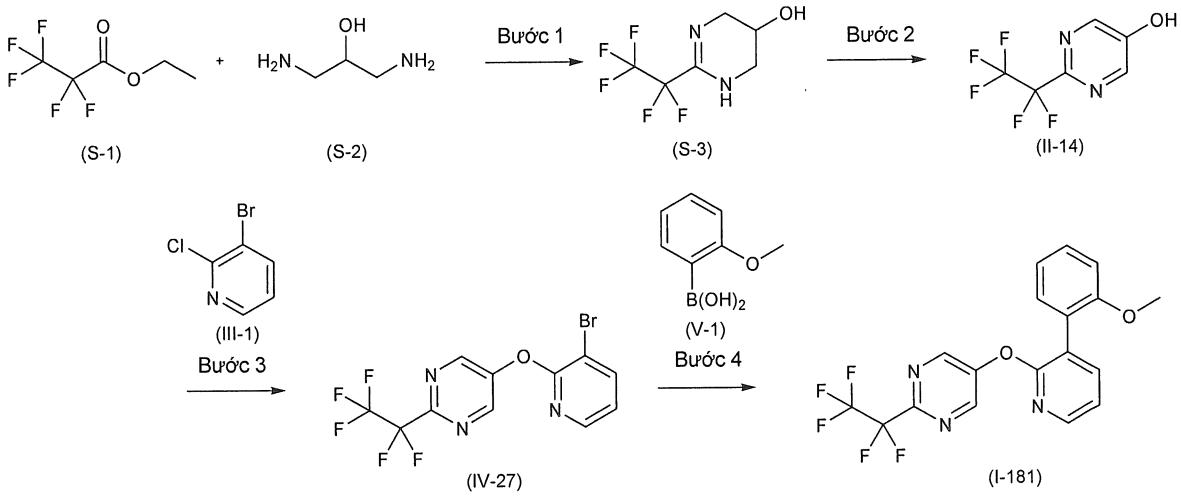
Ví dụ 180

Điều chế 5-clo-2-metoxy-2'-{[2-(triflometyl)pyrimidin-5-yl]oxy}-3,3'-bipyridin (I-180)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-180) (hiệu suất 21,6mg, 60%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-26) (30,0mg, 0,0937mmol) và axit 5-clo-2-metoxypyridin-3-boronic (V-31) (19,3mg, 0,103mmol).

Ví dụ 181

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-(pentafloetyl)pyrimidin (I-181)



Bước 1

Dung dịch chứa etyl 2,2,3,3,3-pentaflopropanoat (S-1) (7,69g, 40,0mmol) trong p-xylen (30ml) được bổ sung 1,3-diaminopropan-2-ol (S-2) (3,61g, 40,0mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 160°C trong 4 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (S-3) (hiệu suất 10,1g) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất (S-3) (8,72g, 29,8mmol) trong nitrobenzen (40ml) được gia nhiệt đến 90°C, bổ sung từ từ dung dịch metanol chứa 28% natri metoxit (31,8ml, 160mmol) vào đó, và hỗn hợp được khuấy trong khi làm bay hơi metanol trong 3 giờ. Sau đó, hỗn hợp được khuấy thêm ở 120°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp nước được rửa bằng etyl axetat, và được điều chỉnh đến pH 4 bằng 6mol/l axit clohydric. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →30:70) để thu được hợp chất (II-14) [hiệu suất 1,19g, 14% (2 bước)] ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất (II-14) (1,00g, 4,67mmol) và hợp chất (III-1) (899mg, 4,67mmol) trong DMSO (10ml) được bổ sung xesi cacbonat (2,28g, 7,01mmol) và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 21 giờ. Sau đó, hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 9 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →85:15) để thu được hợp chất (IV-

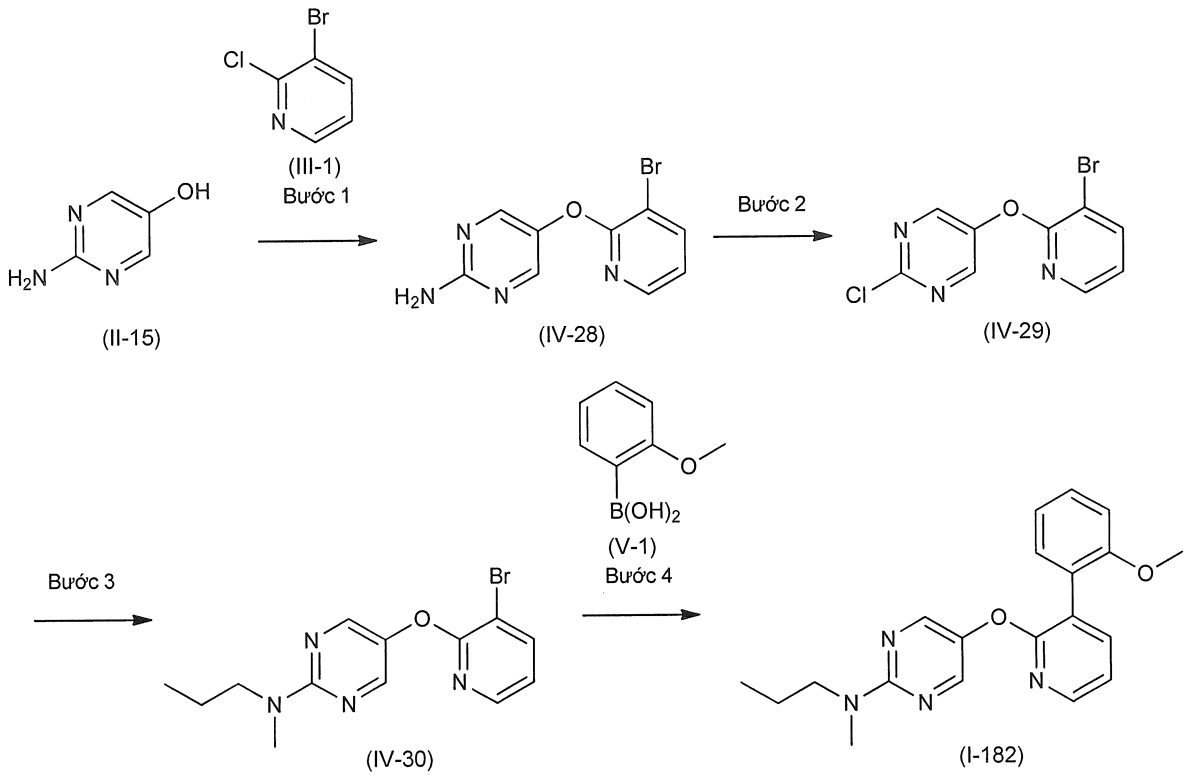
27) (hiệu suất 163mg, 21%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-181) (hiệu suất 29,4mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-27) (30,0mg, 0,0811mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (16,0mg, 0,105mmol).

Ví dụ 182

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metyl-N-propylpyrimidin-2-amin (I-182)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-28) (hiệu suất 1,23g, 46%) thu được từ hợp chất (III-1) (2,32g, 12,1mmol) và 2-aminopyrimidin-5-ol (II-15) (1,12g, 10,1mmol).

Bước 2

Hợp chất (IV-28) (1,50g, 5,62mmol) được hòa tan trong DCM (5,0ml), axit clohydric đậm đặc (5,0ml, 58mmol) và kẽm(II) clorua (1,30g, 9,55mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Natri nitrit

(659mg, 9,55mmol) được bổ sung thêm và hỗn hợp được khuấy trong 3 giờ. Bổ sung nước đá để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-29) (hiệu suất 622mg, 39%).

Bước 3

Hợp chất (IV-29) (100mg, 0,349mmol) được hòa tan trong NMP (1ml), N-metylpropan-1-amin (128mg, 1,75mmol) và kali cacbonat (241mg, 1,75mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18 giờ. Bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-30) (hiệu suất 105mg, 93%).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-182) (hiệu suất 28,5mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-30) (26,0mg, 0,0800mmol) và hợp chất (V-1) (18,3mg, 0,121mmol).

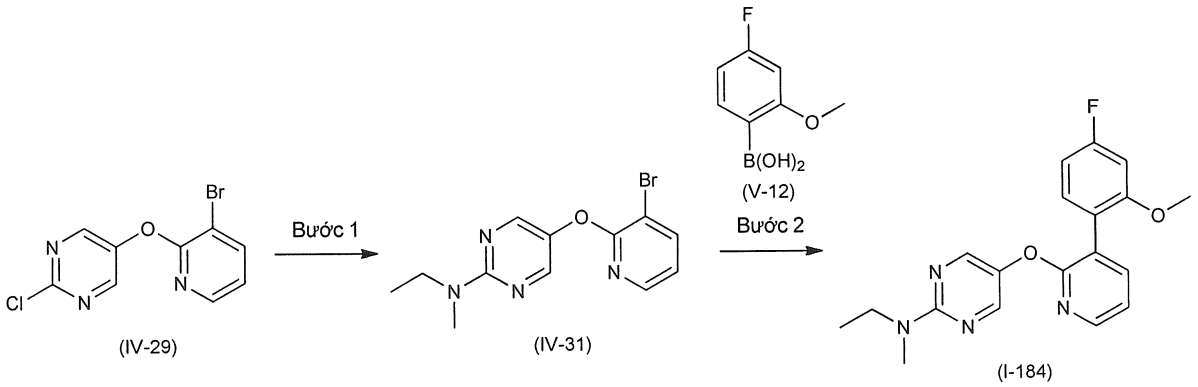
Ví dụ 183

Điều chế 5-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}-N-metyl-N-propylpyrimidin-2-amin (I-183)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-183) (hiệu suất 25,8mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-30) (26,0mg, 0,0800mmol) và hợp chất (V-26) (18,5mg, 0,121mmol).

Ví dụ 184

Điều chế N-etyl-5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metylpyrimidin-2-amin (I-184)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (IV-31) (hiệu suất 69,0mg, 80%) thu được từ hợp chất (IV-29) (80,0mg, 0,279mmol) và N-etylmetylamin (83,0mg, 1,40mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-184) (hiệu suất 20,7mg, 95%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-31) (19,0mg, 0,0615mmol) và hợp chất (V-12) (15,7mg, 0,0922mmol).

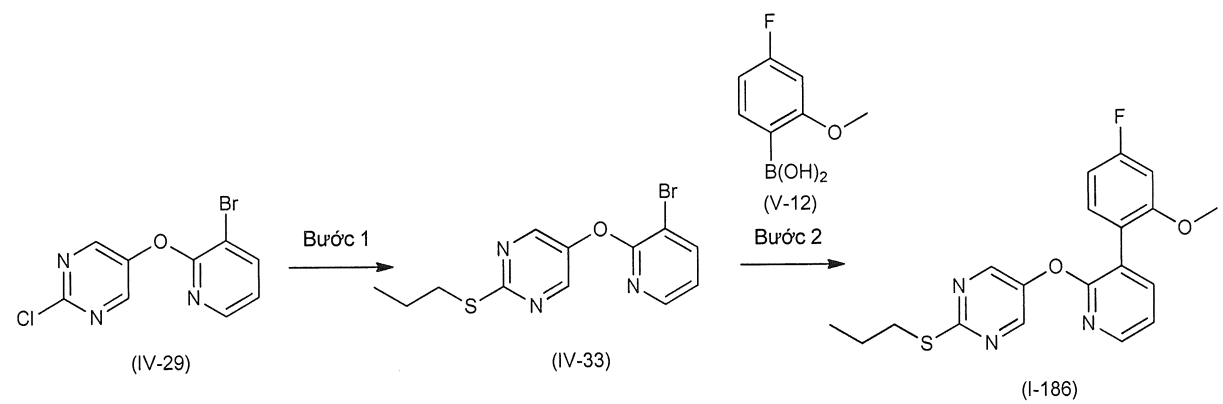
Ví dụ 185

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin (I-185)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (I-185) (hiệu suất 17,6mg, 88%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (I-191) (25,0mg, 0,0591mmol) và dimetylamin (53,3mg, 0,591mmol).

Ví dụ 186

Điều chế 2-(propylthio)-5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin (I-186)



Bước 1

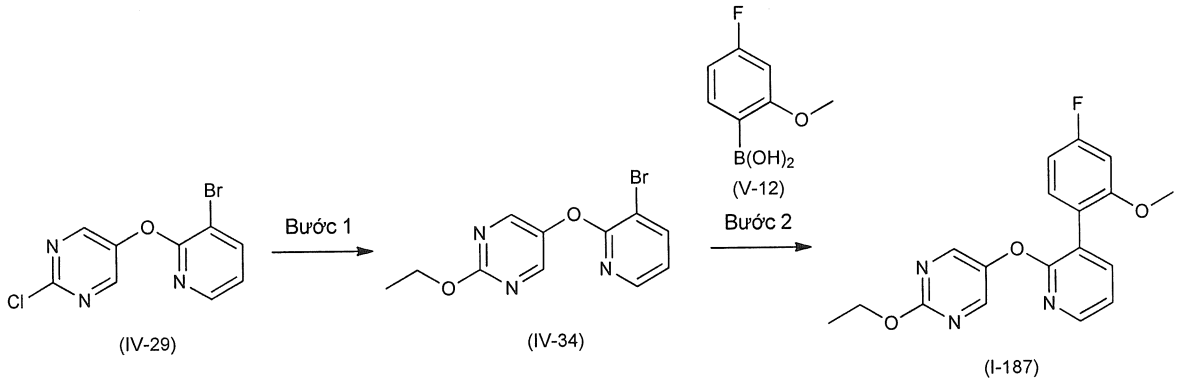
propan-1-thiol (137mg, 1,80mmol) được hòa tan trong THF (1ml), natri hydrua (72,0mg, 1,80mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 phút. Ngoài ra, hợp chất (IV-29) (172mg, 0,600mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-33) (hiệu suất 58,0mg, 30%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-186) (hiệu suất 17,8mg, 63%) thu được từ hợp chất (IV-33) (25,0mg, 0,0766mmol) và hợp chất (V-12) (19,5mg, 0,115mmol).

Ví dụ 187

Điều chế 2-etoxy-5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin (I-187)



Bước 1

Hợp chất (IV-29) (100mg, 0,349mmol) được hòa tan trong THF (1,0ml), 50% natri hydrua (16,8mg, 0,419mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. Ngoài ra, etanol (24,4µl, 0,419mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 4 giờ. Bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-34) (hiệu suất 48,0mg, 46%).

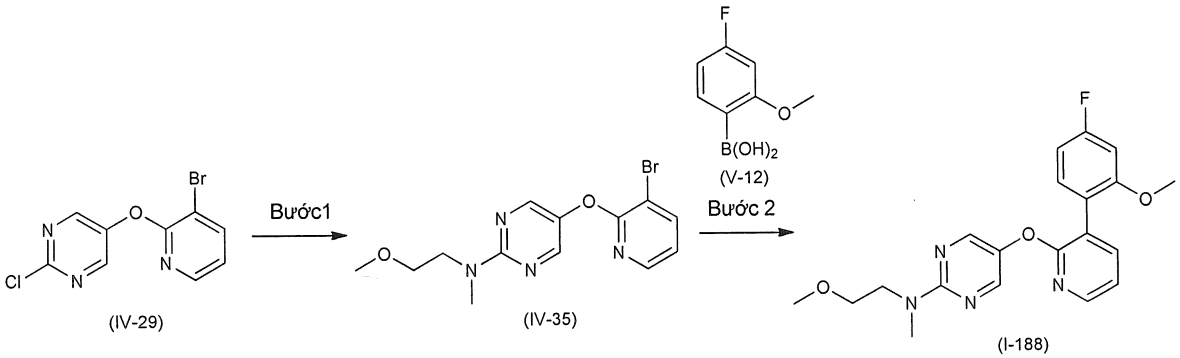
Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1),

hợp chất (I-187) (hiệu suất 18,7mg, 95%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-34) (17,0mg, 0,0570mmol) và hợp chất (V-12) (14,6mg, 0,0861mmol).

Ví dụ 188

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-(2-metoxyetyl)-N-metylpyrimidin-2-amin (I-188)



Bước 1

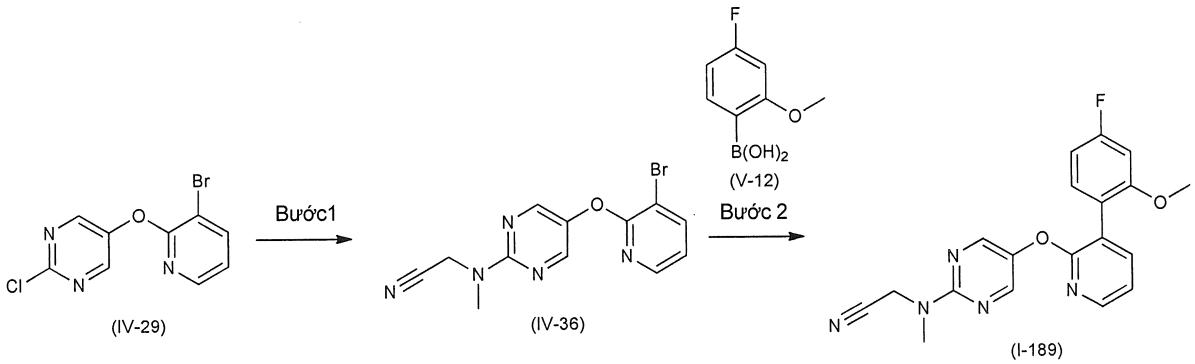
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (IV-35) (hiệu suất 122mg, định lượng) thu được từ hợp chất (IV-29) (100mg, 0,349mmol) và 2-metoxy-N-metyletanamin (200µl, 1,85mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-188) (hiệu suất 25,2mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-35) (20,0mg, 0,0590mmol) và hợp chất (V-12) (15,0mg, 0,0884mmol).

Ví dụ 189

Điều chế 2-[(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)(metyl) amino]axetonitril (I-189)



Bước 1

Hợp chất (IV-29) (100mg, 0,349mmol) được hòa tan trong DMA (1,0ml), N,N-diisopropyletylamin (0,2ml, 1,15mmol) được bổ sung vào, 2-(metylamino)axetonitril (200mg, 2,96mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-36) (hiệu suất 73,0mg, 65%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-189) (hiệu suất 18,1mg, 79%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-36) (20,0mg, 0,0625mmol) và hợp chất (V-12) (16,5mg, 0,0938mmol).

Ví dụ tham chiếu 190

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-amin (I-190)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-190) (hiệu suất 2,40g, 82%) thu được từ hợp chất (IV-28) (2,50g, 9,36mmol) và hợp chất (V-12) (2,39g, 14,0mmol).

Ví dụ 191

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-iodopyrimidin (I-191)

Hợp chất (I-190) (3,50g, 11,2mmol) được hòa tan trong THF (9,6ml), isoamyl nitrit (0,39ml, 2,90mmol), diiodometan (0,78ml, 9,65mmol) và đồng iodua (92,0mg, 0,483mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, lọc qua Celite, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng amino sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →60:40) để thu được hợp chất (I-191) (hiệu suất 3,00g, 63%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

Ví dụ 192

Điều chế metyl 2-[(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)(metyl)amino]axetat (I-192)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (I-192) (hiệu suất 22,0mg, 47%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-191) (50mg, 0,118mmol) và sarcosin metyl este (82,0mg, 0,590mmol).

Ví dụ 193

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metyl-N-(oxazol-4-ylmetyl)pyrimidin-2-amin (I-193)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (I-193) (hiệu suất 24,6mg, 85%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-191) (30,0mg, 0,071mmol) và N-metyl-1-(oxazol-4-yl)metanamin (30,0mg, 0,268mmol).

Ví dụ 194

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metyl-N-(thiazol-2-ylmetyl)pyrimidin-2-amin (I-194)

Hợp chất (I-191) (30,0mg, 0,071mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,6ml)/DMA (0,6ml) dung dịch hỗn hợp, N-metyl-1-(thiazol-2-yl)metanamin (20,0mg, 0,156mmol) và DIPEA (50 µl, 0,29mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-194) (hiệu suất 3,3mg, 11%) ở dạng chất dầu không mầu.

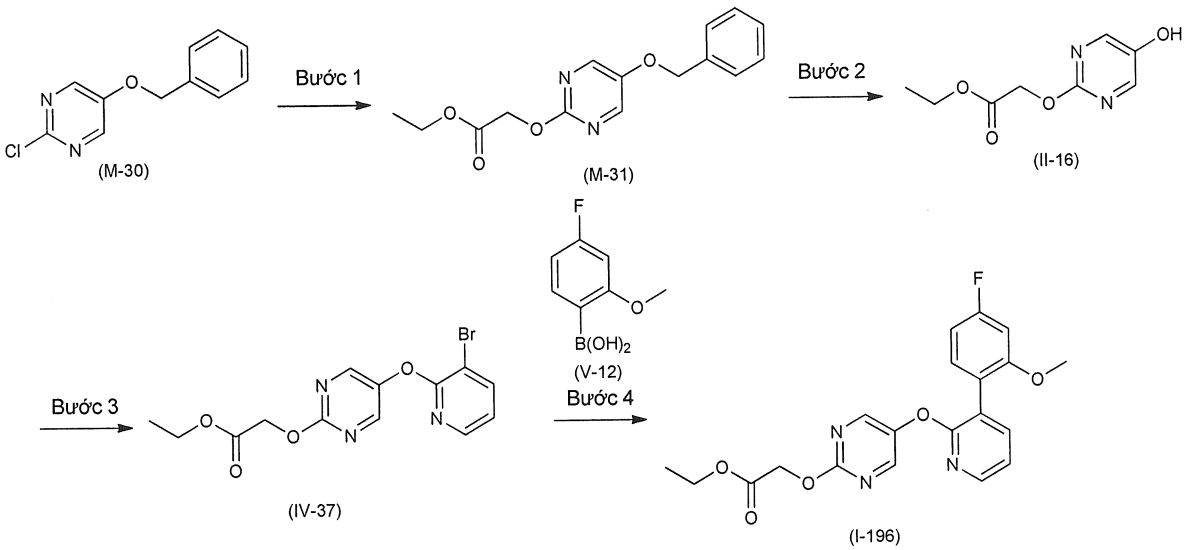
Ví dụ 195

Điều chế etyl 3-(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)propionat (I-195)

Hợp chất (I-191) (300mg, 0,709mmol) được hòa tan trong dung dịch THF (0,5mol/l, 12ml, 6,0mmol) 3-etoxy-3-oxopropylkẽm bromua, tetrakis(triphenylphosphin) paladi (82,0mg, 0,071mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được trung hòa bằng axit clohydric, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-195) (hiệu suất 200mg, 71%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Ví dụ 196

Điều chế etyl 2-[(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)oxy] axetat (I-196)



Bước 1

Natri hydrua (400mg, 8,33mmol) được tạo huyền phù trong toluen (10ml), etyl 2-hydroxyaxetat (0,70ml, 7,40mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung (M-30) (1,00g, 4,53mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, dung dịch amoni clorua bão hòa được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-31) (hiệu suất 650mg, 50%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Hợp chất (M-31) (650mg, 2,26mmol) được hòa tan trong etanol (10ml), 10% Pd/C (300mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro (3 atm) for 16 giờ. Sau khi lọc hỗn hợp phản ứng qua Celite, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-16) (440mg, hiệu suất 98%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-37) (hiệu suất 180mg, 23%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (450mg, 2,34mmol) và hợp chất (II-16) (440mg, 2,22mmol).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-196) (hiệu suất 23,6mg, 70%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-37) (30,0mg, 0,0847mmol) và hợp chất (V-12) (20,0mg, 0,118mmol).

Ví dụ tham chiếu 197

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-[(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etynyl]pyrimidin (I-197)

Hợp chất (I-191) (100mg, 0,236mmol) được hòa tan trong THF (5,0ml), 1-metyl-4-etynylpyrazol (75,2mg, 0,709mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (16,6mg, 0,0236mmol), đồng iodua (9,0mg, 0,047mmol) và TEA (66 µl, 0,47mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-197) (hiệu suất 26,1mg, 28%) ở dạng chất rắn mầu vàng.

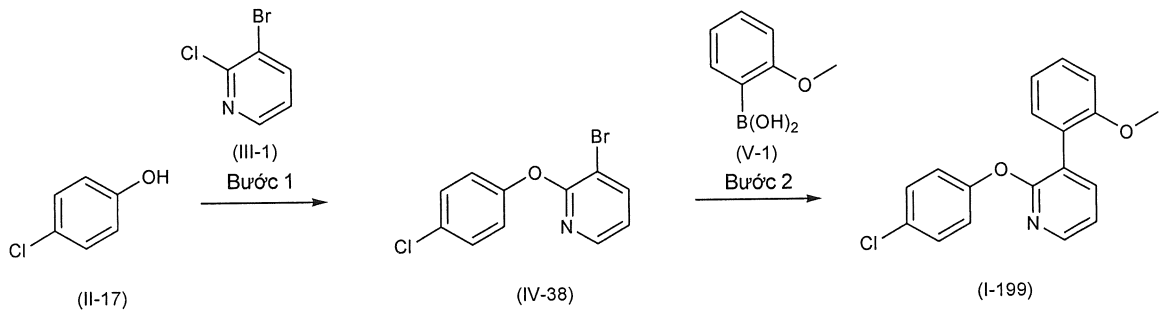
Ví dụ 198

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-[2-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]pyrimidin (I-198)

Hợp chất (I-197) (15,0mg, 0,0374mmol) được hòa tan trong etanol (2,0ml), 10% Pd/C (5,0mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro (3 atm) trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-198) (hiệu suất 6,5mg, 43%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 199

Điều chế 2-(4-clophenoxy)-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-199)



Bước 1

Hợp chất (III-1) (647mg, 3,36mmol) và 4-clophenol (II-17) (431mg, 3,36mmol) được hòa tan trong DMF (10ml), kali cacbonat (557mg, 4,03mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 29 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp

suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 100:0 →85:15) để thu được hợp chất (IV-38) (hiệu suất 107mg, 11%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,91 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,08-7,14 (2H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,94 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 8,06 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).

ESI-MS m/z: 284, 286, 288 $[M+H]^+$.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-199) (hiệu suất 47,3mg, 86%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-38) (50,0mg, 0,176mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (34,7mg, 0,228mmol).

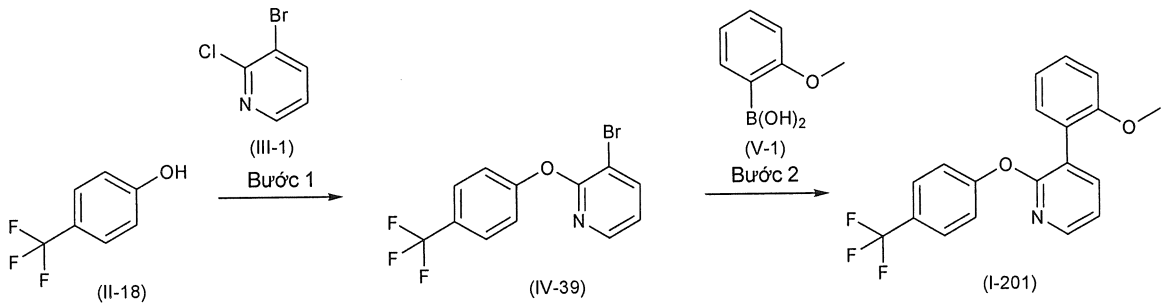
Ví dụ 200

Điều chế 2-(4-clophenoxy)-3-(3-metoxyphenyl)pyridin (I-200)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-200) (hiệu suất 49,5mg, 90%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-38) (50,0mg, 0,176mmol) và axit 3-metoxyphenylboronic (V-2) (34,7mg, 0,228mmol).

Ví dụ 201

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin (I-201)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-39) (hiệu suất 6,8g, 35%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 4-triflometylphenol (II-18) (10,0g, 61,7mmol) và hợp chất (III-1) (14,3g, 74,0mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-201) (hiệu suất 19,9mg, 61%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp

chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (17,2mg, 0,113mmol).

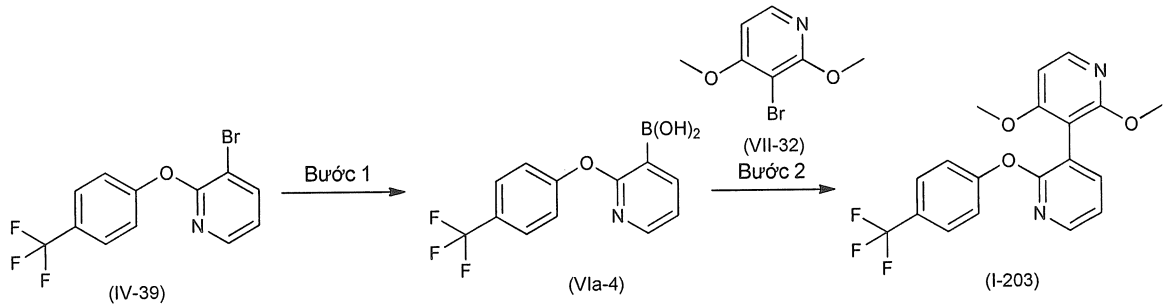
Ví dụ 202

Điều chế 2-metoxy-2'-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-202)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-202) (hiệu suất 21,1mg, 65%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (17,3mg, 0,113mmol).

Ví dụ 203

Điều chế 2,4-dimetoxy-2'-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-203)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (IV-39) (1,50g, 4,72mmol) trong THF (9,4ml) được bổ sung 1,3mol/l dung dịch iPrMgBr•LiCl THF (7,3ml, 9,4mmol) và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Sau đó, trong khi làm lạnh bằng nước đá, triisopropyl borat (3,3ml, 14mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Sau đó, 1mol/l axit clohydric (20ml) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VIa-4) (hiệu suất 1,20g, 90%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-203) (hiệu suất 34,3mg, 86%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-4) (30,0mg, 0,105mmol) và 3-brom-2,4-dimetoxypyridin (VII-32) (27,7mg, 0,127mmol).

Ví dụ 204

Điều chế 3'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,4'-bipyridin (I-204)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-204) (hiệu suất 31,3mg, 48%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (50,5mg, 0,159mmol) và axit 3-metoxypyridin-4-boronic (V-27) (29,1mg, 0,190mmol).

Ví dụ 205

Điều chế 3'-metyl-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,4'-bipyridin (I-205)

4-brom-3-metylpyridin hydrobromua (24,6mg, 0,118mmol) được bổ sung 1,0mol/l dung dịch natri hydroxit nước, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được 4-brom-3-metylpyridin (VII-33) ở dạng chất dầu không mầu.

Chất cặn được hòa tan trong n-butanol (0,6ml), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (4,2mg, 0,0059mmol), xesi cacbonat (76,8mg, 0,236mmol) và hợp chất (VIa-4) (50,0mg, 0,079mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-205) (hiệu suất 30,2mg, 78%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 206

Điều chế 4'-metyl-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-206)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-206) (hiệu suất 24,0mg, 77%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (19,5mg, 0,139mmol).

Ví dụ 207

Điều chế 4'-clo-5'-flo-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-207)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-207) (hiệu suất 259mg, 74%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-4) (296mg, 1,05mmol) và hợp chất (VII-17) (200mg, 0,950mmol).

Ví dụ 208

Điều chế 5'-flo-4'-metyl-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-208)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-53),

hợp chất (I-208) (hiệu suất 31,5mg, 67%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-207) (50,0mg, 0,136mmol) và axit metylboronic (48,7mg, 0,814mmol).

Ví dụ 209

Điều chế 5-flo-2-metoxy-2'-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-209)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-209) (hiệu suất 13,4mg, 39%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và axit 5-flo-2-metoxypyridin-3-boronic (V-32) (19,4mg, 0,113mmol).

Ví dụ 210

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-210)

Hợp chất (IV-39) (2,50g, 7,86mmol), hợp chất (V-28) (1,44g, 9,43mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (278mg, 0,393mmol) và TEA (1,3ml, 9,43mmol) được hòa tan trong n-butanol (15ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-210) (hiệu suất 1,42g, 52%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

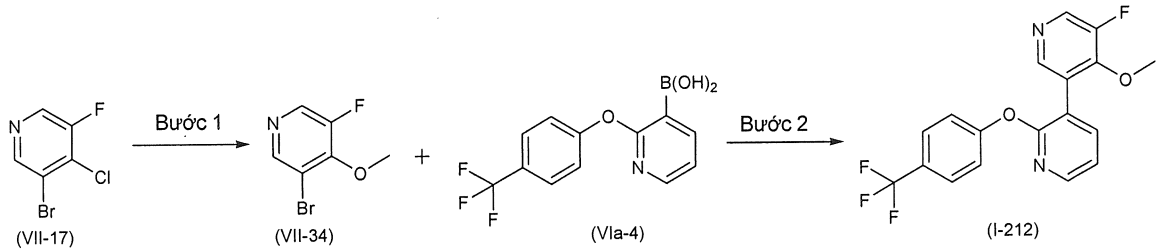
Ví dụ 211

Điều chế 5'-clo-4'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-211)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-211) (hiệu suất 31,3mg, 48%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-4) (52,9mg, 0,187mmol) và hợp chất (VII-20) (37,8mg, 0,170mmol).

Ví dụ 212

Điều chế 5'-flo-4'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-212)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VII-20), hợp chất (VII-34) (hiệu suất 93,0mg, 32%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ

hợp chất (VII-17) (300mg, 1,43mmol) và natri metoxit (28% dung dịch metanol, 0,520ml, 2,14mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-212) (hiệu suất 18,7mg, 24%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (VIa-4) (74,2mg, 0,262mmol) và hợp chất (VII-34) (45,0mg, 0,218mmol).

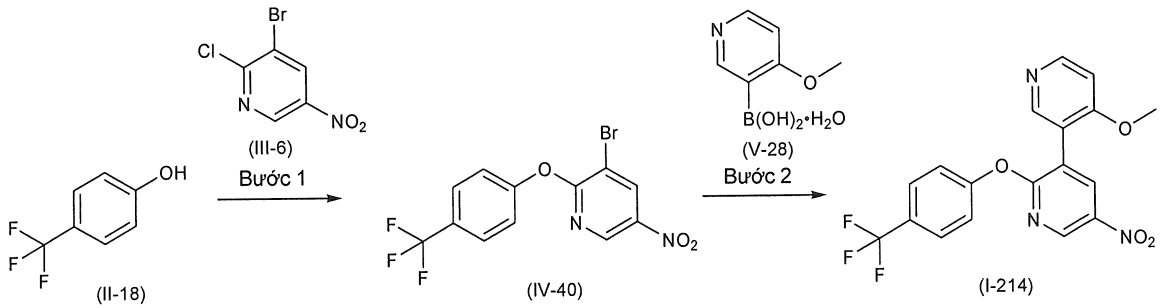
Ví dụ 213

Điều chế 6-metoxy-2'-[4-(triflometyl)phenoxy]-2,3'-bipyridin (I-213)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-213) (hiệu suất 17,5mg, 54%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và axit 6-metoxypyridin-2-boronic (V-46) (21,3mg, 0,139mmol).

Ví dụ tham chiếu 214

Điều chế 4'-metoxy-5-nitro-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-214)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-40) (hiệu suất 770mg, 50%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (III-6) (1,00g, 4,21mmol) và hợp chất (II-18) (819mg, 5,05mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (I-214) (hiệu suất 208mg, 48%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-40) (400mg, 1,10mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (219mg, 1,43mmol).

Ví dụ tham chiếu 215

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin-5-amin (I-215)

Hợp chất (I-214) (189mg, 0,483mmol) được hòa tan trong metanol (1,6ml) và

etyl axetat (0,8ml), tin clorua dihydrat (436mg, 1,93mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, pha loãng với etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dưới áp suất giảm, dung môi được cho bay hơi, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 60:40 →10:90) để thu được hợp chất (I-215) (hiệu suất 163mg, 93%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

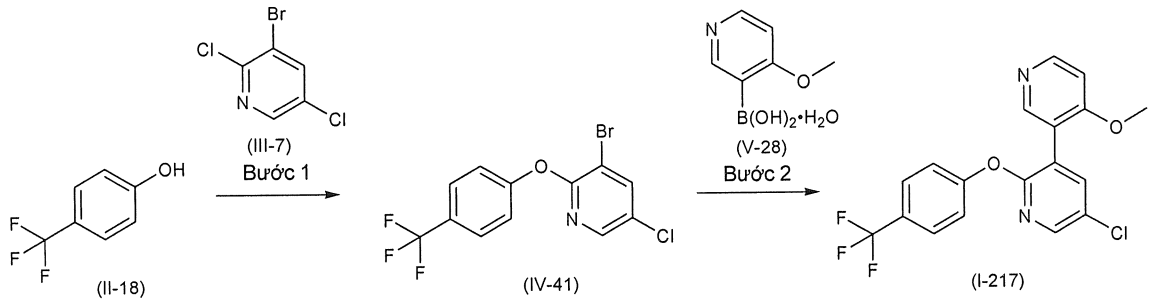
Ví dụ 216

Điều chế 5-flo-4'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-216)

Hợp chất (I-215) (140mg, 0,387mmol) được bổ sung dung dịch HBF_4 nước (1,6ml, 0,387mmol), natri nitrit (29,4mg, 0,426mmol) được hòa tan trong nước (1,0ml) được bổ sung ở 0°C, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ. Chất kết tủa thu được bằng cách lọc, rửa bằng nước và n-hexan, và sấy khô ở nhiệt độ trong phòng dưới áp suất giảm để thu được chất rắn mầu nâu. Chất rắn này được bổ sung toluen (3,3ml), và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được cô, pha loãng với etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dưới áp suất giảm, dung môi được cho bay hơi, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (silica gel: n-hexan:etyl axetat rửa giải = 70:30 →40:60) để thu được hợp chất (I-216) (hiệu suất 35,0mg, 25%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Ví dụ 217

Điều chế 5-clo-4'-metoxy-2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-217)



Bước 1

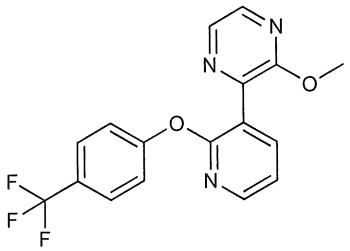
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-41) (hiệu suất 543mg, 47%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-7) (500mg, 2,20mmol) và hợp chất (II-18) (429mg, 2,64mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (I-217) (hiệu suất 26,0mg, 23%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-41) (100mg, 0,284mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (65,1mg, 0,425mmol).

Ví dụ 218

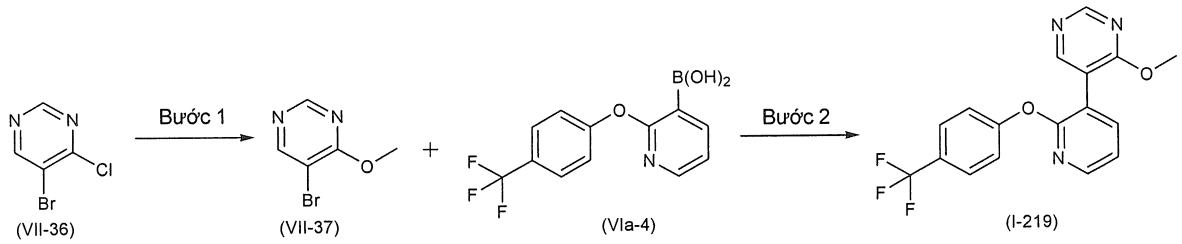
Điều chế 2-metoxy-3-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrazin (I-218)



Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-218) (hiệu suất 11,2mg, 30%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-4) (30,0mg, 0,105mmol) và 2-brom-3-metoxypyrazin (VII-35) (24,0mg, 0,127mmol).

Ví dụ 219

Điều chế 4-metoxy-5-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrimidin (I-219)



Bước 1

Hợp chất (VII-36) (9,90g, 41,2mmol) được hòa tan trong metanol (140ml), 28% dung dịch natri metoxit metanol (24ml, 120mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VII-37) (hiệu suất 7,72g, 79%) ở dạng chất rắn màu vàng xám.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-219) (hiệu suất 16,0mg, 44%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất

(VIa-4) (30,0mg, 0,105mmol) và hợp chất (VII-37) (29,9mg, 0,127mmol).

Ví dụ 220

Điều chế 3-(5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin (I-220)

Hợp chất (IV-39) (100mg, 0,314mmol), 5-clo-1,3-dimetyl-1H-pyrazol (41,0mg, 0,314mmol), $Pd(OAc)_2$ (1,4mg, 0,0063mmol) và kali axetat (61,7mg, 0,629mmol) được hòa tan trong DMA (1,0ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 160°C trong 45 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-220) (hiệu suất 3,0mg, 3%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 221

Điều chế 3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin (I-221)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-221) (hiệu suất 440mg, 44%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (1,00g, 3,14mmol) và axit 1-metyl-1H-pyrazol-5-boronic (V-48) (475mg, 3,77mmol).

Ví dụ 222

Điều chế 3-(4-clo-1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)-2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin (I-222)

Hợp chất (I-221) (40,0mg, 0,125mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), NCS (20,1mg, 0,150mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 3 giờ. Sau đó, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-222) (hiệu suất 32,0mg, 72%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 223

Điều chế 3-(5-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)-2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin (I-223)

Bước 1

5-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol (343mg, 3,06mmol) được hòa tan trong axetonitril (5,0ml), NIS (757mg, 3,36mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được

cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được 4-iodo-5-metoxy-1-metyl-1H-pyrazol (VII-38) (hiệu suất 225mg, 31%).

Bước 2

Hợp chất (VIa-4) (212mg, 0,890mmol), hợp chất (VII-38) (210mg, 0,742mmol), $(A\text{-}^{ta}Phos)_2PdCl_2$ (26,3mg, 0,037mmol) và xesi cacbonat (484mg, 1,48mmol) được hòa tan trong n-butanol (1,0ml) và nước (0,10ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-223) (hiệu suất 35,0mg, 14%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 224

Điều chế 5-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}quinoxalin (I-224)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-224) (hiệu suất 35,0mg, 27%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-4) (100mg, 0,353mmol) và 5-bromquinoxalin (VII-2) (73,9mg, 0,353mmol).

Ví dụ 225

Điều chế 8-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-1,6-naphtyridin (I-225)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-225) (hiệu suất 15,4mg, 44%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-4) (30,0mg, 0,106mmol) và 8-brom-1,6-naphtyridin (VII-39) (26,9mg, 0,129mmol).

Ví dụ 226

Điều chế 4-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-1,5-naphtyridin (I-226)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-226) (hiệu suất 7,7mg, 20%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-4) (30,3mg, 0,107mmol) và 4-brom-1,5-naphtyridin (VII-40) (26,9mg, 0,129mmol).

Ví dụ 227

Điều chế 8-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrido[3,4-b]pyrazin (I-227)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-227) (hiệu suất 5,6mg, 22%) thu được ở dạng chất rắn mầu vàng từ hợp chất (VIa-4) (30,0mg, 0,106mmol) và 8-brompyrido[3,4-b]pyrazin (VII-27) (27,1mg, 0,129mmol).

Ví dụ 228

Điều chế 7-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-228)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-228) (hiệu suất 6,5mg, 20%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (28,6mg, 0,0899mmol) và axit pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-boronic (V-49) (29,2mg, 0,180mmol).

Ví dụ 229

Điều chế 8-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}imidazo[1,2-a]pyridin (I-229)

Bước 1

2-amino-3-brompyridin (VII-41) (5,00g, 28,9mmol) được hòa tan trong etanol (100ml), natri hydro cacbonat (3,64g, 43,3mmol) và 2-cloaxetaldehyt (7,1ml, 43mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt để hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp để nguội, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 70:30→ 40:60) để thu được 8-bromimidazo[1,2-a]pyridin (VII-42) (hiệu suất 5,71g, định lượng).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-229) (hiệu suất 12,2mg, 17%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-4) (58,2mg, 0,206mmol) và hợp chất (VII-42) (48,6mg, 0,247mmol).

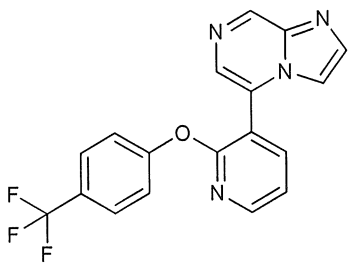
Ví dụ 230

Điều chế 5-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (I-230)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-230) (hiệu suất 2,0mg, 3%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-4) (60,0mg, 0,212mmol) và 5-brom[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (VII-9) (54,6mg, 0,276mmol).

Ví dụ 231

Điều chế 5-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}imidazo[1,2-a]pyrazin (I-231)

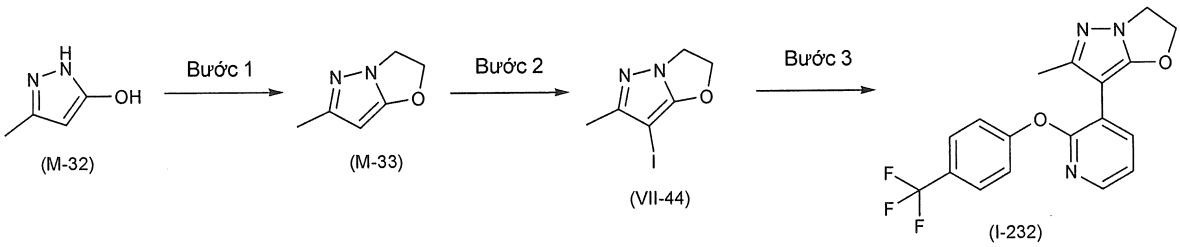


Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1),

hợp chất (I-231) (hiệu suất 11,8mg, 30%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-4) (40,0mg, 0,141mmol) và 5-bromimidazo[1,2-a]pyrazin (VII-43) (28,0mg, 0,141mmol).

Ví dụ 232

Điều chế 6-metyl-7-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-2,3-dihydropyrazolo[5,1-b]oxazol (I-232)



Bước 1

Hợp chất (M-32) (1,00g, 10,2mmol) và kali cacbonat (2,82g, 20,4mmol) được hòa tan trong axetonitril (20ml), TBAB (657mg, 2,04mmol) và 1,2-dibrometan (2,87g, 15,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 14 giờ. Sau đó, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất thô (M-33).

Bước 2

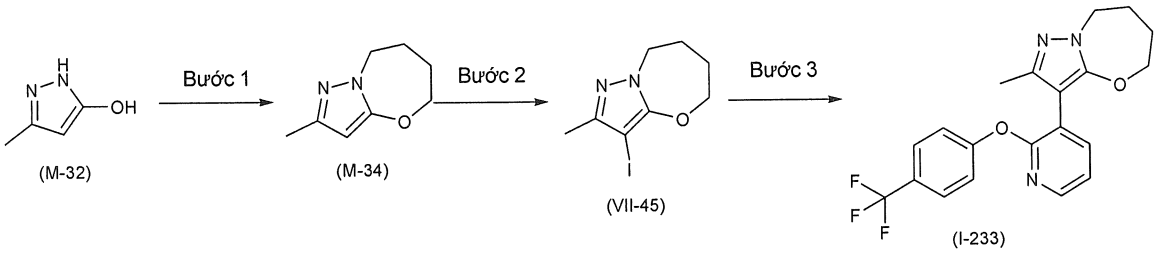
Hợp chất (M-33) được hòa tan trong axetonitril (20ml), NIS (2,29g, 10,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-44) [hiệu suất 332mg, 13% (2 bước)].

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-232) (hiệu suất 12,8mg, 20%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-4) (50,0mg, 0,177mmol) và hợp chất (VII-44) (53,0mg, 0,212mmol).

Ví dụ 233

Điều chế 2-metyl-3-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}-5,6,7,8-tetrahydropyrazolo [5,1-b][1,3]oxazepin (I-233)



Bước 1

Hợp chất (M-32) (1,00g, 10,2mmol) và kali cacbonat (4,23g, 30,6mmol) được hòa tan trong axetonitril (30ml), 1,4-dibrombutan (2,64g, 12,2mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C trong 12 giờ. Sau đó, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-34).

Bước 2

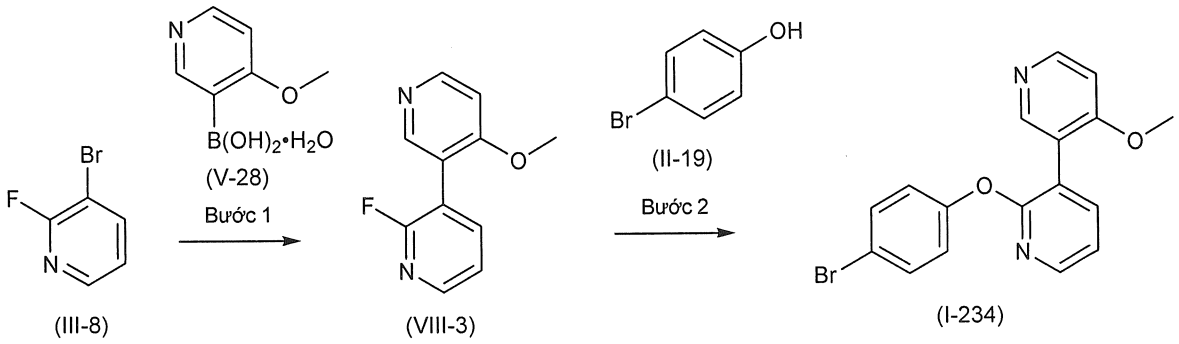
Hợp chất (M-34) được hòa tan trong axetonitril (30ml), NIS (3,22g, 14,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 30 phút. Sau đó, dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (VII-45) [hiệu suất 825mg, 29% (2 bước)].

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-233) (hiệu suất 10,1mg, 14%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-4) (61,1mg, 0,216mmol) và hợp chất (VII-45) (50,0mg, 0,180mmol).

Ví dụ 234

Điều chế 2-(4-bromphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-234)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIII-1), bipyridyl hợp chất (VIII-3) (hiệu suất 1,48g, 50%) thu được từ hợp chất (III-8) (2,55g, 14,5mmol) và hợp chất (V-28) (3,32g, 21,7mmol).

Bước 2

Hợp chất (VIII-3) (25,0mg, 0,122mmol) và 4-bromphenol (II-19) (63,5mg, 0,367mmol) được hòa tan trong NMP (0,50ml), xesi cacbonat (120mg, 0,367mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 180°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, 1mol/l dung dịch natri hydroxit nước được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-234) (hiệu suất 13,2mg, 30%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 235

Điều chế 2-(4-clophenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-235)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-235) (hiệu suất 23,3mg, 43%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-38) (50,0mg, 0,176mmol) và hợp chất (V-28) (32,3mg, 0,211mmol).

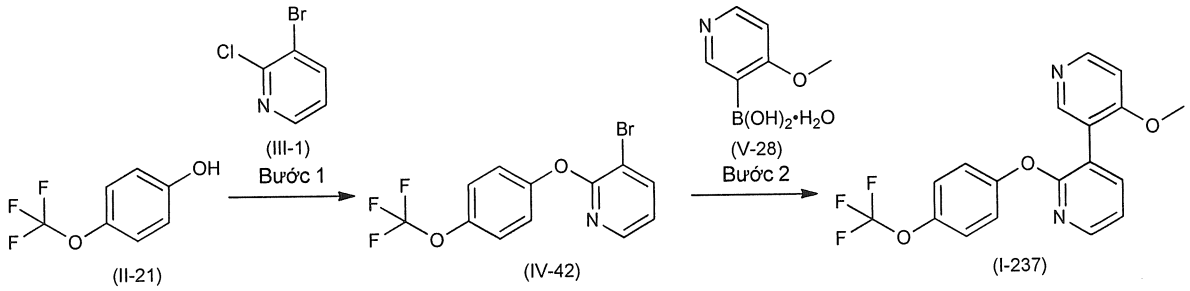
Ví dụ 236

Điều chế 2-(4-flophenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-236)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-234), hợp chất (I-236) (hiệu suất 24,0mg, 55%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIII-3) (30,0mg, 0,147mmol) và 4-flophenol (II-20) (63,5mg, 0,367mmol).

Ví dụ 237

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(triflometoxy)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-237)



Bước 1

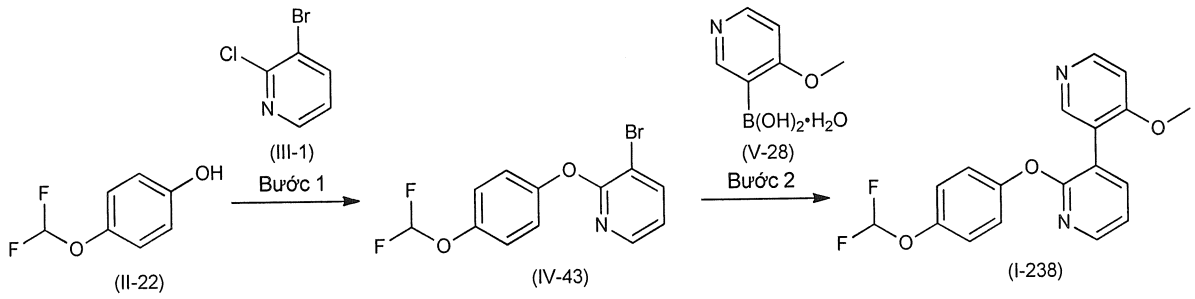
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-42) (hiệu suất 328mg, 50%) thu được ở dạng chất rắn màu trắng từ hợp chất (III-1) (455mg, 2,36mmol) và 4-(triflometoxy)phenol (II-21) (350mg, 1,97mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-237) (hiệu suất 21,0mg, 39%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-42) (50,0mg, 0,150mmol) và hợp chất (V-28) (34,4mg, 0,224mmol).

Ví dụ 238

Điều chế 2-[4-(diflometoxy)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-238)



Bước 1

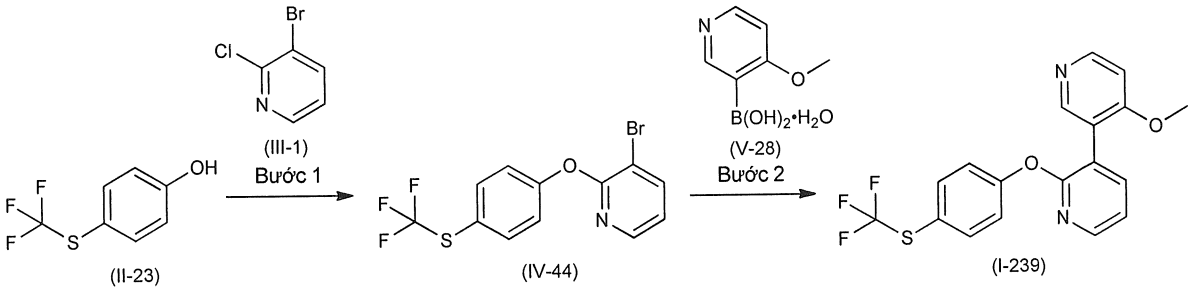
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-43) (hiệu suất 3,12g, 79%) thu được từ hợp chất (III-1) (3,12g, 12,5mmol) và 4-(diflometoxy)phenol (II-22) (2,00g, 12,5mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-238) (hiệu suất 7,3mg, 6%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-43) (112mg, 0,354mmol) và hợp chất (V-28) (81,0mg, 0,531mmol).

Ví dụ 239

Điều chế 4'-metoxy-2-{4-[(triflometyl)thio]phenoxy}-3,3'-bipyridin (I-239)



Bước 1

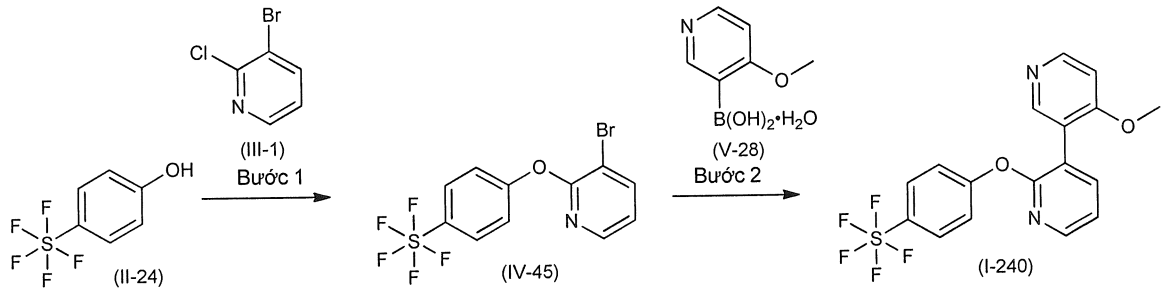
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-44) (hiệu suất 1,10g, 61%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,20mmol) và 4-(triflometylthio)phenol (II-23) (1,51g, 7,79mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-239) (hiệu suất 28,0mg, 52%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-44) (50,0mg, 0,143mmol) và hợp chất (V-28) (36,6mg, 0,214mmol).

Ví dụ 240

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(pentaflosulfanyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-240)



Bước 1

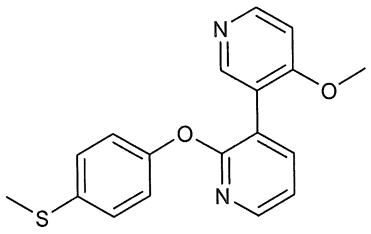
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-45) (hiệu suất 309mg, 60%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (315mg, 1,64mmol) và 4-(pentaflosulfanyl)phenol (II-24) (300mg, 1,36mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-240) (hiệu suất 15,1mg, 28%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-45) (50,0mg, 0,133mmol) và hợp chất (V-28) (34,1mg, 0,199mmol).

Ví dụ 241

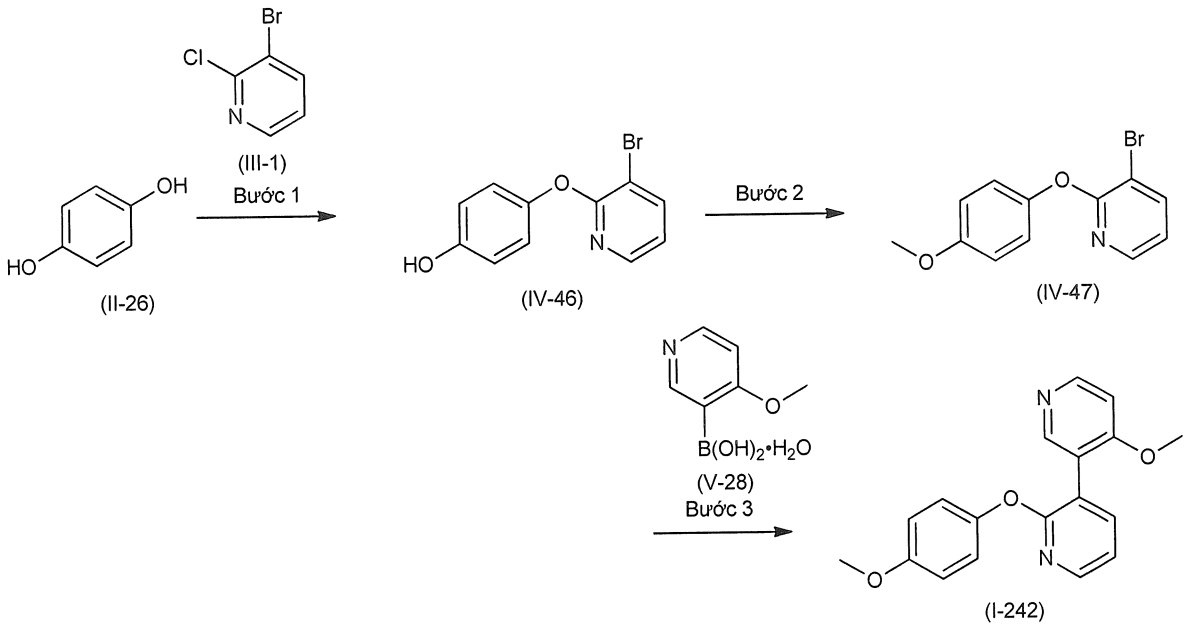
Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(metylthio)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-241)



Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-234), hợp chất (I-241) (hiệu suất 24,0mg, 55%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIII-3) (30,0mg, 0,147mmol) và 4-(metylthio)phenol (II-25) (63,5mg, 0,367mmol).

Ví dụ 242

Điều chế 4'-metoxy-2-(4-metoxyphenoxy)-3,3'-bipyridin (I-242)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-46) (hiệu suất 827mg, 60%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,20mmol) và hydroquinon (II-26) (1,14g, 10,4mmol).

Bước 2

Hợp chất (IV-46) (100mg, 0,376mmol) được hòa tan trong DMF (1,9ml), natri hydrua (36,1mg, 0,752mmol) và metyl iodua (35,2 μL, 0,564mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu

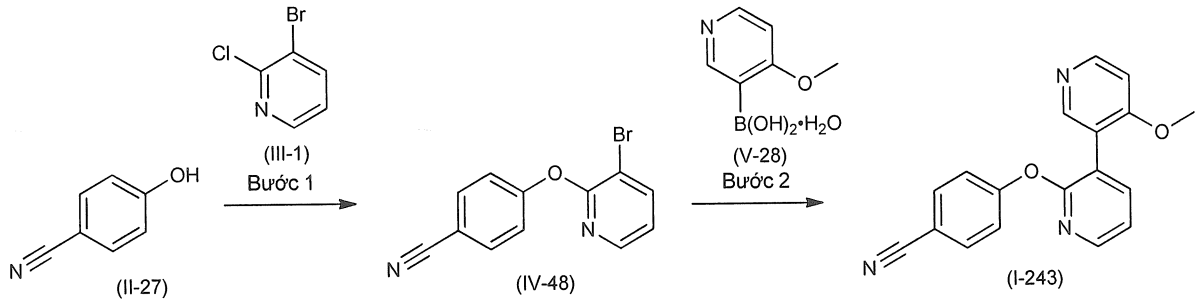
được hợp chất (IV-47) (hiệu suất 102mg, 97%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-242) (hiệu suất 20,2mg, 37%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-47) (50,0mg, 0,179mmol) và hợp chất (V-28) (54,8mg, 0,358mmol).

Ví dụ 243

Điều chế 4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzonitril (I-243)



Bước 1

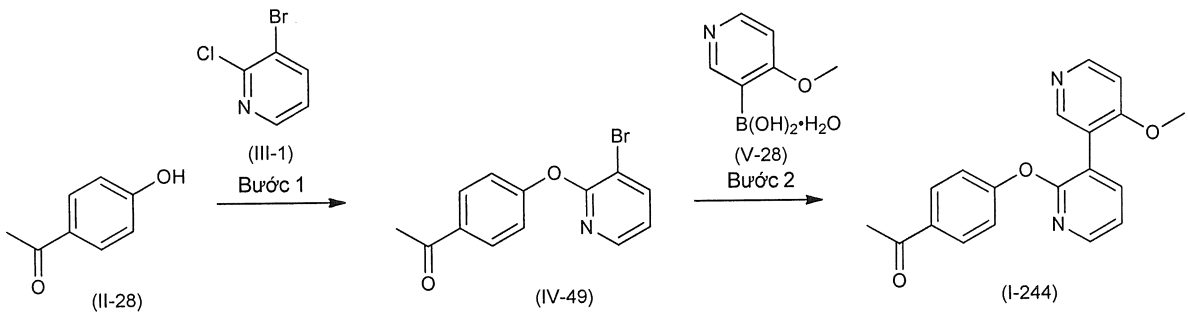
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-48) (hiệu suất 213mg, 68%) thu được từ hợp chất (III-1) (200mg, 1,14mmol) và 4-hydroxybenzonitril (II-27) (149mg, 1,25mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-243) (hiệu suất 9,9mg, 30%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-48) (30,0mg, 0,109mmol) và hợp chất (V-28) (25,0mg, 0,164mmol).

Ví dụ 244

Điều chế 1-(4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)etanon (I-244)



Bước 1

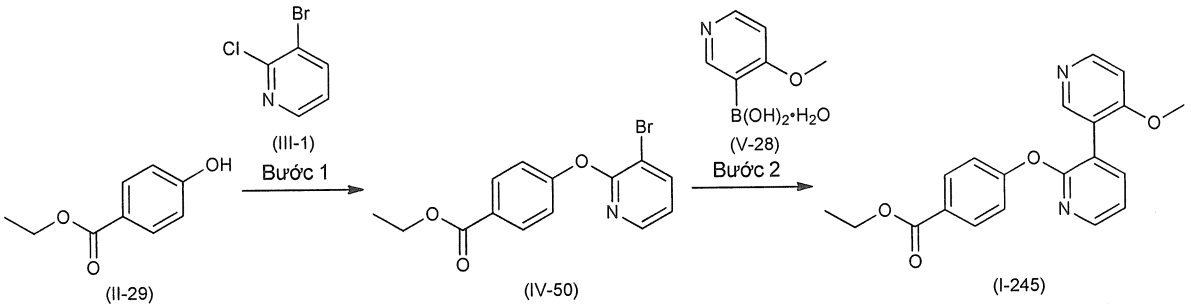
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-49) (hiệu suất 4,23g, 85%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (3,00g, 17,0mmol) và 4-hydroxyaxetophenon (II-28) (2,79g, 20,5mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-244) (hiệu suất 10,1mg, 18%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-49) (50,0mg, 0,171mmol) và hợp chất (V-28) (39,3mg, 0,257mmol).

Ví dụ 245

Điều chế etyl 4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzoat (I-245)



Bước 1

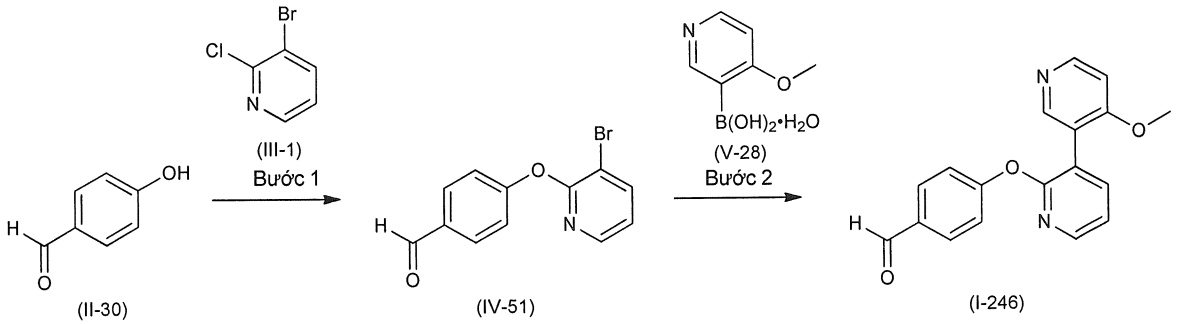
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-50) (hiệu suất 11,8g, 71%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (10,0g, 52,0mmol) và etyl 4-hydroxybenzoat (II-29) (10,4g, 62,6mmol).

Bước 2

Hợp chất (IV-50) (300mg, 0,931mmol), hợp chất (V-28) (214mg, 0,140mmol) và (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (33,0mg, 0,0470mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (2,5ml), 3,7mol/l aqueous xesi florua solution (0,50ml, 1,86mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (I-245) (hiệu suất 101mg, 31%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 246

Điều chế 4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzaldehyt (I-246)



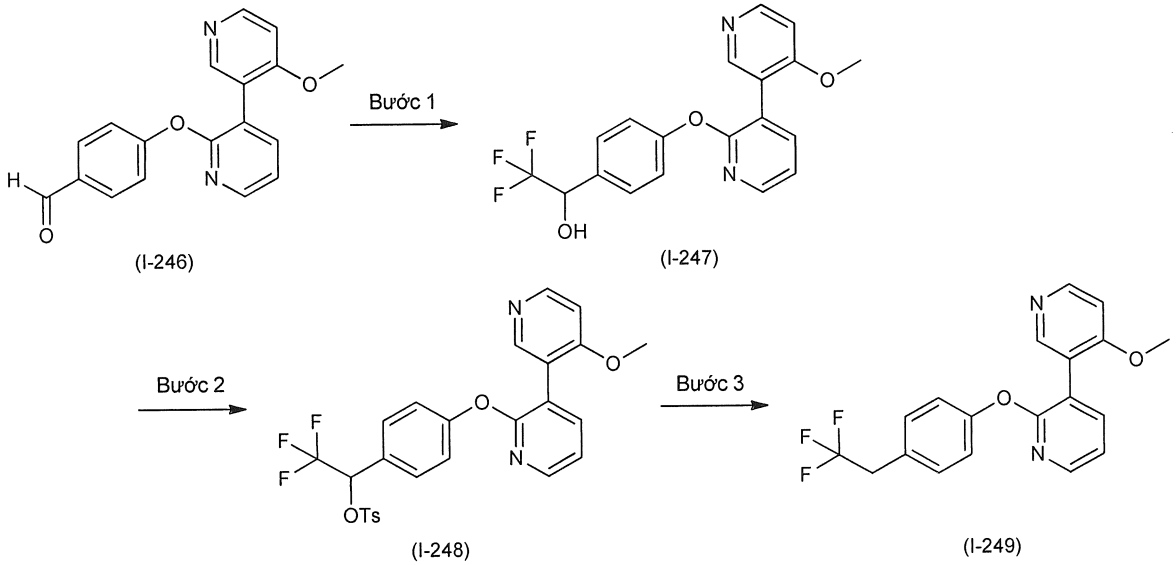
Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-51) (hiệu suất 1,13g, 23%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (5,00g, 26,0mmol) và 4-hydroxybenzaldehyt (II-30) (2,11g, 17,3mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-246) (hiệu suất 493mg, 45%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (IV-51) (1,00g, 3,60mmol) và hợp chất (V-28) (715mg, 4,18mmol).

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-249)



Ví dụ 247

Điều chế 2,2,2-triflo-1-(4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)etanol (I-247)

Dung dịch chứa hợp chất (I-246) (200mg, 0,653mmol) trong THF (2,0ml) lần lượt được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, trimetylsilyltriflometan (115 µL, 0,778mmol) và TBAF (65 µL, 0,065mmol), và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá,

trimetylsilyltriflometan (30 µL, 0,203mmol) và 1,0mol/l dung dịch THF TBAF (0,65ml, 0,59mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 17 giờ. 1mol/l axit clohydric (2,0ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 50:50 →0:100) để thu được hợp chất (I-247) (hiệu suất 167mg, 68%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ tham chiếu 248

Điều chế 2,2,2-triflo-1-(4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)etyl 4-metylbenzensulfonat (I-248)

Dung dịch chứa hợp chất (I-247) (100mg, 0,266mmol), DMAP (1,6mg, 0,013mmol) và TEA (74 µL, 0,53mmol) trong DCM (3,0ml) được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, TsCl (55,7mg, 0,292mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 ngày. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 40:60 →0:100) để thu được hợp chất (I-248) (hiệu suất 78,1mg, 55%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 249

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(2,2,2-trifloetyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-249)

Hợp chất (I-248) (70,0mg, 0,132mmol) được hòa tan trong etanol (3,0ml), paladi hydroxit/cacbon (Pd 20%) (14,0mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro 0,3 MPa ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →20:80) để thu được hợp chất (I-249) (hiệu suất 30,9mg, 65%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 250

Điều chế (4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)metanol (I-250)

Bước 1

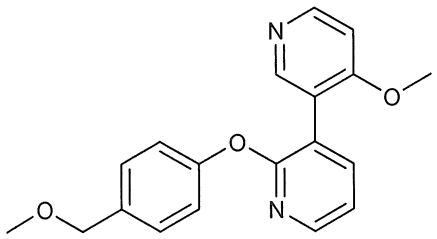
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-52) (hiệu suất 682mg, 60%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (III-1) (412mg, 2,14mmol) và 4-hydroxymetylphenol (II-31) (500mg, 1,79mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-250) (hiệu suất 98,0mg, 45%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-52) (200mg, 0,714mmol) và hợp chất (V-28) (164mg, 1,07mmol).

Ví dụ 251

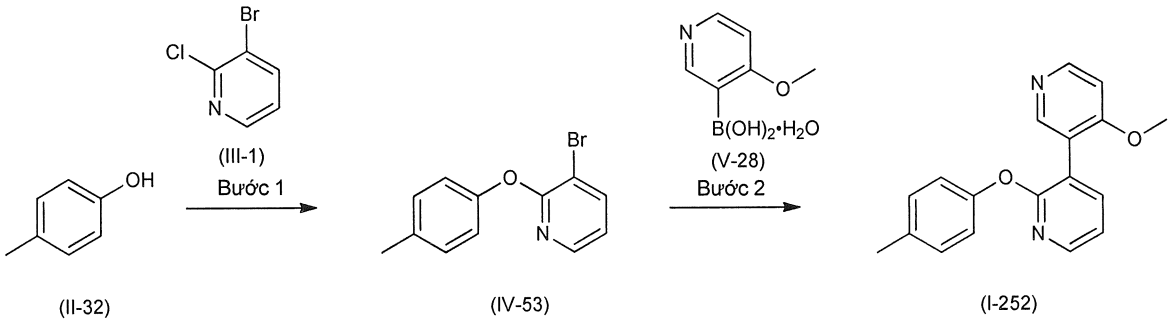
Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(metoxymetyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-251)



Hợp chất (I-250) (30,0mg, 0,097mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), 50% natri hydrua (9,3mg, 0,19mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 5 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metyl iodua (12 μL, 0,19mmol) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100 →33:67) để thu được hợp chất (I-251) (hiệu suất 3,2mg, 10%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 252

Điều chế 4'-metoxy-2-(p-tolyloxy)-3,3'-bipyridin (I-252)



Bước 1

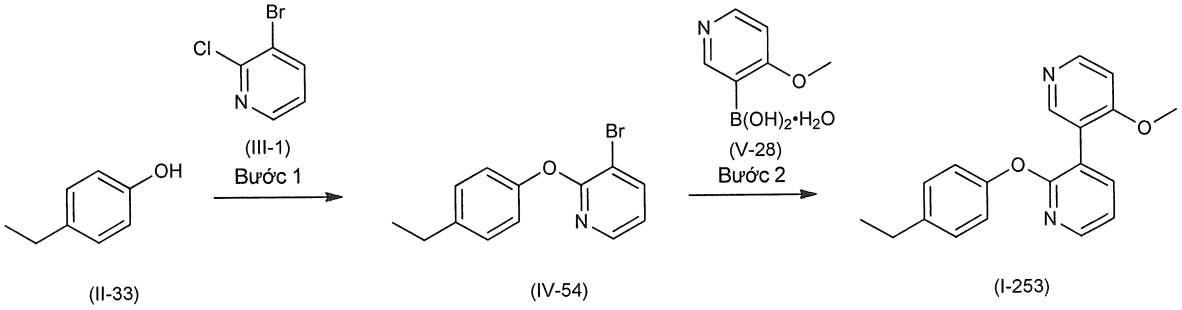
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-53) (hiệu suất 1,09g, 78%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,25mmol) và p-cresol (II-32) (0,62ml, 5,8mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-252) (hiệu suất 34,8mg, 63%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-53) (50,0mg, 0,189mmol) và hợp chất (V-28) (43,4mg, 0,284mmol).

Ví dụ 253

Điều chế 2-(4-etylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-253)



Bước 1

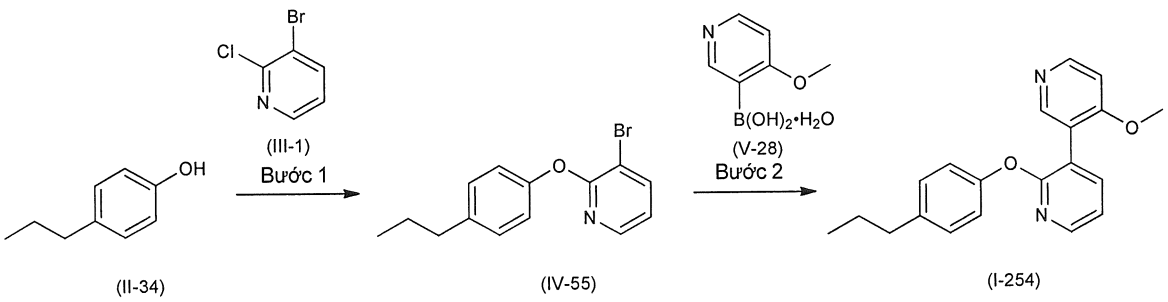
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-54) (hiệu suất 1,14g, 82%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,25mmol) và 4-etylphenol (II-33) (698mg, 5,78mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-253) (hiệu suất 10,5mg, 19%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-54) (50,0mg, 0,180mmol) và hợp chất (V-28) (41,2mg, 0,270mmol).

Ví dụ 254

Điều chế 4'-metoxy-2-(4-propylphenoxy)-3,3'-bipyridin (I-254)



Bước 1

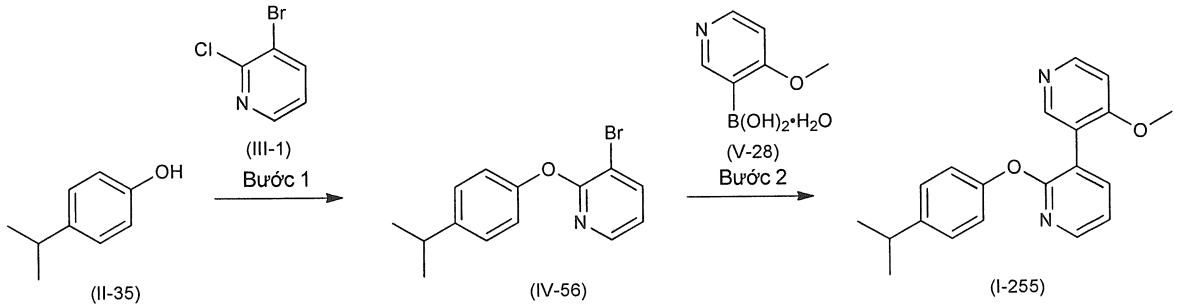
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-55) (hiệu suất 601mg, 79%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (500mg, 2,60mmol) và 4-propylphenol (II-34) (425mg, 3,12mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-254) (hiệu suất 34,4mg, 63%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-55) (50,0mg, 0,171mmol) và hợp chất (V-28) (43,9mg, 0,257mmol).

Ví dụ 255

Điều chế 2-(4-isopropylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-255)



Bước 1

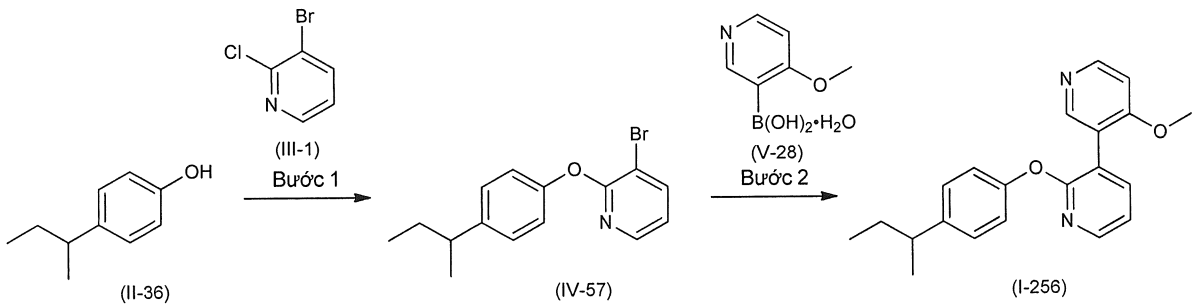
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-56) (hiệu suất 1,93g, 90%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 4-isopropylphenol (II-35) (1,00g, 7,34mmol) và hợp chất (III-1) (1,41g, 7,34mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-255) (hiệu suất 23,8mg, 43%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-56) (50,0mg, 0,171mmol) và hợp chất (V-28) (43,9mg, 0,257mmol).

Ví dụ 256

Điều chế 2-[4-(sec-butyl)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-256)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-57) (hiệu suất 720mg, 91%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp

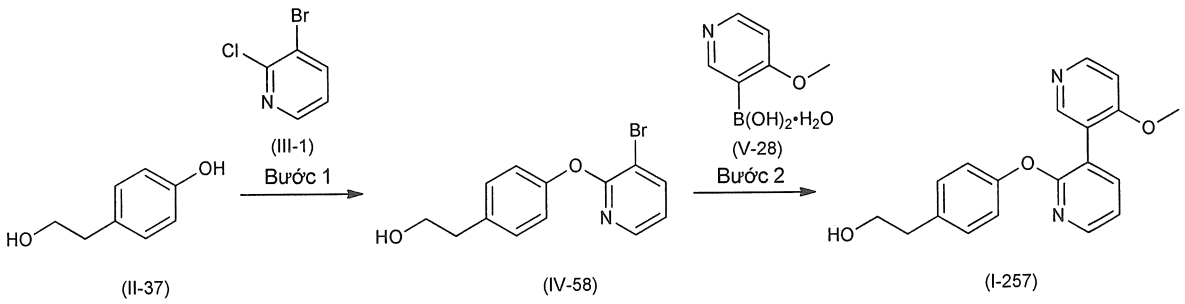
chất (III-1) (500mg, 2,60mmol) và 4-sec-butylphenol (II-36) (468mg, 3,12mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-256) (hiệu suất 21,2mg, 39%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-57) (50,0mg, 0,163mmol) và hợp chất (V-28) (41,9mg, 0,245mmol).

Ví dụ 257

Điều chế 2-(4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)etanol (I-257)



Bước 1

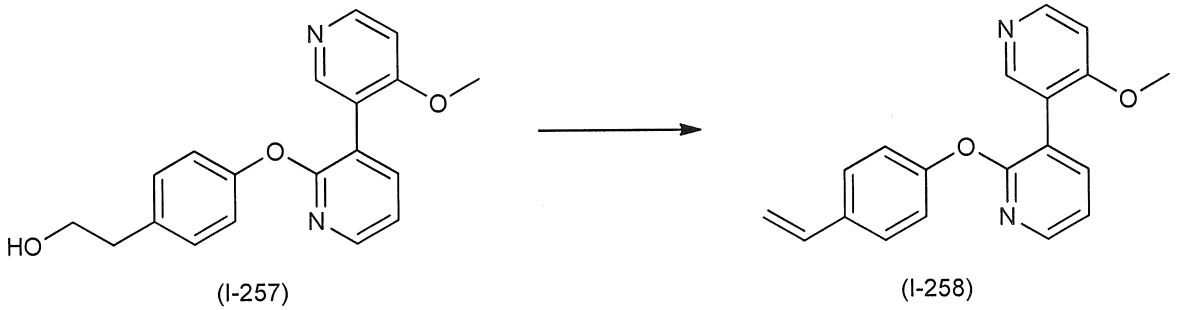
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-58) (hiệu suất 3,29g, 98%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (2,01g, 11,4mmol) và 4-(2-hydroxyetyl)phenol (II-37) (1,74g, 12,6mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-257) (hiệu suất 330mg, 75%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-58) (400mg, 1,36mmol) và hợp chất (V-28) (312mg, 2,04mmol).

Ví dụ 258

Điều chế 4'-metoxy-2-(4-vinylphenoxy)-3,3'-bipyridin (I-258)



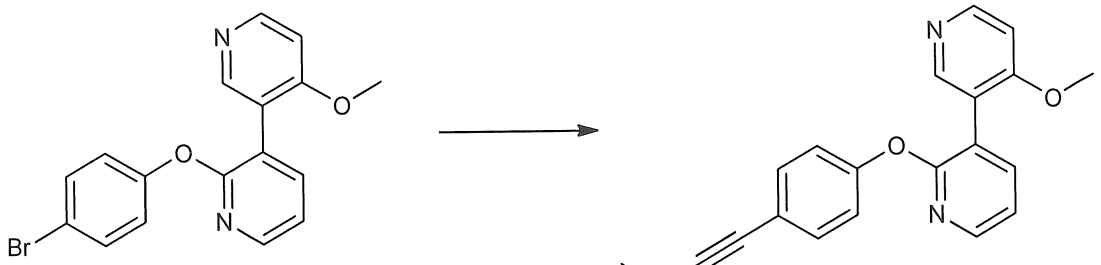
Hợp chất (I-257) (22,0mg, 0,0680mmol) được hòa tan trong DCM (1,0ml), TEA (29µl, 0,205mmol) và metansulfonyl clorua (8,0µl, 0,10mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp

phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được sản phẩm mesylat hóa.

Sản phẩm mesylat hóa thu được được hòa tan trong etanol (0,50ml), xesi cacbonat (44,5mg, 0,136mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-258) [hiệu suất 5,8mg, 28% (2 bước)] ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ tham chiếu 259

Điều chế 4'-metoxy-2-{4-[(trimetylsilyl)etynyl]phenoxy}-3,3'-bipyridin (I-259)

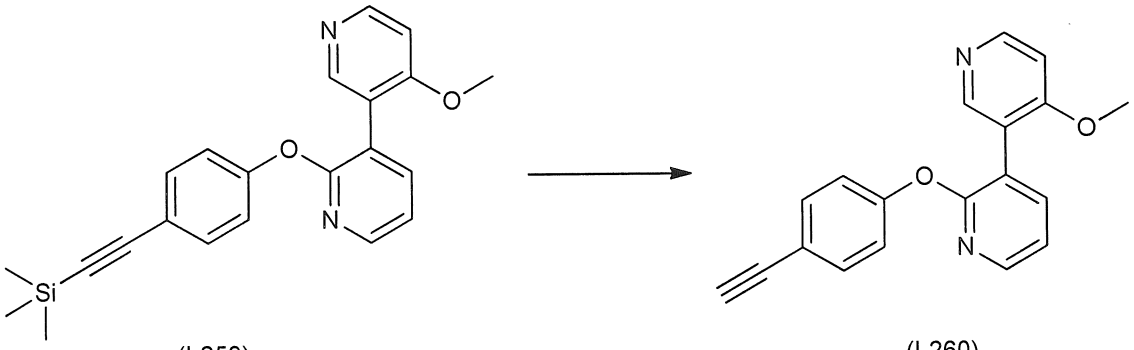


(I-234) (I-259)

Hợp chất (I-234) (300mg, 0,840mmol), đồng iodua (16,0mg, 0,0840mmol) và $PdCl_2$(dppf) (34,3mg, 0,0420mmol) được tạo huyền phù trong TEA (3,0ml), trimetylsilylaxetylen (0,24ml, 1,7mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 100°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →60:40) để thu được hợp chất (I-259) (hiệu suất 297mg, 94%) ở dạng chất rắn mầu cam.

Ví dụ 260

Điều chế 2-(4-etynylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-260)

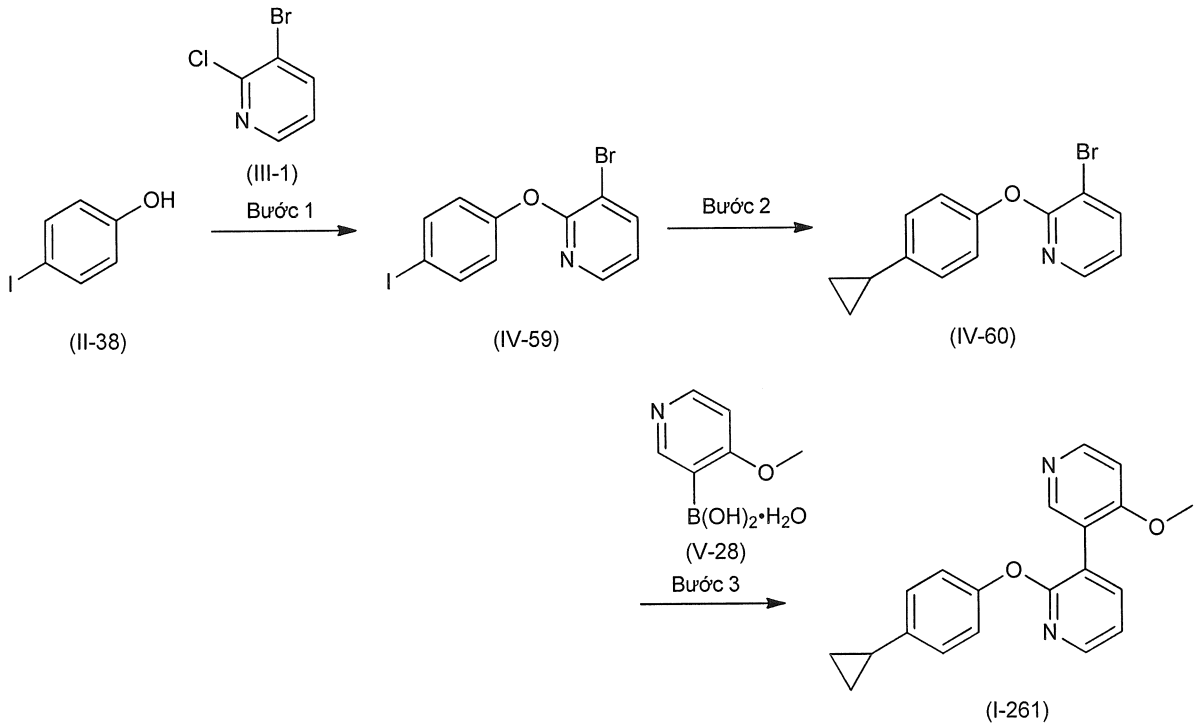


(I-259) (I-260)

Hợp chất (I-259) (285mg, 0,761mmol) được hòa tan trong THF (2,0ml), TBAF (1,0mol/l dung dịch THF, 1,9ml, 1,9mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 3:97 →50:50) để thu được hợp chất (I-260) (hiệu suất 67,8mg, 30%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 261

Điều chế 2-(4-xyclopropylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-261)



(III-1) (II-38) (IV-59) (IV-60) (V-28) (I-261)

Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1),

hợp chất (IV-59) (hiệu suất 14,8g, 87%) thu được từ hợp chất (III-1) (9,62g, 50,0mmol) và 4-iodophenol (II-38) (10,0g, 45,5mmol).

Bước 2

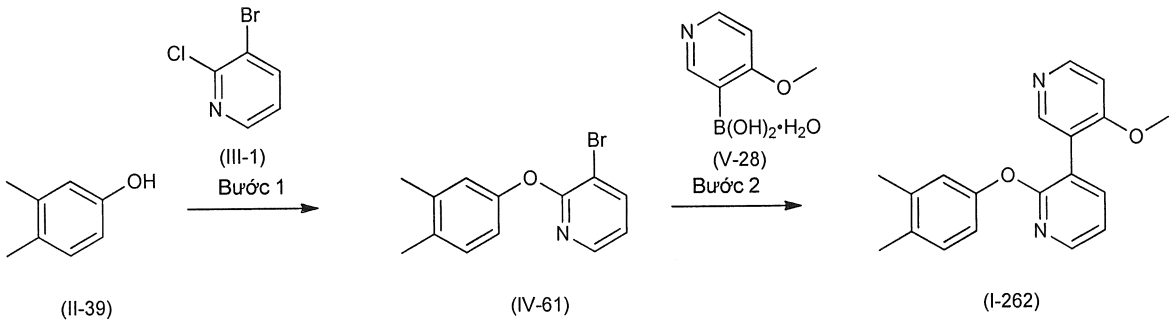
Hợp chất (IV-59) (500mg, 1,33mmol) được hòa tan trong THF (2,0ml), xyclopropylkẽm bromua (0,5mol/l dung dịch THF, 2,9ml, 1,5mmol) và tetrakis(triphenylphosphin)paladi (77,0mg, 0,0660mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →80:20) để thu được hợp chất (IV-60) (hiệu suất 172mg, 45%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-261) (hiệu suất 14,4mg, 33%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-60) (40,0mg, 0,138mmol) và hợp chất (V-28) (31,6mg, 0,207mmol).

Ví dụ 262

Điều chế 2-(3,4-dimetylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-262)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-61) (hiệu suất 960mg, 42%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (1,57g, 8,18mmol) và 3,4-dimetylphenol (II-39) (1,00g, 8,18mmol).

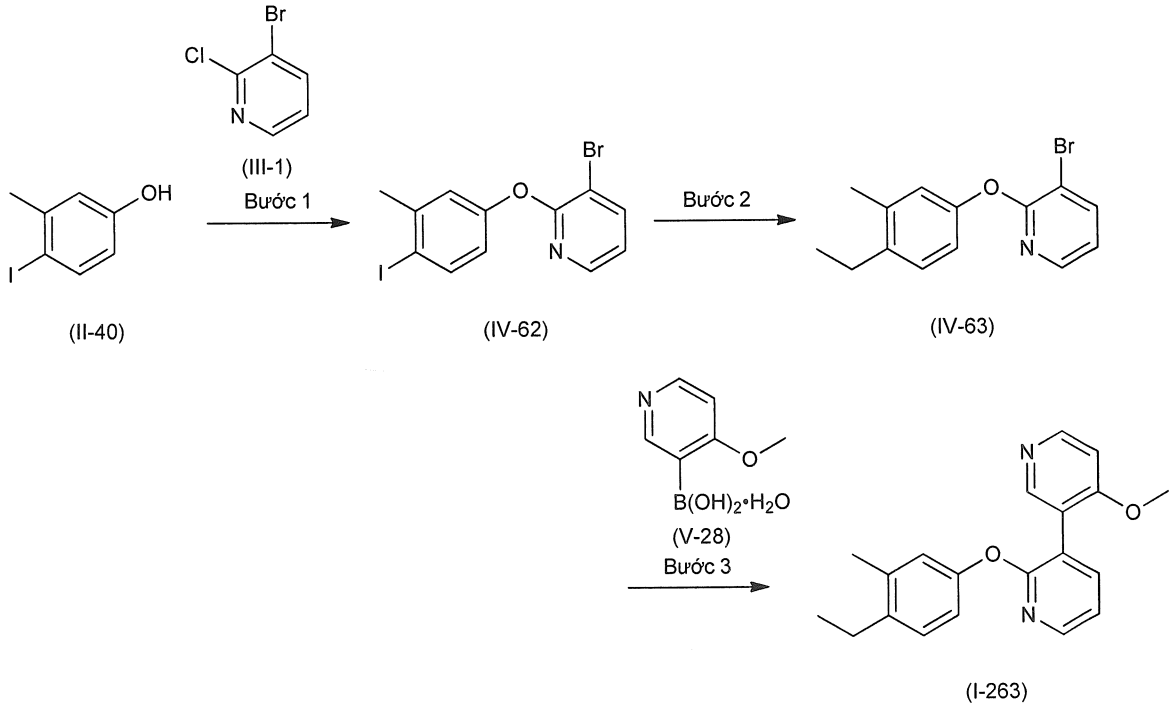
Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-262) (hiệu suất 12,3mg, 11%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp

chất (IV-61) (100mg, 0,360mmol) và hợp chất (V-28) (82,6mg, 0,540mmol).

Ví dụ 263

Điều chế 2-(4-etyl-3-metylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-263)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-62) (hiệu suất 3,12g, 94%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (1,97g, 10,3mmol) và 4-iodo-3-metylphenol (II-40) (2,00g, 8,55mmol).

Bước 2

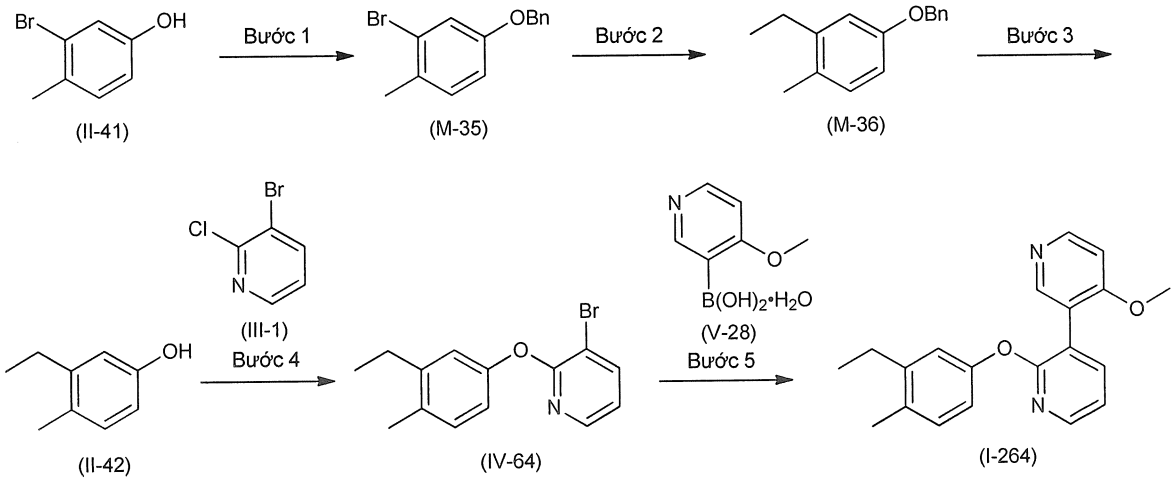
Hợp chất (IV-62) (515mg, 1,32mmol) được hòa tan trong THF (3,0ml), $PdCl_2$(dppf)•DCM (53,9mg, 0,0660mmol) và dietylkẽm (1,0mol/l dung dịch THF, 1,4ml, 1,39mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →85:15) để thu được hợp chất (IV-63) (hiệu suất 309mg, 80%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-263) (hiệu suất 13,8mg, 25%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-63) (50,0mg, 0,171mmol) và hợp chất (V-28) (39,3mg, 0,257mmol).

Ví dụ 264

Điều chế 2-(3-etyl-4-metylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-264)



Bước 1

3-brom-4-metylphenol (II-41) (500mg, 2,67mmol) được hòa tan trong DMF (3,0ml), kali cacbonat (739mg, 5,35mmol), benzyl bromua (0,38ml, 3,2mmol) và TBAI (49,4mg, 0,134mmol) lần lượt được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →85:15) để thu được hợp chất benzyloxy (M-35) (hiệu suất 635mg, 88%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-63), 4-(benzyloxy)-2-etyl-1-metylbenzen (M-36) (hiệu suất 290mg, 89%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ benzyloxy hợp chất (M-35) (400mg, 1,44mmol) và dietylkẽm (1,0mol/l dung dịch THF, 2,2ml, 2,2mmol).

Bước 3

4-(benzyloxy)-2-etyl-1-metylbenzen (M-36) (290mg, 1,28mmol) được hòa tan trong THF (2,0ml) và metanol (2,0ml), 20% paladi hydroxit/cacbon (29,0mg) được bổ

sung và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro (1 atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Chất thử rắn được loại bỏ bằng cách lọc qua Celite và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-42) (hiệu suất 175mg, định lượng) ở dạng chất dầu mầu cam mờ.

Bước 4

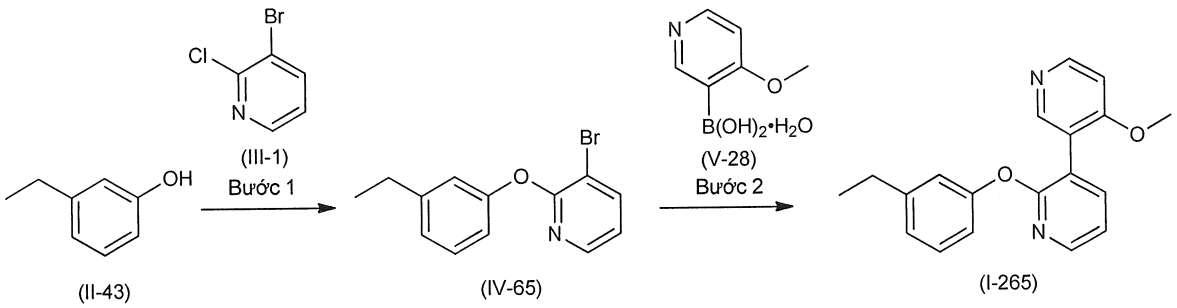
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-64) (hiệu suất 320mg, 85%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (297mg, 1,54mmol) và hợp chất (II-42) (175mg, 1,29mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-264) (hiệu suất 36,7mg, 67%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-64) (50,0mg, 0,171mmol) và hợp chất (V-28) (43,9mg, 0,257mmol).

Ví dụ 265

Điều chế 2-(3-etylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-265)



Bước 1

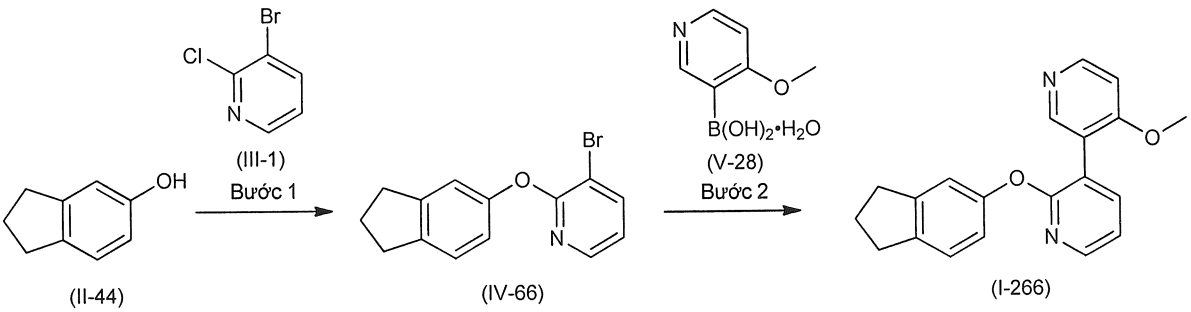
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-65) (hiệu suất 1,22g, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,20mmol) và 3-etylphenol (II-43) (0,75ml, 6,2mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-265) (hiệu suất 271mg, 57%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-65) (100mg, 0,360mmol) và hợp chất (V-28) (82,0mg, 0,539mmol).

Ví dụ 266

Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-266)



Bước 1

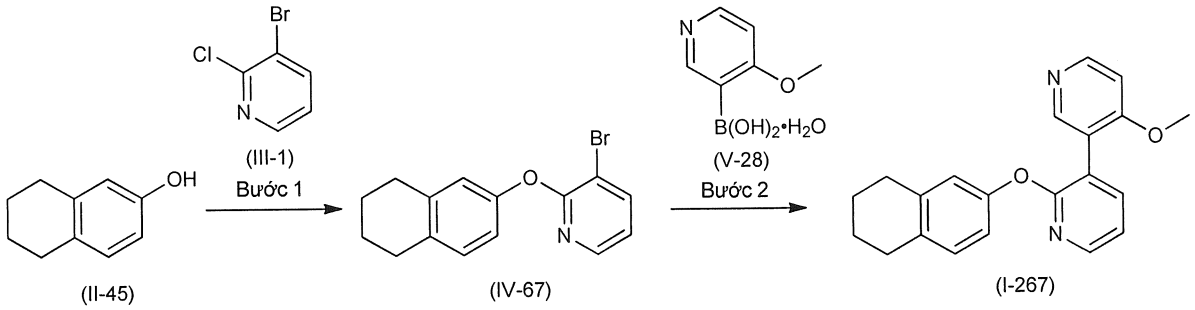
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-66) (hiệu suất 198mg, 66%) thu được từ hợp chất (II-44) (209mg, 1,56mmol) và hợp chất (III-1) (200mg, 1,04mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-266) (hiệu suất 59mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-66) (50,0mg, 0,172mmol) và hợp chất (V-28) (39,0mg, 0,258mmol).

Ví dụ 267

Điều chế 4'-metoxy-2-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]-3,3'-bipyridin (I-267)



Bước 1

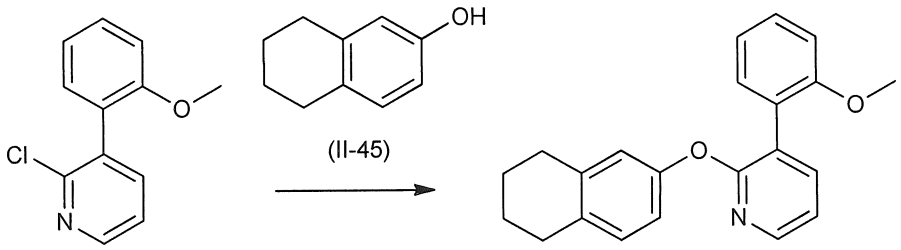
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-67) (hiệu suất 6,15g, 97%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (III-1) (4,00g, 20,8mmol) và 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-ol (II-45) (3,23g, 21,8mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-267) (hiệu suất 27,5mg, 50%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-67) (50,0mg, 0,164mmol) và hợp chất (V-28) (30,2mg, 0,197mmol).

Ví dụ 268

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]pyridin (I-268)

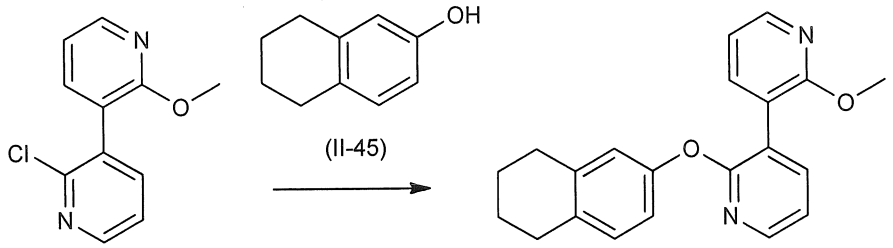


(VIII-1) (I-268)

Hợp chất (VIII-1) (50,0mg, 0,228mmol) và 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-ol (II-45) (38,0mg, 0,254mmol) được hòa tan trong NMP (1ml), xesi cacbonat (90,0mg, 0,276mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 180°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 20:1) để thu được hợp chất (I-268) (hiệu suất 17,0mg, 23%) ở dạng chất dầu.

Ví dụ 269

Điều chế 2-metoxy-2'-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]-3,3'-bipyridin (I-269)

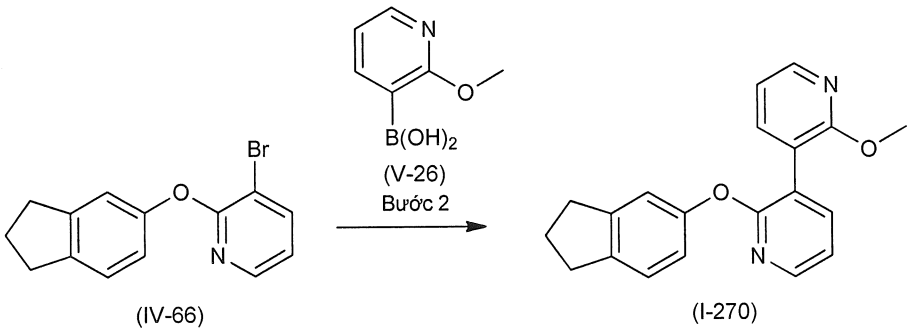


(VIII-2) (I-269)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-268), hợp chất (I-269) (hiệu suất 40,0mg, 53%) thu được ở dạng chất dầu từ hợp chất (VIII-2) (50,0mg, 0,227mmol) và hợp chất (II-45) (38,0mg, 0,254mmol).

Ví dụ 270

Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-270)

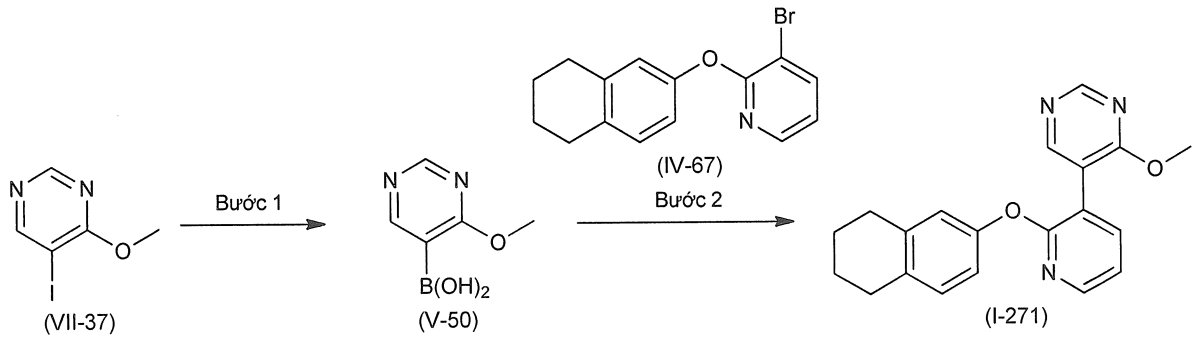


(IV-66) (I-270)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-270) (hiệu suất 99mg, 90%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-66) (100mg, 0,345mmol) và hợp chất (V-26) (79,1mg, 0,518mmol).

Ví dụ 271

Điều chế 4-metoxy-5-{2-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]pyridin-3-yl}pyrimidin (I-271)



Bước 1

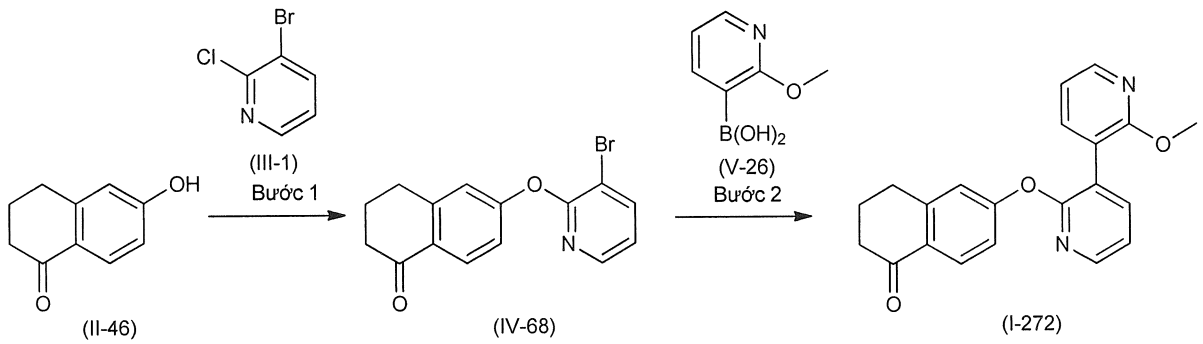
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIa-4), hợp chất (V-50) (hiệu suất 180mg, 14%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (VII-37) (2,00g, 8,47mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-271) (hiệu suất 5,4mg, 16%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-67) (30,0mg, 0,0960 mol) và hợp chất (V-50) (17,8mg, 0,115mmol).

Ví dụ 272

Điều chế 6-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (I-272)



Bước 1

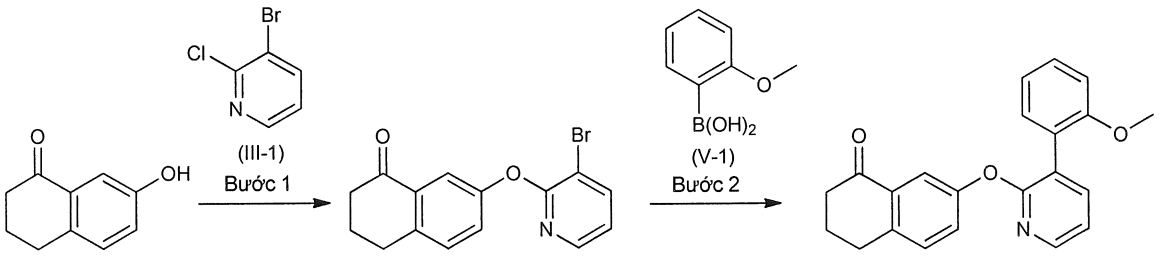
Hợp chất (III-1) (300mg, 1,56mmol), hợp chất (II-46) (279mg, 1,72mmol), tris(dibenzylideneaxeton)dipaladi (143mg, 0,156mmol), xantphos (271mg, 0,468mmol) và xesi cacbonat (1,52g, 4,68mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (5,0ml), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc, và chất lọc được pha loãng với etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-68) (hiệu suất 222mg, 52%) ở dạng chất rắn mầu trắng nhờ.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-272) (hiệu suất 20mg, 32%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-68) (50,0mg, 0,183mmol) và hợp chất (V-26) (41,8mg, 0,275mmol).

Ví dụ 273

Điều chế 7-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-3,4-dihydronaphtalen-1(2H)-on (I-273)



(II-47) (IV-69) (I-273)

Bước 1

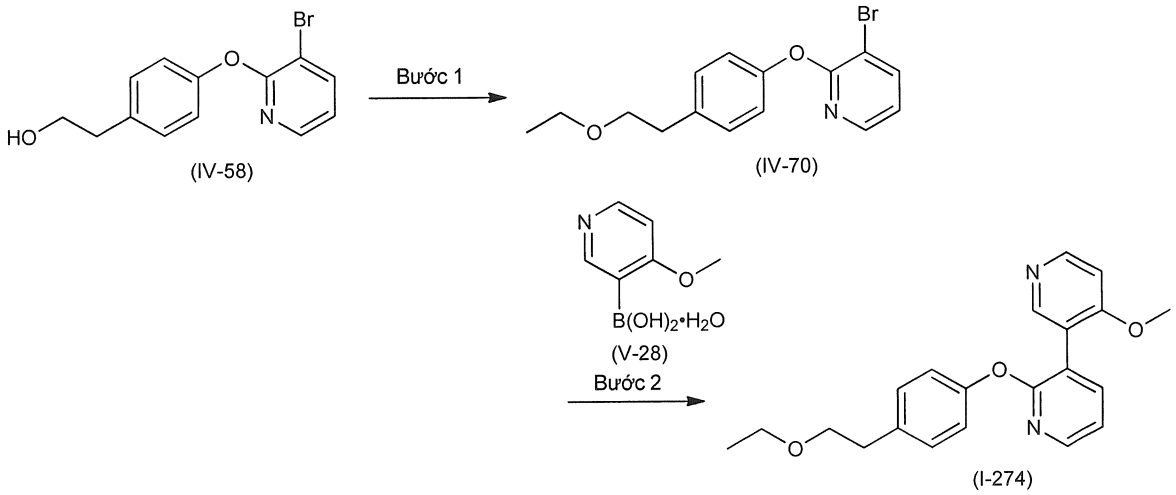
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-69) (hiệu suất 150mg, 45%) thu được từ hợp chất (III-1) (200mg, 1,04mmol) và hợp chất (II-47) (253mg, 1,56mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-273) (hiệu suất 40mg, 74%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-69) (50,0mg, 0,157mmol) và hợp chất (V-1) (36,0mg, 0,236mmol).

Ví dụ 274

Điều chế 2-[4-(2-etoxyetyl)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-274)



Bước 1

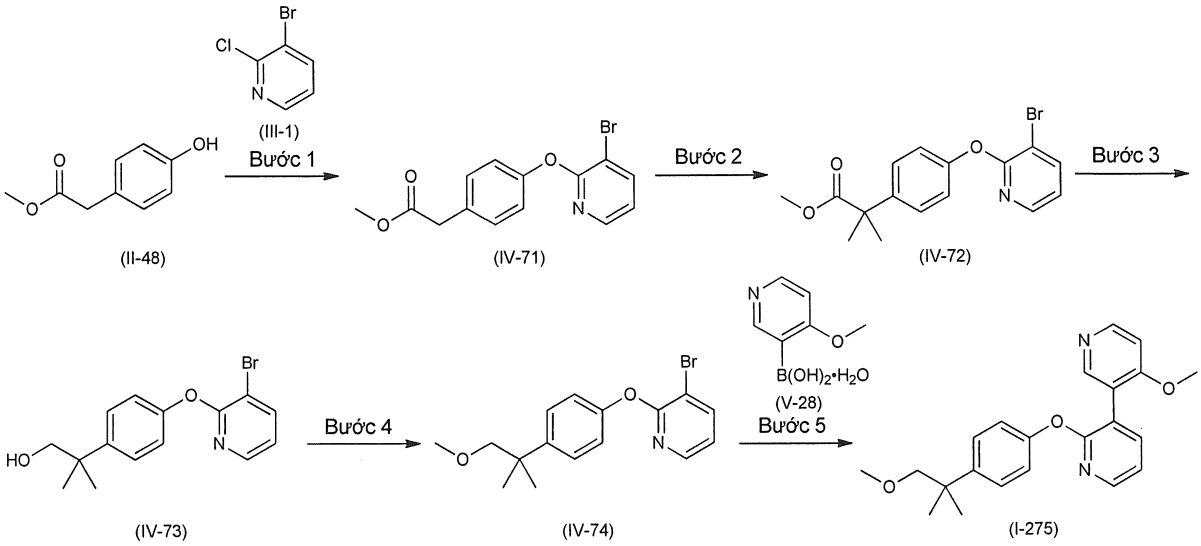
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-24), hợp chất (IV-70) (hiệu suất 52,9mg, 97%) thu được từ hợp chất (IV-58) (50,0mg, 0,170mmol) và iodoetan (41 µL, 0,51mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-274) (hiệu suất 23,8mg, 43%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-70) (52,9mg, 0,164mmol) và hợp chất (V-28) (37,7mg, 0,246mmol).

Ví dụ 275

Điều chế 4'-metoxy-2-[4-(1-metoxy-2-metylpropan-2-yl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-275)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-71) (hiệu suất 330mg, 20%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (1,00g, 5,20mmol) và hợp chất (II-48) (1,04g, 6,24mmol).

Bước 2

Hợp chất (IV-71) (330mg, 1,02mmol) được hòa tan trong DMF (5,0ml), 50% natri hydrua (148mg, 3,08mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung metyl iodua (0,19ml, 3,1mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100 →100:0) để thu được hợp chất (IV-72) (hiệu suất 86,2mg, 24%).

Bước 3

Dung dịch chứa hợp chất (IV-72) (86,0mg, 0,246mmol) trong THF (4,0ml) và metanol (4,0ml) được bổ sung natri borohydrua (60,9mg, 1,61mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100 →50:50) để thu được alcohol hợp chất (IV-73) (hiệu suất 61,5mg, 78%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 4

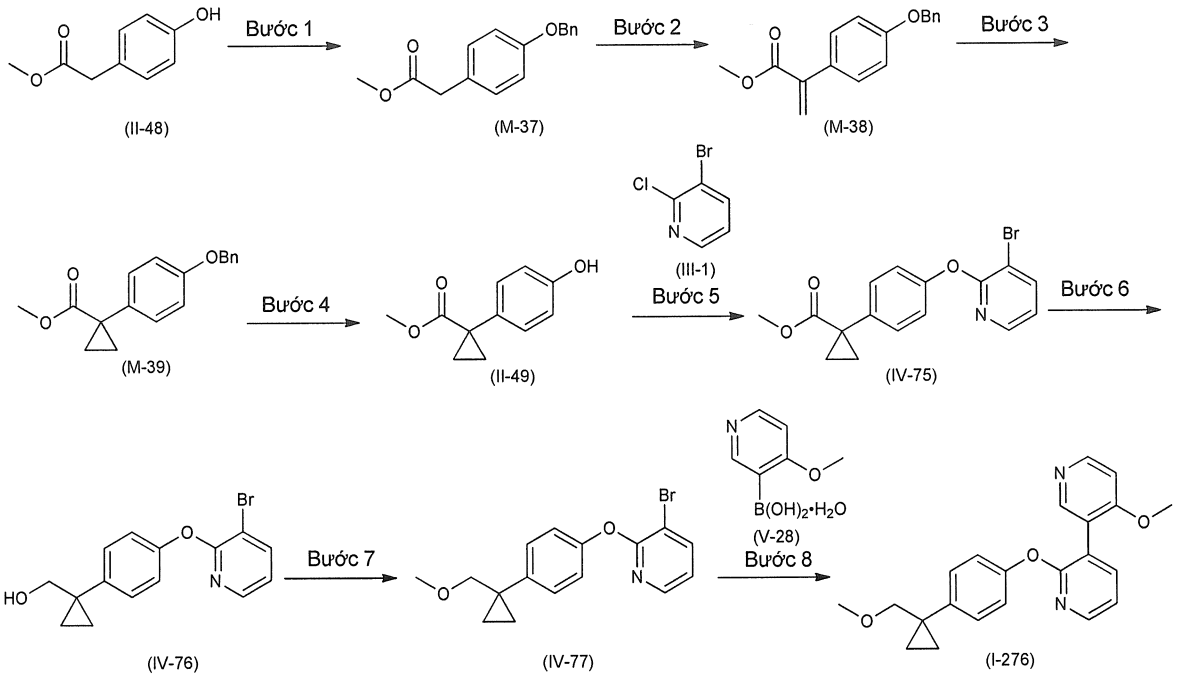
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-24), hợp chất (IV-74) (hiệu suất 46,4mg, 73%) thu được từ hợp chất rượu (IV-73) (61,0mg, 0,189mmol) và metyl iodua (18 μL, 0,28mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-275) (hiệu suất 10,0mg, 40%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-74) (23,0mg, 0,0684mmol) và hợp chất (V-28) (15,8mg, 0,103mmol).

Ví dụ 276

Điều chế 4'-metoxy-2-{4-[1-(metoxymetyl)xyclopropyl]phenoxy}-3,3'-bipyridin (I-276)



Bước 1

Hợp chất (II-48) (3,00g, 18,1mmol) được hòa tan trong DMF (18ml), kali cacbonat (5,00g, 36,2mmol), benzyl bromua (3,2ml, 27,2mmol) và TBAI (669mg, 1,81mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 97:3 →85:15) để thu được hợp chất (M-37) (hiệu suất 3,01g, 65%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Hợp chất (M-37) (930mg, 3,63mmol) được hòa tan trong toluen (12ml), kali cacbonat (778mg, 5,63mmol), paraformaldehyt hydrat (172mg, 5,45mmol) và TBAI (67,2mg, 0,182mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 18,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →80:20) để thu được hợp chất (M-38) (hiệu suất 294mg, 30%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Trimetylsulfonium iodua (315mg, 1,43mmol) được hòa tan trong DMSO (1,0ml), KOt-Bu (185mg, 1,65mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa hợp chất (M-38) (294mg, 1,10mmol) trong DMSO (3,0ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →80:20) để thu được xyclopropyl hợp chất (M-39) (hiệu suất 184mg, 59%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 4

Hợp chất xyclopropyl (M-39) (184mg, 0,652mmol) được hòa tan trong etanol (6,5ml), paladi/cacbon (36,8mg) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro (1 atm) ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Chất thử rắn được loại bỏ bằng cách lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (II-49) (hiệu suất 130mg, định lượng) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-75) (hiệu suất 227mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (188mg, 0,978mmol) và hợp chất (II-49) (125mg, 0,652mmol).

Bước 6

Hợp chất (IV-75) (227mg, 1,61mmol) được hòa tan trong THF (4,0ml) và etanol (3,0ml), lithi borohydrua (3,0mol/l dung dịch THF, 0,33ml, 0,98mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Sau đó, lithi borohydrua (3,0mol/l dung dịch THF, 0,33ml, 0,98mmol) được bổ sung

thêm trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 90:10 →50:50) để thu được hợp chất (IV-76) (hiệu suất 139mg, 67%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 7

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-24), hợp chất (IV-77) (hiệu suất 90,9mg, 68%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-76) (128mg, 0,400mmol) và metyl iodua (32 μL, 0,52mmol).

Bước 8

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-276) (hiệu suất 21,4mg, 66%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-77) (30,0mg, 0,0898mmol) và hợp chất (V-28) (20,6mg, 0,135mmol).

Ví dụ 277

Điều chế 2-[4-(benzyloxy)phenoxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-277)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-268), hợp chất (I-277) (hiệu suất 24,0mg, 23%) thu được ở dạng chất rắn từ hợp chất (VIII-2) (60,0mg, 0,272mmol) và 4-(benzyloxy)phenol (II-50) (59,0mg, 0,298mmol).

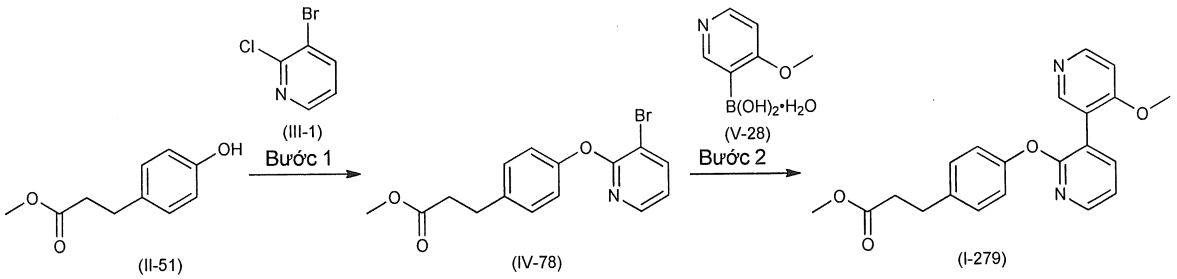
Ví dụ 278

Điều chế 4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenetyl propionat (I-278)

Hợp chất (I-257) (40,1mg, 0,124mmol) được hòa tan trong DMF (0,62ml), TEA (21 μL, 0,15mmol) và propionyl clorua (13,8mg, 0,149mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-278) (hiệu suất 29,1mg, 62%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 279

Điều chế metyl 3-(4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)propionat (I-279)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-78) (hiệu suất 2,14g, 61%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-1) (2,00g, 10,4mmol) và metyl 3-(4-hydroxyphenyl)propionat (II-51) (2,81g, 15,6mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-279) (hiệu suất 14,9mg, 27%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-78) (50,0mg, 0,149mmol) và hợp chất (V-28) (34,3mg, 0,224mmol).

Ví dụ 280

Điều chế 2-(4-etylphenoxy)-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-280)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-280) (hiệu suất 15,3mg, 58%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-54) (20,0mg, 0,0856mmol) và axit 2-metoxy-3-pyridinboronic (V-26) (19,6mg, 0,128mmol).

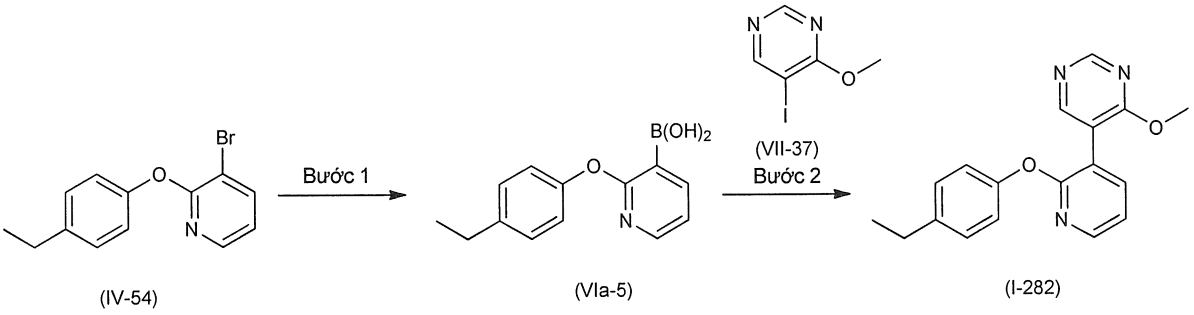
Ví dụ 281

Điều chế 2-(4-etylphenoxy)-3'-metoxy-3,4'-bipyridin (I-281)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-281) (hiệu suất 13,5mg, 31%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-54) (40,0mg, 0,144mmol) và pinacol este của axit 3-metoxy-4-pyridinboronic (V-27a) (44,0mg, 0,187mmol).

Ví dụ 282

Điều chế 5-[2-(4-etylphenoxy)pyridin-3-yl]-4-metoxypyrimidin (I-282)



Bước 1

Hợp chất (IV-54) (1,00g, 3,60mmol) được hòa tan trong THF (3,0ml), iPrMgCl•LiCl (1,3mol/l dung dịch THF, 5,5ml, 7,19mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, $B(OiPr)_3$ (2,5ml, 11mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1mol/l axit clohydric (7,0ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VIa-5) (hiệu suất 851mg, 97%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-282) (hiệu suất 27,1mg, 54%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 5-iodo-4-metoxypyrimidin (VII-37) (50,5mg, 0,214mmol) và hợp chất (VIa-5) (40,0mg, 0,165mmol).

Ví dụ 283

Điều chế 2-(4-etylphenoxy)-5'-flo-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-283)

Hỗn dịch chứa hợp chất (VII-34) (45,0mg, 0,218mmol), hợp chất (VIa-5) (63,7mg, 0,262mmol), $(A\text{-}^{ta}Phos)_2PdCl_2$ (7,7mg, 11 μmol) và xesi cacbonat (142mg, 0,437mmol) trong 1,4-dioxan (0,60ml)/nước (0,12ml) được khuấy ở 70°C trong 20 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →70:30) để thu được hợp chất (I-283) (hiệu suất 9,4mg, 13%) ở dạng chất dầu không mầu.

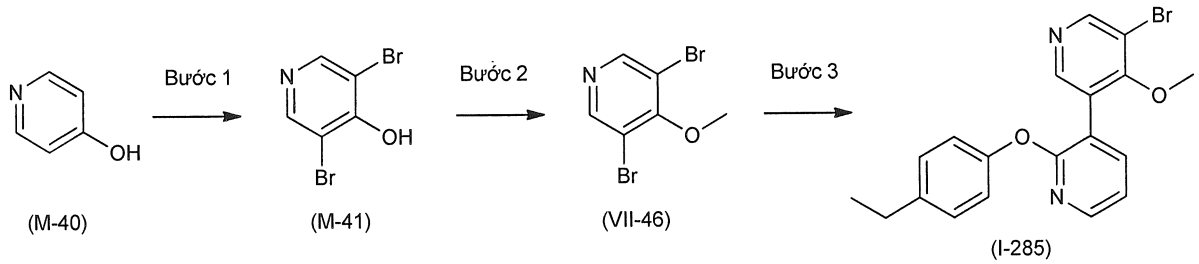
Ví dụ 284

Điều chế 5'-clo-2-(4-etylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-284)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-283), hợp chất (I-284) (hiệu suất 27,2mg, 36%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-20) (50,0mg, 0,225mmol) và hợp chất (VIa-5) (65,6mg, 0,270mmol).

Ví dụ 285

Điều chế 5'-brom-2-(4-etylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-285)



Bước 1

4-pyridinol (M-40) (20,0g, 210mmol) được tạo huyền phù trong cacbon tetraclorua (400ml), NBS (77,0g, 431mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong bóng tối ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tạo huyền phù trong axeton (400ml)/metanol (120ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Chất rắn kết tủa thu được bằng cách lọc và tạo huyền phù trong axetonitril (1,0 L), và hỗn dịch được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Chất rắn thu được bằng cách lọc, và sấy khô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (M-41) (hiệu suất 46,0g, 86%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Hợp chất (M-41) (10,0g, 39,5mmol) được tạo huyền phù trong axetonitril (50ml), DIPEA (15ml, 87mmol) được bổ sung ở nhiệt độ trong phòng, phosphoryl clorua (7,4ml, 79mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 17 giờ. Hỗn hợp để nguội, và hỗn hợp phản ứng được bổ sung nhỏ giọt vào nước đá, và được trung hòa bằng natri cacbonat (11,6g, 138mmol). Sau đó, hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, và lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất clo (hiệu suất 10,6g, 99%) ở dạng chất rắn mầu nâu. Hợp chất clo (10,6g, 39,1mmol) được hòa tan trong THF (70ml), natri metoxit (28% dung dịch metanol, 14ml, 59mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 30 phút. Hỗn hợp để nguội, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VII-46) (hiệu suất 9,21g, 88%) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-283),

hợp chất (I-285) (hiệu suất 60,4mg, 38%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-46) (132mg, 0,494mmol) và hợp chất (VIa-5) (100mg, 0,411mmol).

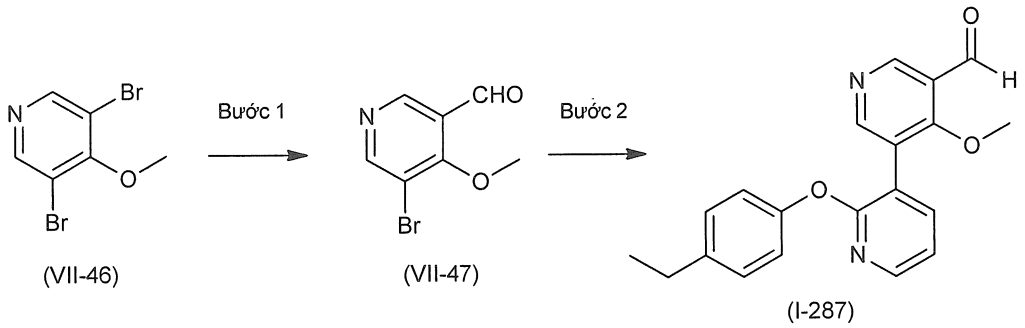
Ví dụ 286

Điều chế 2-(4-etylphenoxy)-4'-metoxy-5'-metyl-3,3'-bipyridin (I-286)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-53), hợp chất (I-286) (hiệu suất 17,3mg, 52%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-285) (40,0mg, 0,104mmol) và axit metylboronic (31,1mg, 0,519mmol).

Ví dụ 287

Điều chế 2'-(4-etylphenoxy)-4-metoxy-(3,3'-bipyridin)-5-carbaldehyt (I-287)



(VII-46) (VII-47) (I-287)

Bước 1

Hợp chất (VII-46) (100mg, 0,369mmol) được hòa tan trong THF (0,75ml), iPrMgCl•LiCl (1,3mol/l dung dịch THF, 0,30ml, 0,39mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, DMF (86µl, 1,1mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (VII-47) (hiệu suất 59,8mg, 74%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-283), hợp chất (I-287) (hiệu suất 22,3mg, 24%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (VII-47) (59,6mg, 0,276mmol) và hợp chất (VIa-5) (101mg, 0,414mmol).

Ví dụ 288

Điều chế 5'-(diflometyl)-2-(4-etylphenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-288)

Hợp chất (I-287) (20,0mg, 0,0600mmol) được hòa tan trong DCM (1,0ml), Deoxo-Fluor (nhãn hiệu đã đăng ký) (22 μL, 0,12mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (I-288) (hiệu suất 18,4mg, 86%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 289

Điều chế 2-(4-etylphenoxy)-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-289)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-289) (hiệu suất 1,9mg, 7%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-54) (50,0mg, 0,180mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (36,9mg, 0,270mmol).

Ví dụ 290

Điều chế 4'-clo-2-(4-etylphenoxy)-3,3'-bipyridin (I-290)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-283), hợp chất (I-290) (hiệu suất 95,9mg, 55%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 3-brom-4-clopyridin (VII-48) (109mg, 0,566mmol) và hợp chất (VIa-5) (165mg, 0,680mmol).

Ví dụ 291

Điều chế 4'-etyl-2-(4-etylphenoxy)-3,3'-bipyridin (I-291)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-63), hợp chất (I-291) (hiệu suất 32,6mg, 83%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-290) (40,0mg, 0,129mmol) và dietyl kẽm (1,0mol/l dung dịch THF, 0,19ml, 0,19mmol).

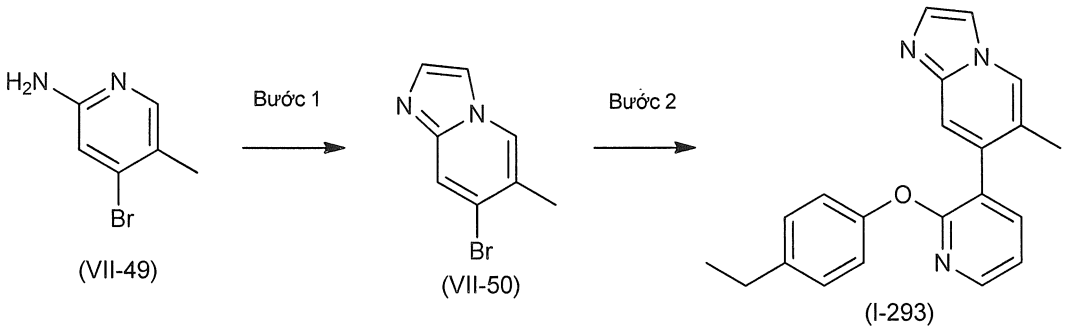
Ví dụ 292

Điều chế 7-[2-(4-etylphenoxy)pyridin-3-yl]pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-292)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-292) (hiệu suất 12,9mg, 23%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-54) (50,0mg, 0,180mmol) và pyrazolo[axit 1,5-a]pyridin-7-boronic (V-49) (58,3mg, 0,360mmol).

Ví dụ 293

Điều chế 7-[2-(4-etylphenoxy)pyridin-3-yl]-6-metylimidazo[1,2-a]pyridin (I-293)



Bước 1

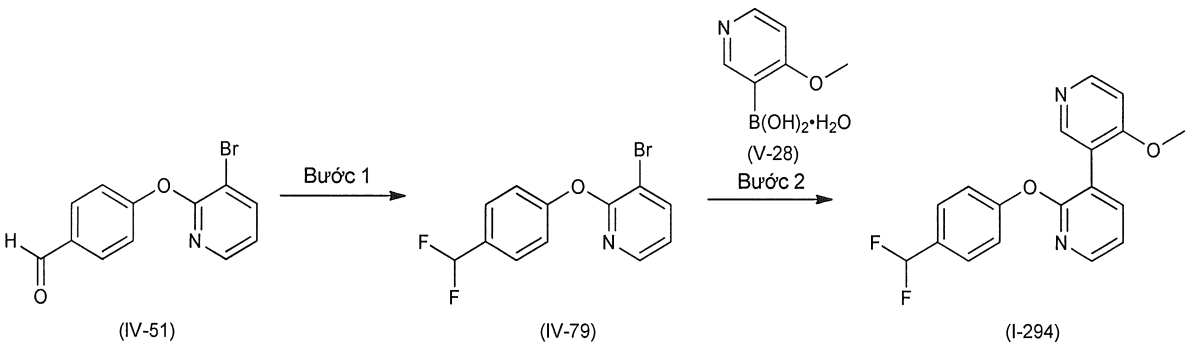
Hợp chất (VII-49) (200mg, 1,07mmol) được hòa tan trong etanol (5,0ml), natri hydro cacbonat (135mg, 1,60mmol) và 2-cloaxetaldehyt (0,27ml, 1,6mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khi gia nhiệt để hồi lưu trong 4 giờ. Hỗn hợp để nguội và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 →0:100) để thu được hợp chất (VII-50) (hiệu suất 213mg, 94%) ở dạng chất rắn mầu nâu mờ.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-293) (hiệu suất 30,6mg, 57%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-50) (41,7mg, 0,197mmol) và hợp chất (VIa-5) (40,0mg, 0,165mmol).

Ví dụ 294

Điều chế 2-[4-(diflometyl)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-294)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (IV-51) (500mg, 1,80mmol) trong DCM (15ml) được bổ sung DAST (0,71ml, 5,4mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong

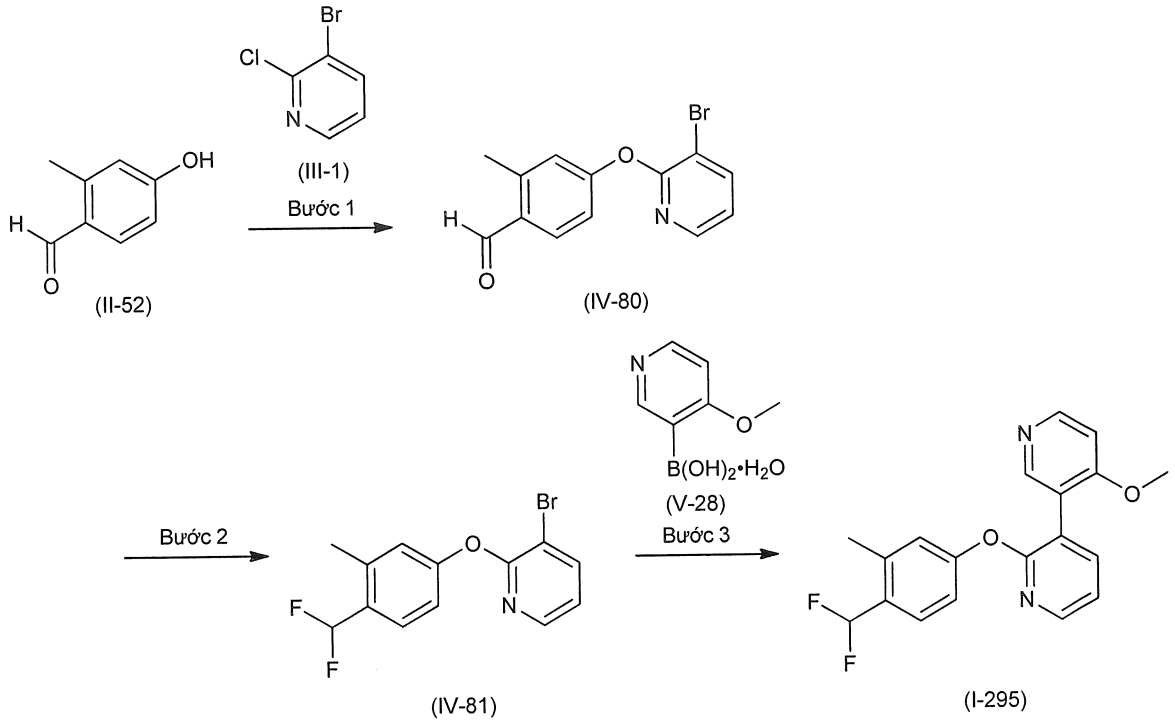
18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-79) (hiệu suất 408mg, 76%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-294) (hiệu suất 27,2mg, 50%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-79) (50,0mg, 0,167mmol) và hợp chất (V-28) (38,2mg, 0,250mmol).

Ví dụ 295

Điều chế 2-[4-(diflometyl)-3-metylphenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-295)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-80) (hiệu suất 965mg, 15%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (6,35g, 33,0mmol) và 4-hydroxy-2-metylbenzaldehyt (II-52) (3,00g, 22,0mmol).

Bước 2

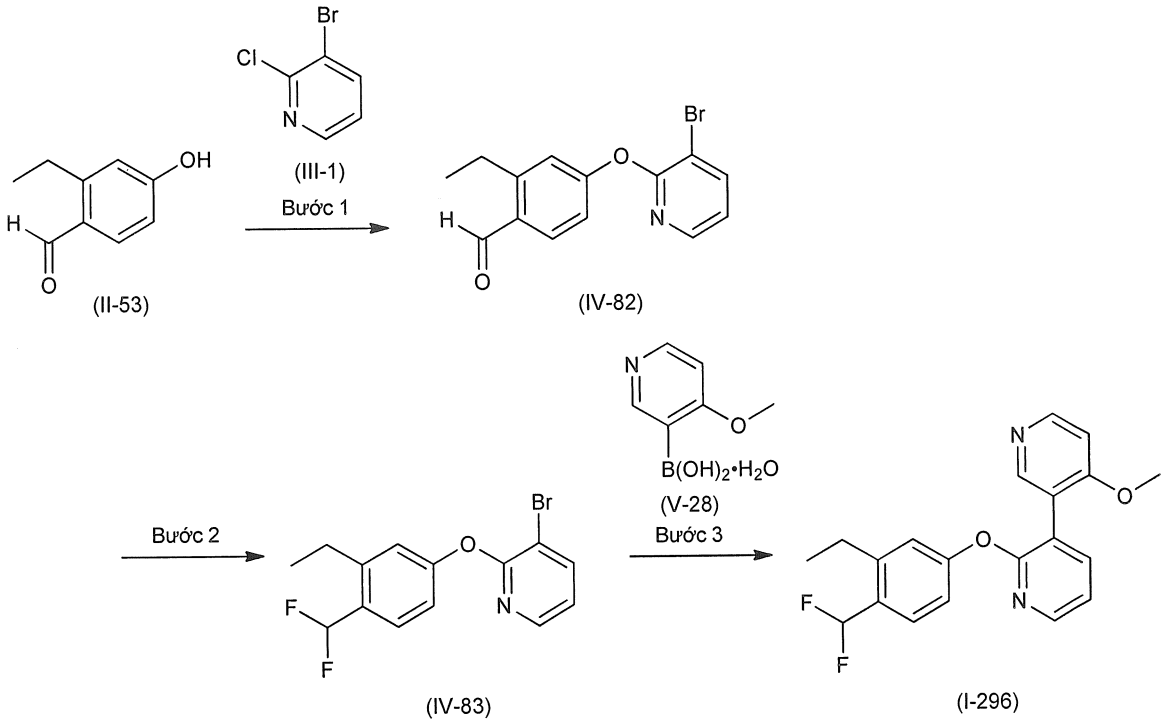
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-79), hợp chất (IV-81) (hiệu suất 655mg, 69%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-80) (771mg, 2,64mmol) và DAST (1,1ml, 7,9mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-210), hợp chất (I-295) (hiệu suất 25,0mg, 77%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-81) (30,0mg, 0,167mmol) và hợp chất (V-28) (21,9mg, 0,143mmol).

Ví dụ 296

Điều chế 2-[4-(diflometyl)-3-etylphenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-296)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (III-1) (281mg, 1,60mmol) và 2-etyl-4-hydroxybenzaldehyt (II-53) (200mg, 1,33mmol) trong NMP (3,0ml) được bổ sung xesi cacbonat (651mg, 2,00mmol), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 140°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →70:30) để thu được hợp chất (IV-82) (hiệu suất 299mg, 73%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-79), hợp chất (IV-83) (hiệu suất 66,6mg, 58%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-82) (108mg, 0,353mmol) và Deoxo-Fluor (nhãn hiệu đã đăng ký) (0,20ml,

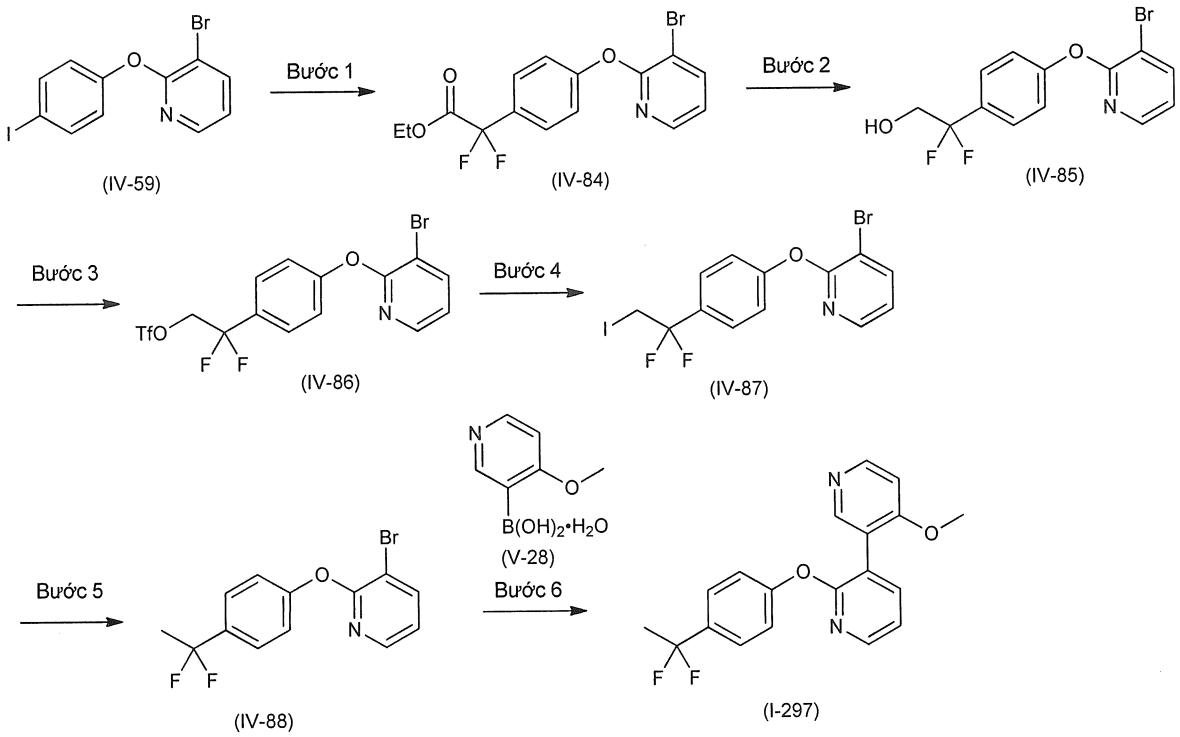
1,1mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-210), hợp chất (I-296) (hiệu suất 10,1mg, 17%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-83) (55,1mg, 0,168mmol) và hợp chất (V-28) (43,1mg, 0,252mmol).

Ví dụ 297

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-297)



Bước 1

Hỗn dịch chứa hợp chất (IV-59) (5,46g, 14,5mmol), etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (2,95g, 14,5mmol), đồng (bột, <75 µm, 99,9%, 2,12g, 33,4mmol) trong DMSO (70ml) được khuấy ở 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, dung dịch kali monohydro phosphat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-84).

Bước 2

Hợp chất (IV-84) được hòa tan trong metanol (40ml), natri borohydrua (549mg, 14,5mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở

nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-85) [hiệu suất 1,17g, 24% (2 bước)].

Bước 3

Hợp chất (IV-85) (1,15g, 3,48mmol) và pyridin (1,7ml, 21mmol) được hòa tan trong DCM (5,0ml), triflometansulfonic anhydrua (1,8ml, 10mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-86) (hiệu suất 1,25g, 78%).

Bước 4

Hợp chất (IV-86) (1,18g, 2,55mmol) được hòa tan trong axeton (12ml), natri iodua (1,91g, 12,8mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-87) (hiệu suất 1,05g, 93%).

Bước 5

Hợp chất (IV-87) (1,00g, 2,27mmol) được hòa tan trong THF (2,5ml), tributyltin hydrua (3,0ml, 11mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-88) (hiệu suất 75mg, 11%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 6

Hợp chất (IV-88) (22,0mg, 0,0700mmol), hợp chất (V-28) (16,1mg, 0,105mmol), $(A\text{-}^{ta}Phos)_2PdCl_2$ (2,5mg, 0,004mmol) và xesi cacbonat (45,6mg, 0,140mmol) được tạo huyền phù trong dung dịch n-butanol (1,0ml)/nước (0,1ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 20 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc.

Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-297) (hiệu suất 17,0mg, 71%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 298

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-298)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-298) (hiệu suất 37,0mg, 85%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-88) (40,0mg, 0,127mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (29,2mg, 0,191mmol).

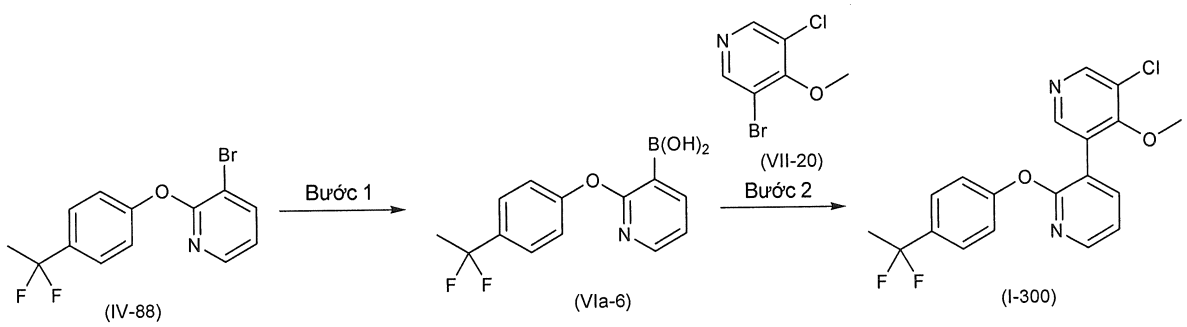
Ví dụ 299

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-299)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-299) (hiệu suất 13,7mg, 33%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-88) (40,0mg, 0,127mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (26,2mg, 0,191mmol).

Ví dụ 300

Điều chế 5'-clo-2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-300)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (IV-88) (600mg, 1,90mmol) trong THF (4,0ml) được bổ sung iPrMgBr•LiCl (1,3mol/l dung dịch THF, 2,00ml, 2,60mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, trong khi làm lạnh bằng nước đá, triisopropyl borat (1,32ml, 5,69mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 10 phút. 1mol/l axit clohydric được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VIa-6) (hiệu suất 352mg, 66%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-300) (hiệu suất 24,5mg, 36%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-6) (40,0mg, 0,180mmol) và hợp chất (VII-20) (60,2mg, 0,216mmol).

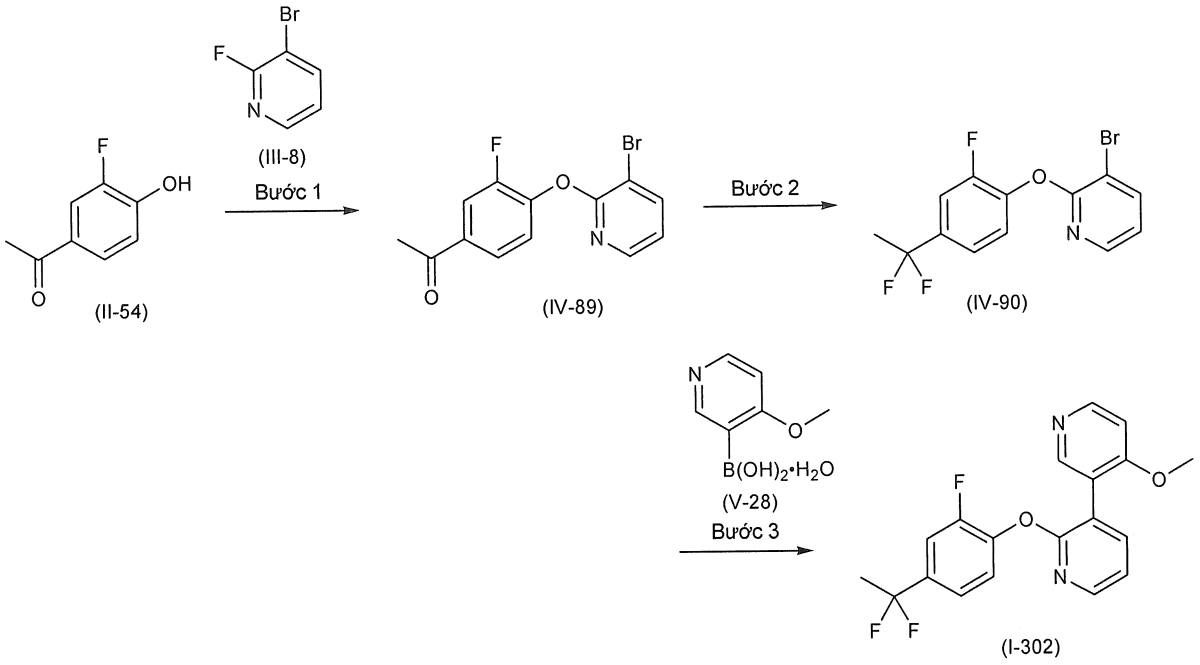
Ví dụ 301

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]-5'-flo-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-301)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-301) (hiệu suất 45,8mg, 52%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-6) (50,0mg, 0,243mmol) và hợp chất (VII-34) (74,5mg, 0,267mmol).

Ví dụ 302

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)-2-flophenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-302)



Bước 1

Hợp chất (III-8) (200mg, 1,14mmol) và hợp chất (II-54) (193mg, 1,25mmol) được hòa tan trong NMP (2,0ml), xesi cacbonat (555mg, 1,71mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-89) (hiệu suất 192mg, 55%).

Bước 2

Hợp chất (IV-89) (168mg, 0,542mmol) được hòa tan trong THF (1,0ml), Deoxo-

Fluor (nhãn hiệu đã đăng ký) (1,50ml, 8,13mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 36 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-90) (hiệu suất 99mg, 55%).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-302) (hiệu suất 36,1mg, 74%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-90) (45,0mg, 0,135mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (31,1mg, 0,203mmol).

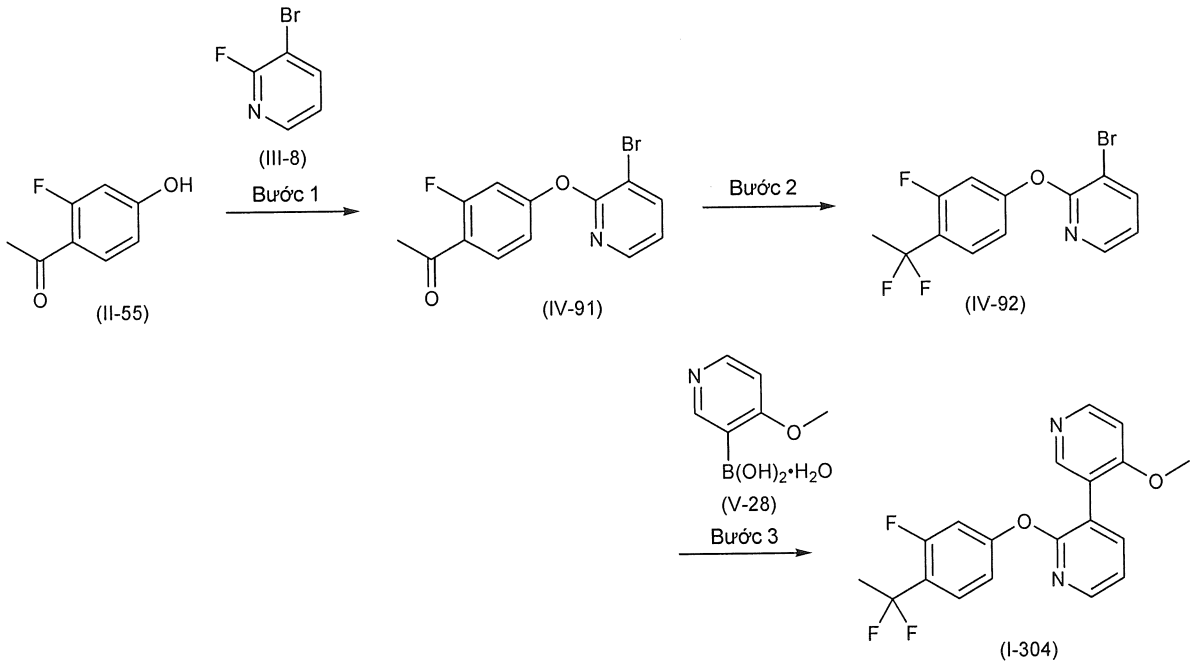
Ví dụ 303

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)-2-flophenoxy]-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-303)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-303) (hiệu suất 25,2mg, 54%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-90) (45,0mg, 0,135mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (27,8mg, 0,203mmol).

Ví dụ 304

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)-3-flophenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-304)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-89),

hợp chất (IV-91) (hiệu suất 330mg, 71%) thu được từ hợp chất (III-8) (394mg, 2,24mmol) và hợp chất (II-55) (230mg, 1,49mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-90), hợp chất (IV-92) (hiệu suất 98mg, 57%) thu được từ hợp chất (IV-91) (160mg, 0,516mmol) và Deoxo-Fluor (nhãn hiệu đã đăng ký) (0,951ml, 5,16mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-304) (hiệu suất 36,1mg, 74%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-92) (45,0mg, 0,135mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (31,1mg, 0,203mmol).

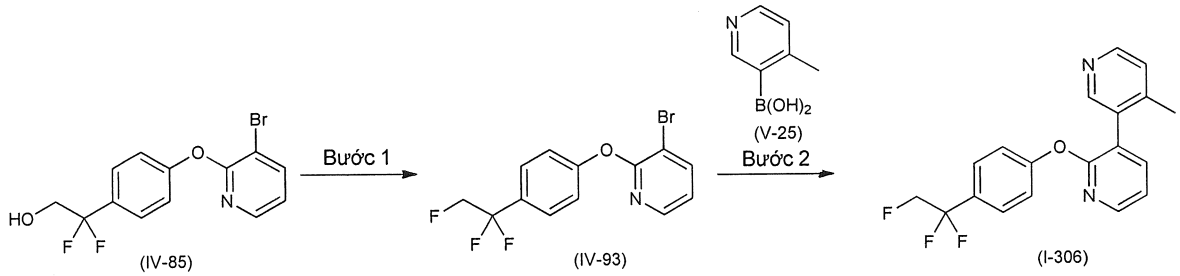
Ví dụ 305

Điều chế 2-[4-(1,1-difloetyl)-3-flophenoxy]-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-305)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-305) (hiệu suất 27,1mg, 58%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-92) (45,0mg, 0,135mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (27,8mg, 0,203mmol).

Ví dụ 306

Điều chế 4'-metyl-2-[4-(1,1,2-trifloetyl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-306)



Bước 1

Hợp chất (IV-85) (300mg, 0,909mmol) được hòa tan trong DCM (3,0ml), DAST (180µl, 1,36mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-93) (hiệu suất 112mg, 37%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-306) (hiệu suất 19,3mg, 37%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-93) (50,0mg, 0,151mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (30,9mg, 0,226mmol).

Ví dụ 307

Điều chế 7-{2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-307)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-307) (hiệu suất 11,2mg, 15%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-6) (60,0mg, 0,215mmol) và 7-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-51) (63,0mg, 0,258mmol).

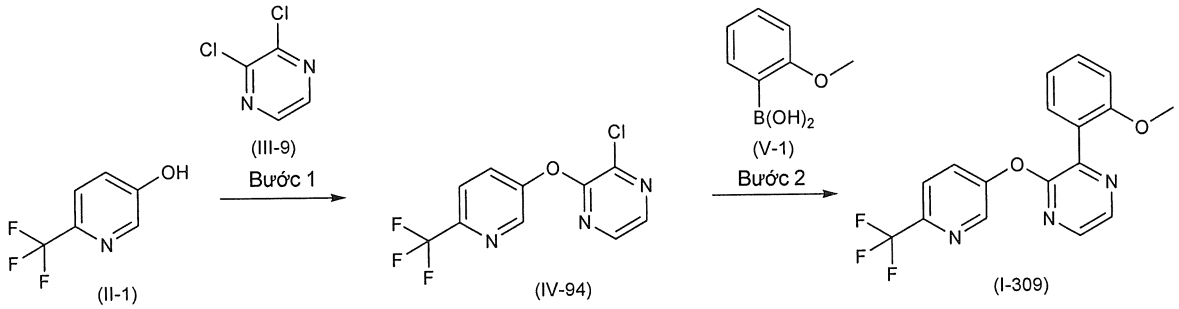
Ví dụ 308

Điều chế 5-{2-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]pyridin-3-yl}quinoxalin (I-308)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-308) (hiệu suất 9,6mg, 12%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (VIa-6) (60,0mg, 0,215mmol) và 5-bromquinoxalin (VII-2) (53,9mg, 0,258mmol).

Ví dụ 309

Điều chế 2-(2-metoxyphenyl)-3-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyrazin (I-309)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-94) (hiệu suất 846mg, 78%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-9) (500mg, 3,36mmol) và 6-(triflometyl)pyridin-3-ol (II-1) (547mg, 3,36mmol).

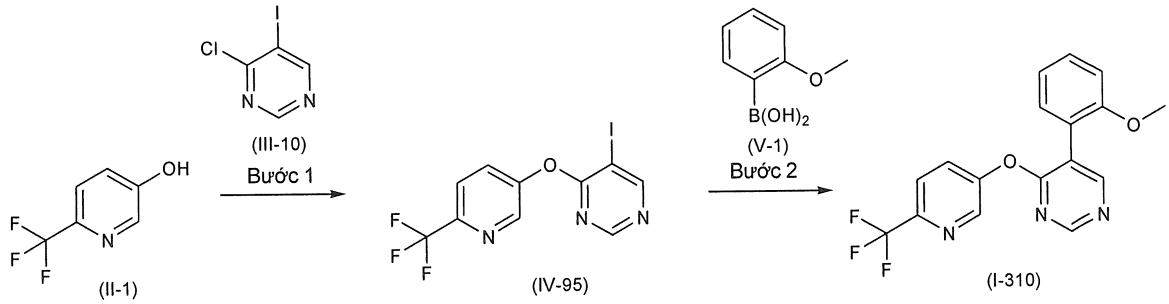
Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-309) (hiệu suất 62,0mg, 98%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-94) (50,0mg, 0,181mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (35,8mg,

0,236mmol).

Ví dụ 310

Điều chế 5-(2-metoxyphenyl)-4-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyrimidin (I-310)



Bước 1

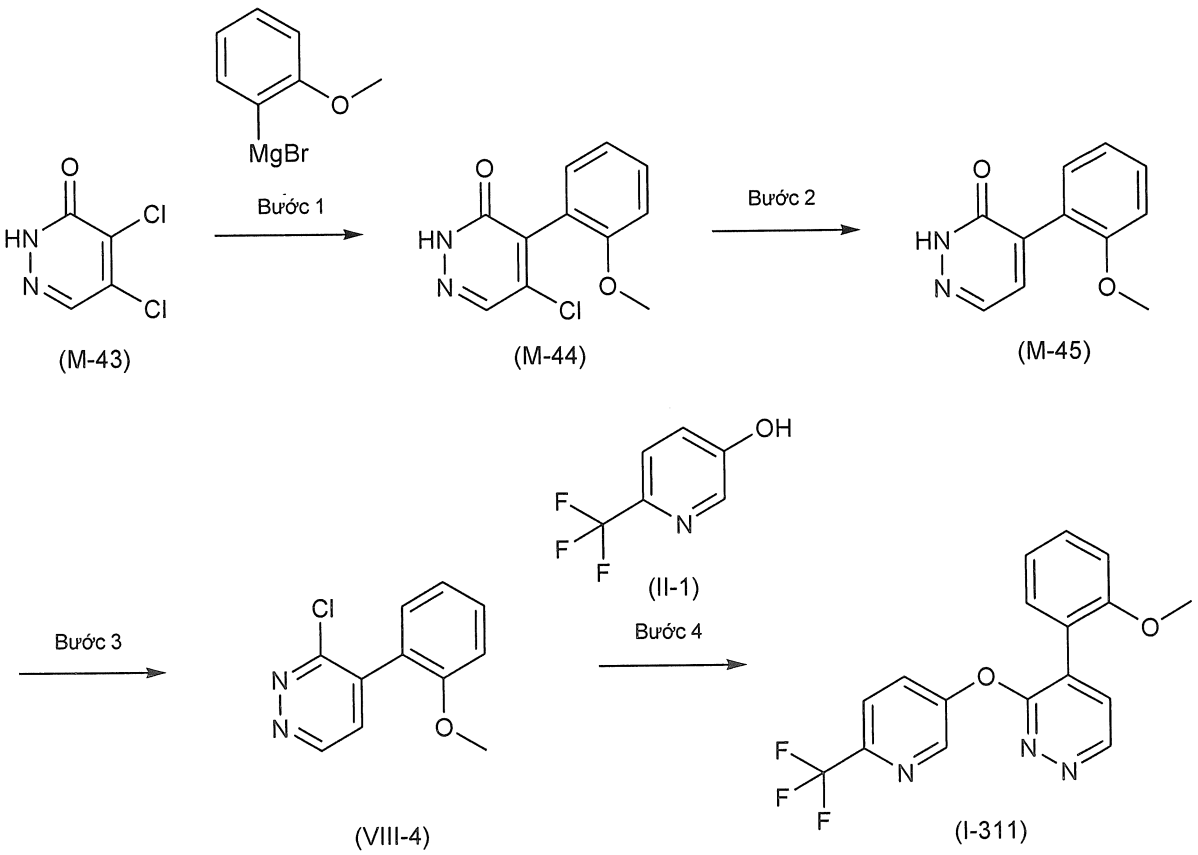
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-95) (hiệu suất 7,40g, 79%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-10) (6,18g, 25,7mmol) và 6-(triflometyl)pyridin-3-ol (II-1) (5,00g, 30,8mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-310) (hiệu suất 78,7mg, 83%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-95) (100mg, 0,0272mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (49,7mg, 0,327mmol).

Ví dụ 311

Điều chế 4-(2-metoxyphenyl)-3-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridazin (I-311)



Bước 1

Dung dịch chứa 4,5-diclopyridazinon (M-43) (100mg, 0,606mmol) trong THF (3,5ml) được bổ sung vào, dưới khí quyển argon, 1,0mol/l 2-metoxyphenylmagiê bromua (1,50ml, 1,50mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-44) (hiệu suất 130mg, 91%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Hợp chất (M-44) (130mg, 0,549mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), 1,0mol/l natri hydroxit (1,4ml, 1,40mmol) và 10% Pd/C (10,0mg, 7,7% trọng lượng) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro (3 atm) trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite, axit clohydric được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-45) (hiệu suất 60,0mg, 54%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 3

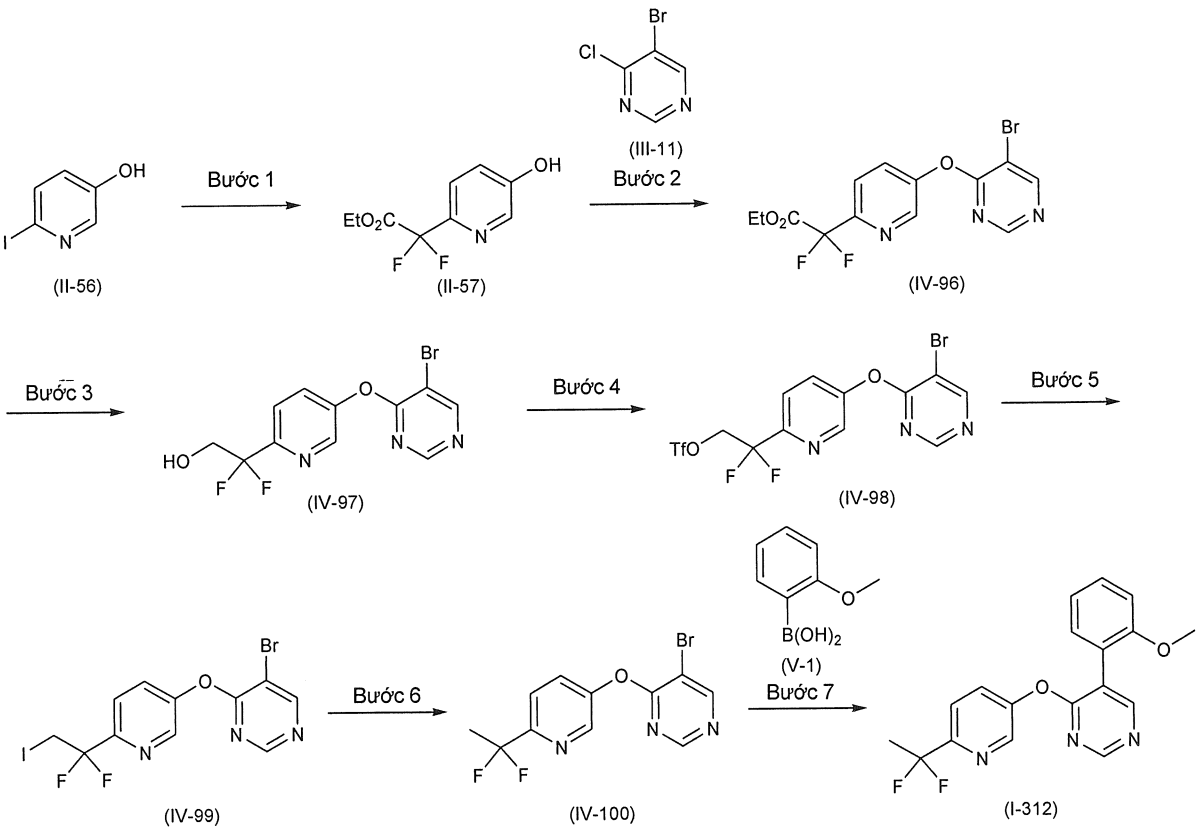
Hợp chất (M-45) (60,0mg, 0,297mmol) được hòa tan trong phosphooxyclorua (1,0ml, 1,5mmol), và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng lần lượt được bổ sung nước đá và natri hydro cacbonat, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (VIII-4) (hiệu suất 65,0mg, 99%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 4

Hợp chất (VIII-4) (30,0mg, 0,136mmol) và 6-triflometylpyridin-3-ol (II-1) (25,0mg, 0,153mmol) được hòa tan trong N,N-dimetylaxetamit (0,5ml), xesi cacbonat (70,0mg, 0,215mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-311) (hiệu suất 14,0mg, 30%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Ví dụ 312

Điều chế 4-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-312)



Bước 1

Hợp chất (II-56) (5,00g, 28,7mmol), đồng (bột, <75 μm, 99,9%, 7,58g, 37,4mmol) và etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (4,16g, 66,1mmol) được hòa tan trong DMSO (70ml), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, dung dịch kali monohydro phosphat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (II-57) (hiệu suất 1,30g, 21%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-96) (hiệu suất 6,90g, 78%) thu được từ hợp chất (II-57) (5,05g, 26,1mmol) và hợp chất (III-11) (5,15g, 23,7mmol).

Bước 3

Hợp chất (IV-96) (16,4g, 43,8mmol) được hòa tan trong metanol (80ml), natri borohydrua (6,63g, 175mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-97) (hiệu suất 6,30g, 43%).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-80), hợp chất (IV-98) (hiệu suất 7,40g, 84%) thu được từ hợp chất (IV-97) (6,30g, 19,0mmol) và triflometansulfonic anhydrua (9,61ml, 56,9mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-12), hợp chất (IV-99) (hiệu suất 6,70g, 96%) thu được từ hợp chất (IV-98) (7,30g, 15,7mmol) và natri iodua (11,8g, 79,0mmol).

Bước 6

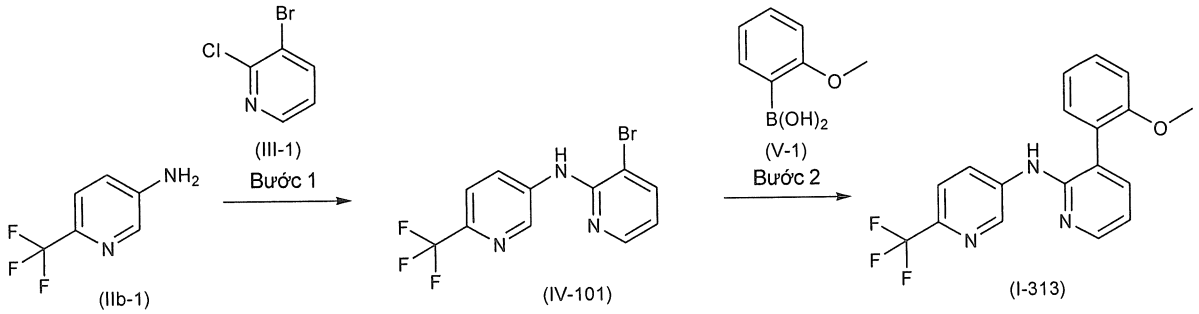
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-82), Bước 3, hợp chất (IV-100) (hiệu suất 3,00g, 63%) thu được từ hợp chất (IV-99) (6,70g, 15,2mmol) và tributyltin hydrua (13,2g, 45,5mmol).

Bước 7

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-312) (hiệu suất 45,0mg, 92%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-100) (45,0mg, 0,142mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (32,4mg, 0,214mmol).

Ví dụ 313

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-N-[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]pyridin-2-amin (I-313)



Bước 1

Hợp chất (III-1) (500mg, 2,60mmol) và 6-(triflometyl)pyridin-3-amin (IIb-1) (463mg, 2,86mmol) được hòa tan trong IPA (5,0ml), monohydrat của axit p-toluensulfonic (494mg, 2,60mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 160°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, pha loãng với etyl axetat, và được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và nước muối bão hòa. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →80:20) để thu được hợp chất (IV-101) (hiệu suất 188mg, 23%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,80 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,25 (1H, br s), 7,65 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,83 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 8,78 (1H, d, J=1,8 Hz).

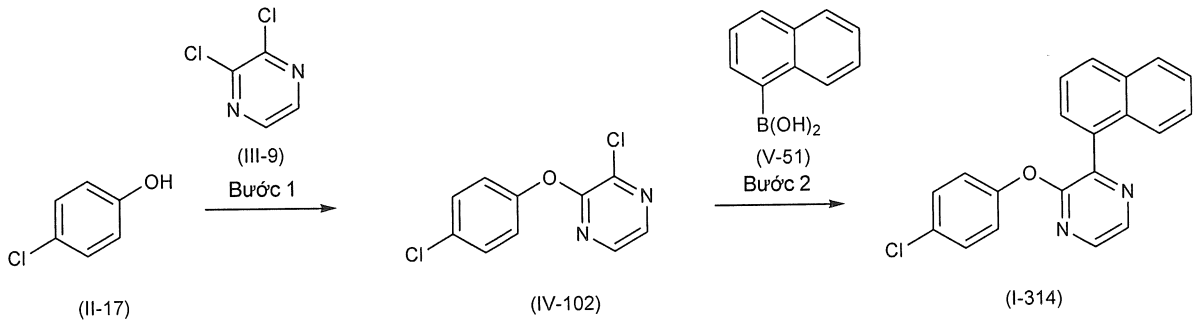
ESI-MS m/z: 318, 320 $[M+H]^+$.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-313) (hiệu suất 32,4mg, 75%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-101) (40,0mg, 0,126mmol) và hợp chất (V-1) (24,8mg, 0,163mmol).

Ví dụ 314

Điều chế 2-(4-clophenoxy)-3-(naphtalen-1-yl)pyrazin (I-314)



Bước 1

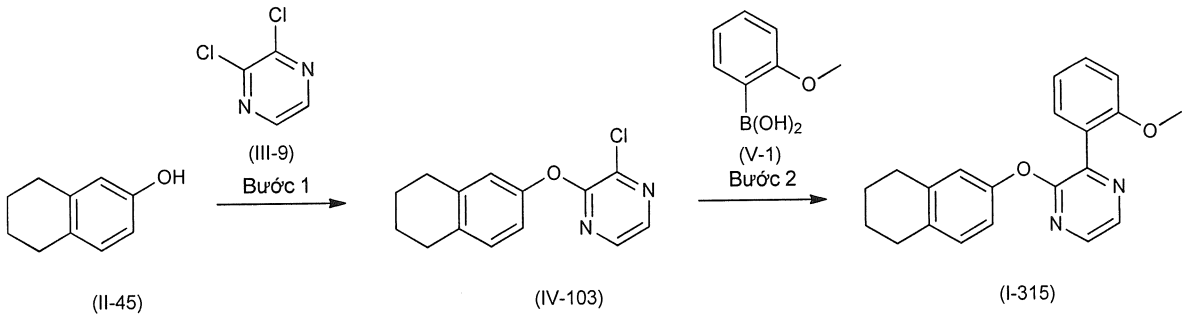
2,3-diclopyrazin (III-9) (500mg, 3,36mmol) và 4-clophenol (II-17) (431mg, 3,36mmol) được hòa tan trong DMF (10ml), kali cacbonat (557mg, 4,03mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 15 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →85:15) để thu được hợp chất (IV-102) (hiệu suất 809mg, định lượng) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-314) (hiệu suất 33,0mg, 48%) thu được ở dạng chất rắn từ hợp chất (IV-102) (50,0mg, 0,207mmol) và axit 1-naphtylboronic (V-51) (47,0mg, 0,273mmol).

Ví dụ 315

Điều chế 2-(2-metoxyphenyl)-3-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]pyrazin (I-315)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-102), hợp chất (IV-103) (hiệu suất 846mg, 97%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-9) (500mg, 3,36mmol) và 5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-ol (II-45) (497mg, 3,36mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-315) (hiệu suất 27,4mg, 43%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-103) (50,0mg, 0,192mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (37,9mg, 0,249mmol).

Ví dụ 316

Điều chế 2-(2-metoxypyridin-3-yl)-3-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]pyrazin (I-316)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-316) (hiệu suất 53,8mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-103) (50,0mg, 0,192mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (38,1mg, 0,249mmol).

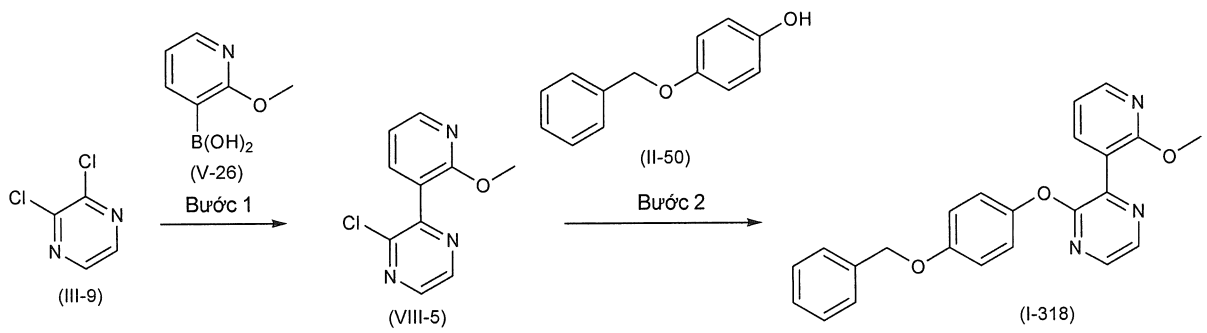
Ví dụ 317

Điều chế 2-(4-metoxypyridin-3-yl)-3-[(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-yl)oxy]pyrazin (I-317)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-317) (hiệu suất 12,9mg, 20%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-103) (50,0mg, 0,192mmol) và axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28a) (38,1mg, 0,249mmol).

Ví dụ 318

Điều chế 2-[4-(benzyloxy)phenoxy]-3-(2-metoxypyridin-3-yl)pyrazin (I-318)



Bước 1

2,3-diclopyrazin (III-9) (925mg, 6,21mmol), axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (1,23g, 8,07mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (221mg, 0,312mmol) và xesi cacbonat (4,05g, 12,4mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (30ml) và nước (6ml), và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 1,5 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và lọc,

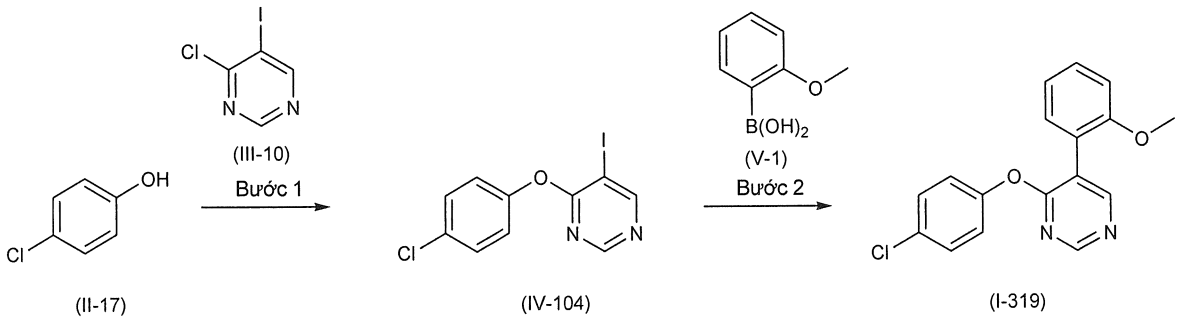
và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 10:1) để thu được hợp chất (VIII-5) (844mg, hiệu suất 61%) ở dạng chất dầu.

Bước 2

Hợp chất (VIII-5) (65,0mg, 0,293mmol) và 4-benzyloxyphenol (II-50) (64,0mg, 0,323mmol) được hòa tan trong NMP (1,0ml), xesi cacbonat (115mg, 0,383mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 180°C trong 5 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 5:1) để thu được hợp chất (I-318) (hiệu suất 18,0mg, 16%) ở dạng chất rắn.

Ví dụ 319

Điều chế 4-(4-clophenoxy)-5-(2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-319)



Bước 1

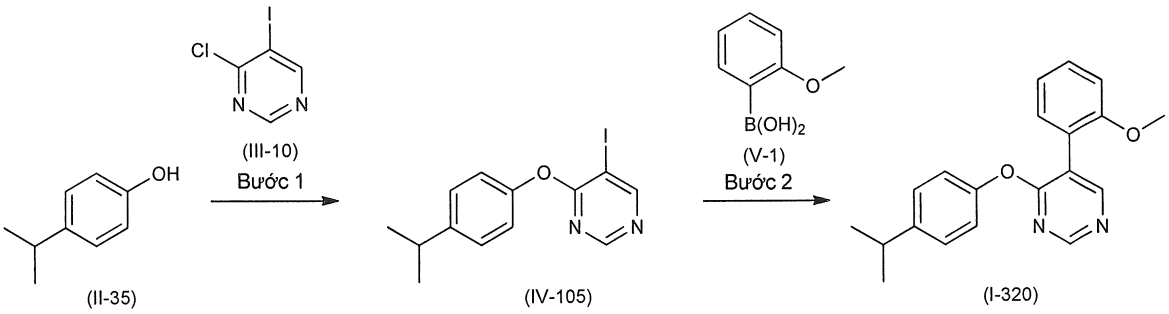
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-104) (hiệu suất 360mg, 65%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-10) (400mg, 1,66mmol) và 4-clophenol (II-17) (257mg, 2,00mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-319) (hiệu suất 50,3mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-104) (48,9mg, 0,147mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (26,8mg, 0,175mmol).

Ví dụ 320

Điều chế 4-(4-isopropylphenoxy)-5-(2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-320)



Bước 1

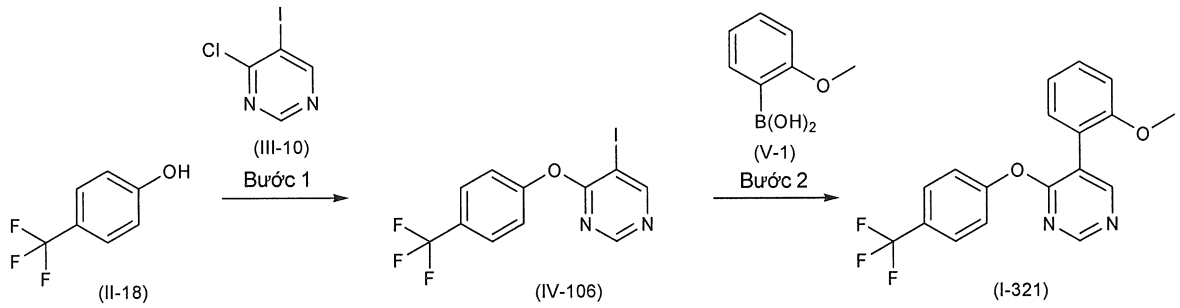
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-105) (hiệu suất 312mg, 55%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (III-10) (400mg, 1,66mmol) và 4-isopropylphenol (II-35) (272mg, 2,00mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-320) (hiệu suất 51,3mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-105) (50,0mg, 0,147mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (26,8mg, 0,175mmol).

Ví dụ 321

Điều chế 5-(2-metoxyphenyl)-4-[4-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin (I-321)



Bước 1

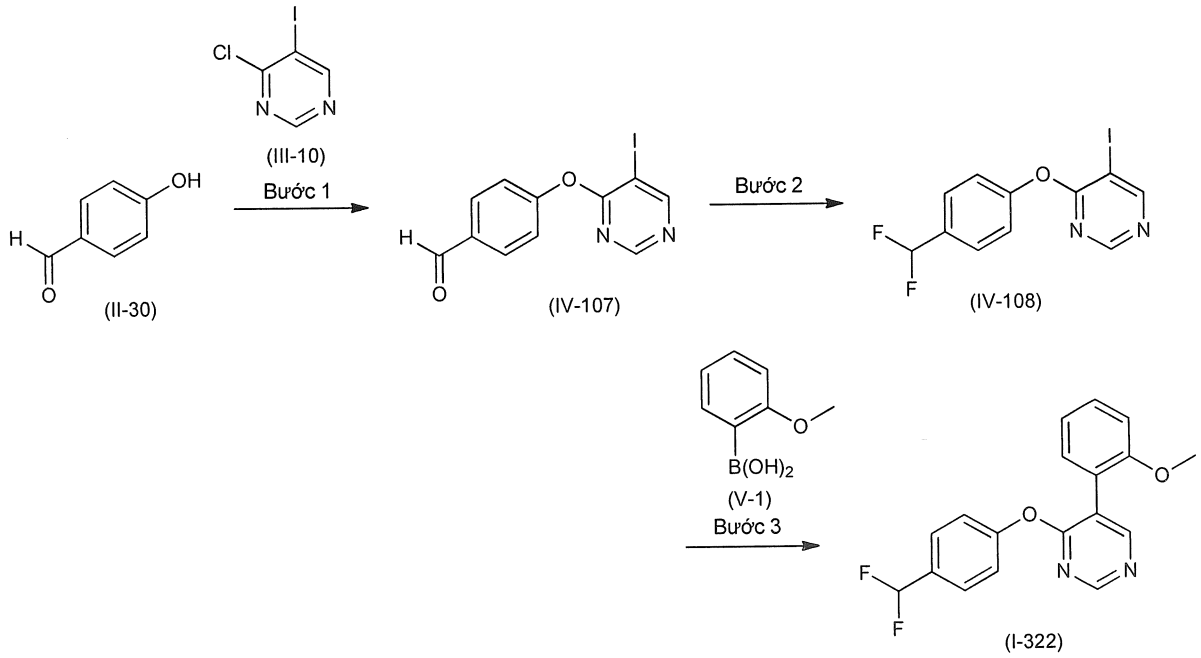
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-106) (hiệu suất 1,20g, 79%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-10) (1,00g, 4,16mmol) và 4-(triflometyl)phenol (II-18) (909mg, 4,99mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-321) (hiệu suất 36,0mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-106) (30,0mg, 0,0838mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (18,7mg, 0,123mmol).

Ví dụ 322

Điều chế 4-[4-(diflometyl)phenoxy]-5-(2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-322)



Bước 1

Hợp chất (III-10) (1,80g, 7,49mmol) và hợp chất (II-30) (0,914g, 7,49mmol) được hòa tan trong DMSO (3,0ml), xesi cacbonat (407mg, 1,25mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 80°C trong 30 phút. Hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat và nước, và lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-107) (hiệu suất 1,35g, 55%) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Bước 2

Hợp chất (IV-107) (1,30g, 3,99mmol) được hòa tan trong DCM (10ml), DAST (1,58ml, 12,0mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-108) (hiệu suất 1,21g, 87%).

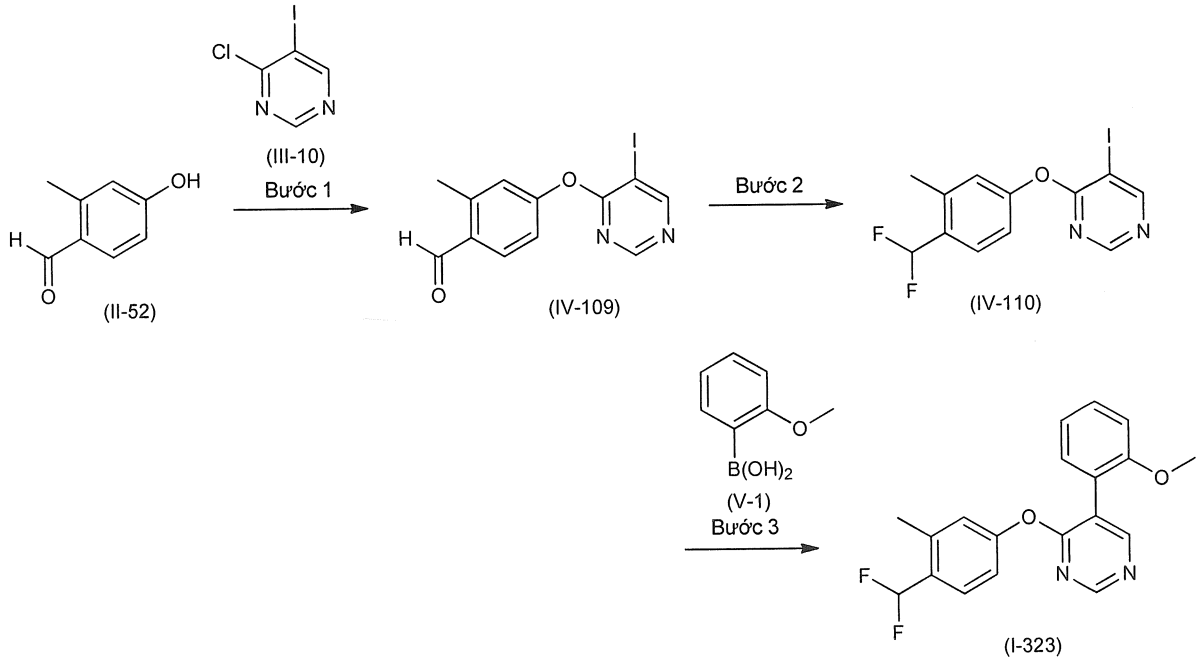
Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-322) (hiệu suất 21,0mg, 56%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp

chất (IV-108) (40,0mg, 0,115mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (26,2mg, 0,172mmol).

Ví dụ 323

Điều chế 4-[4-(diflometyl)-3-metylphenoxy]-5-(2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-323)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-107), hợp chất (IV-109) (hiệu suất 1,29g, 69%) thu được từ hợp chất (III-10) (1,32g, 5,49mmol) và hợp chất (II-52) (0,897g, 6,59mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-108), hợp chất (IV-110) (hiệu suất 580mg, 44%) thu được từ hợp chất (IV-109) (1,25g, 3,68mmol) và DAST (2,43ml, 18,4mmol).

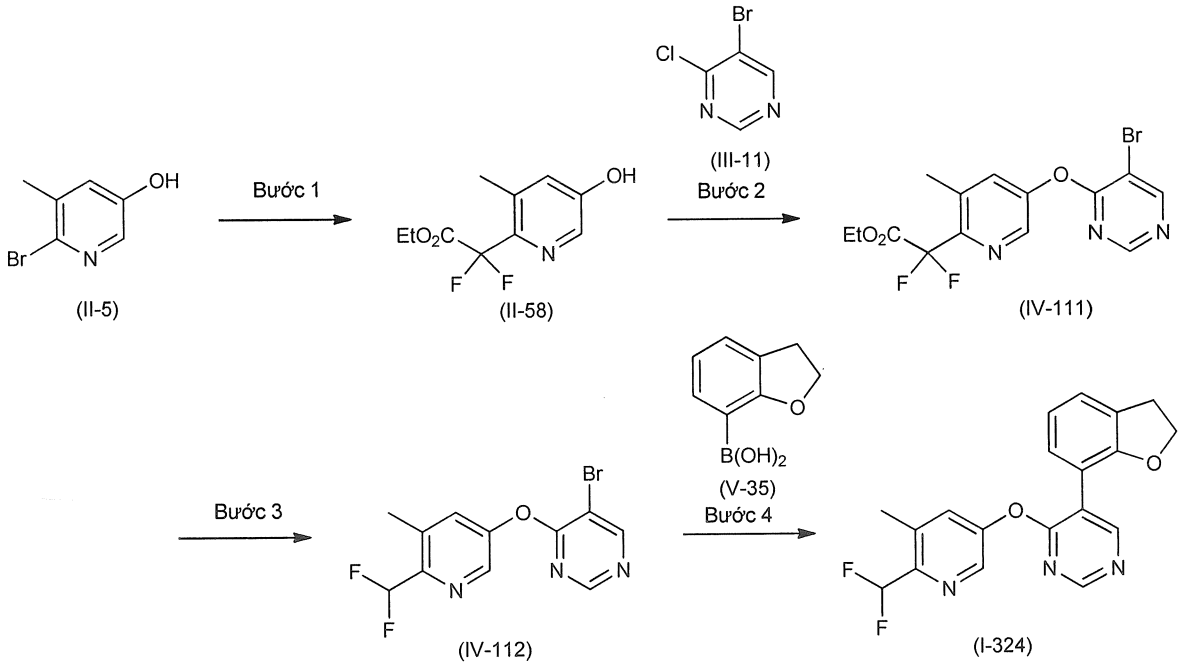
Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-323) (hiệu suất 16,5mg, 58%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-110) (30,0mg, 0,0830mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (18,9mg, 0,124mmol).

Ví dụ 324

Điều chế 4-{[6-(diflometyl)-5-metylpyridin-3-yl]oxy}-5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-

yl)pyrimidin (I-324)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (II-57), hợp chất (II-58) (hiệu suất 1,18g, 48%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (II-5) (2,00g, 10,6mmol) và etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (2,59g, 12,7mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-111) (hiệu suất 670mg, 34%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (II-58) (1,18g, 5,10mmol) và hợp chất (III-11) (987mg, 5,10mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-17), hợp chất (IV-112) (hiệu suất 120mg, 74%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-111) (200mg, 0,515mmol) và magiê clorua hexahydrat (241mg, 1,19mmol).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-324) (hiệu suất 20,1mg, 59%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-112) (30,0mg, 0,0949mmol) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic (V-35) (32,4mg, 0,214mmol).

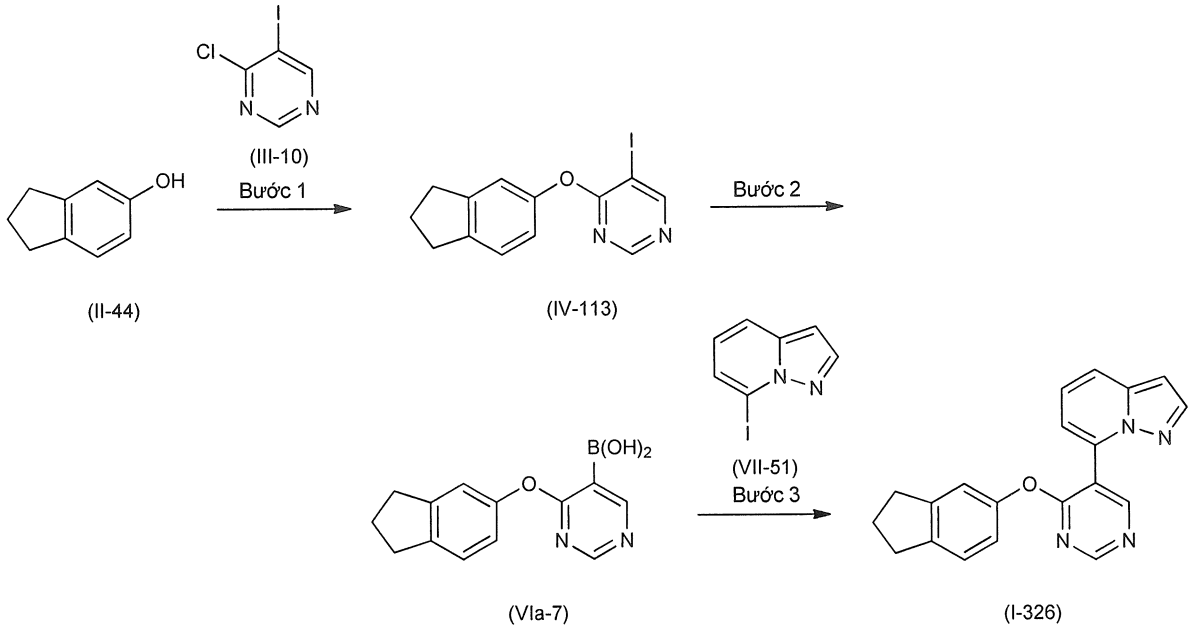
Ví dụ 325

Điều chế 5-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)-4-{[6-(diflometyl)-5-metylpyridin-3-yl]oxy}pyrimidin (I-325)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-325) (hiệu suất 20,1mg, 56%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-112) (30,0mg, 0,0949mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (26,8mg, 1,42mmol).

Ví dụ 326

Điều chế 7-{4-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]pyrimidin-5-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-326)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-113) (hiệu suất 157mg, 56%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-10) (200mg, 0,832mmol) và 2,3-dihydro-1H-inden-5-ol (II-44) (134mg, 0,998mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIa-2), hợp chất (VIa-7) (hiệu suất 80,8mg, 90%) thu được ở dạng chất rắn mầu vàng từ hợp chất (IV-113) (119mg, 0,352mmol), 1,3mol/l dung dịch THF chứa iPrMgBr•LiCl (0,325ml, 4,22mmol) và triisopropyl borat (245 µL, 1,06mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-326) (hiệu suất 36,0mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-7) (50,0mg, 0,195mmol) và 7-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-51) (39,7mg, 0,163mmol).

Ví dụ 327

Điều chế 5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-4-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyrimidin (I-327)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-327) (hiệu suất 10,2mg, 35%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-95) (30,0mg, 0,0817mmol) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic (V-35) (16,1mg, 0,0981mmol).

Ví dụ 328

Điều chế 5-(4,5-diflo-2-metoxyphenyl)-4-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyrimidin (I-328)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-328) (hiệu suất 8,5mg, 27%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-95) (30,0mg, 0,0817mmol) và axit 4,5-diflo-2-metoxyphenylboronic (V-40) (18,4mg, 0,0981mmol).

Ví dụ 329

Điều chế 5-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)-4-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyrimidin (I-329)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-329) (hiệu suất 35,1mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-95) (40,0mg, 0,109mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (26,6mg, 0,142mmol).

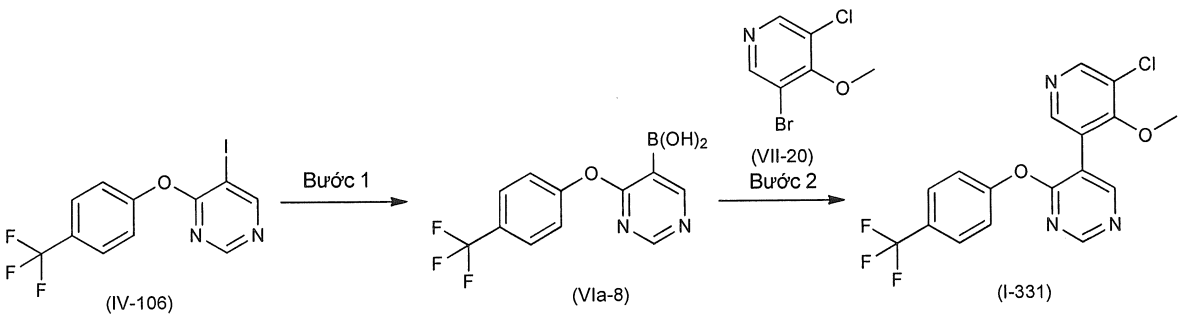
Ví dụ 330

Điều chế 5-(2-metoxypyridin-3-yl)-4-[4-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin (I-330)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-330) (hiệu suất 26,5mg, 90%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-106) (30,0mg, 0,0838mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (18,8mg, 0,123mmol).

Ví dụ 331

Điều chế 5-(5-clo-4-metoxypyridin-3-yl)-4-[4-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin (I-331)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIa-2), hợp chất (VIa-8) (hiệu suất 107mg, 69%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-106) (200mg, 0,515mmol), 1,3mol/l dung dịch THF chứa iPrMgBr•LiCl (504 µL, 0,655mmol) và triisopropyl borat (380 µL, 1,64mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-331) (hiệu suất 6,3mg, 7%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-8) (50,0mg, 0,225mmol) và 3-brom-5-clo-4-metoxypyridin (VII-20) (77,0mg, 0,270mmol).

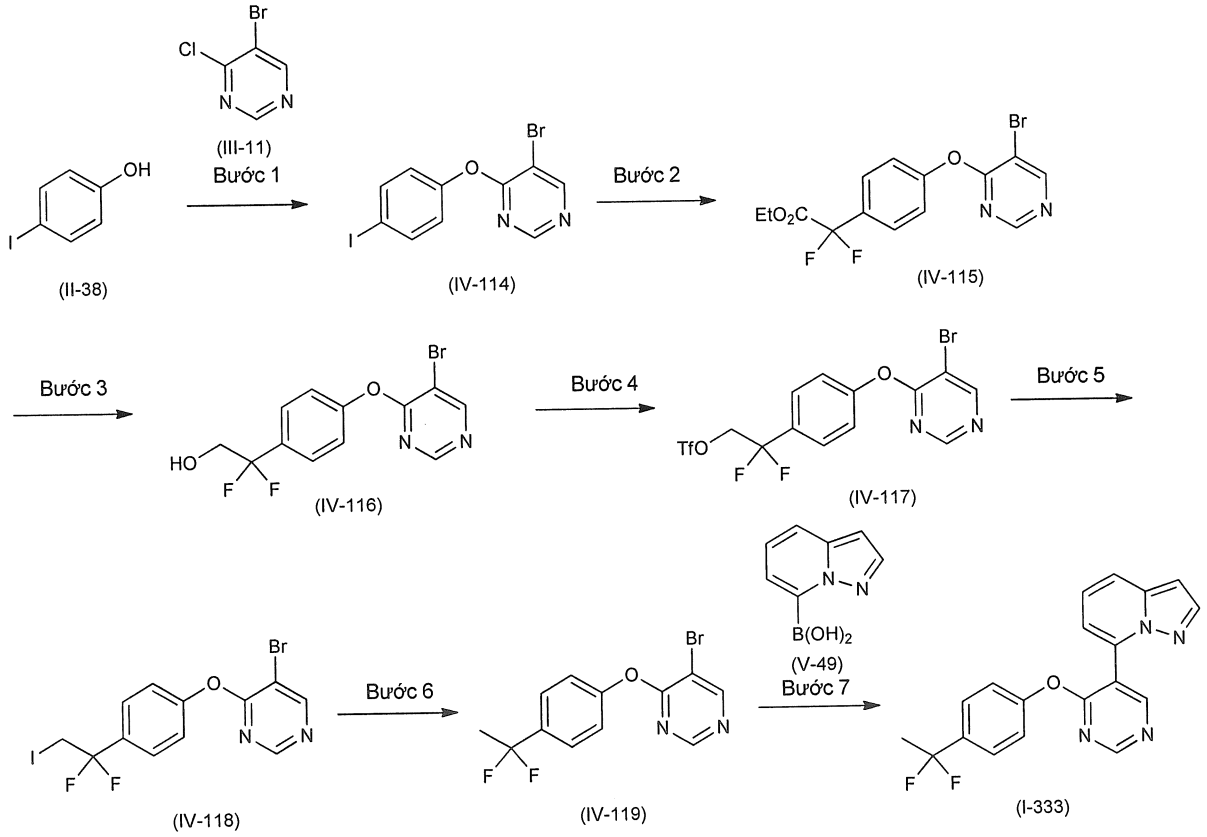
Ví dụ 332

Điều chế 7-{4-[4-(triflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-332)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-332) (hiệu suất 1,30g, 23%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIa-8) (4,45g, 15,7mmol) và 7-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-51) (3,82g, 15,7mmol).

Ví dụ 333

Điều chế 7-{4-[4-(1,1-difloetyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-333)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-114) (hiệu suất 15,5g, 80%) thu được từ hợp chất (III-11) (10,0g, 51,7mmol) và 4-iodophenol (II-38) (13,7g, 62,0mmol).

Bước 2

Hợp chất (IV-114) (15,0g, 39,7mmol), etyl 2-brom-2,2-difloaxetat (8,61g, 39,7mmol) và đồng (bột, <75 μm, 99,9%, 5,75g, 91,0mmol) được hòa tan trong DMSO (50ml), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, dung dịch kali monohydro phosphat nước bão hoà được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-115).

Bước 3

Hợp chất (IV-115) được hòa tan trong THF (10ml), natri borohydrua (1,21g, 31,9mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được

tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-116) [hiệu suất 905mg, 23% (2 bước)].

Bước 4

Hợp chất (IV-116) (900mg, 2,72mmol) và pyridin (1,76ml, 21,7mmol) được hòa tan trong DCM (5,0ml), triflometansulfonic anhydrua (1,84ml, 10,9mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-117) (hiệu suất 682mg, 54%).

Bước 5

Hợp chất (IV-117) (682mg, 1,47mmol) được hòa tan trong axeton (3,0ml), natri iodua (1,10g, 7,36mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-118) (hiệu suất 440mg, 68%).

Bước 6

Hợp chất (IV-118) (435mg, 0,986mmol) được hòa tan trong THF (0,40ml), tributyltin hydrua (1,32ml, 4,93mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-119) (hiệu suất 265mg, 85%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 7

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-333) (hiệu suất 13,0mg, 23%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-119) (50,0mg, 0,159mmol) và axit pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-boronic (V-49) (51,4mg, 0,317mmol).

Ví dụ 334

Điều chế 4-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)pyrimidin (I-334)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-334) (hiệu suất 41,2mg, 86%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-100) (40,0mg, 0,127mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (30,9mg, 0,165mmol).

Ví dụ 335

Điều chế 4-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)pyrimidin (I-335)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-335) (hiệu suất 39,1mg, 77%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-100) (45,0mg, 0,142mmol) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic (V-35) (35,0mg, 0,214mmol).

Ví dụ 336

Điều chế 4-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(4,5-diflo-2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-336)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-336) (hiệu suất 37,1mg, 77%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-100) (40,0mg, 0,127mmol) và axit 4,5-diflo-2-metoxyphenylboronic (V-40) (30,9mg, 0,165mmol).

Ví dụ tham chiếu 337

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-pyrimidin-2-amin (I-337)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-337) (hiệu suất 452mg, 82%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-28) (500mg, 1,87mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (341mg, 2,25mmol).

Ví dụ 338

Điều chế 2-clo-5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin (I-338)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-29), hợp chất (I-338) (hiệu suất 55,0mg, 38%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (I-337) (136mg, 0,462mmol), kẽm(II) clorua (107mg, 0,786mmol) và natri nitrit (54,2mg, 0,786mmol).

Ví dụ 339

Điều chế N-benzyl-5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metylpyrimidin-2-amin (I-339)

Hợp chất (I-338) (23,0mg, 0,0733mmol) được hòa tan trong DMF (1ml), N-metyl-1-phenylmetanamin (26,7mg, 0,220mmol) và kali cacbonat (50,7mg, 0,367mmol)

được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-339) (hiệu suất 15,6mg, 53%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 340

Điều chế 5-{[3-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)pyridin-2-yl]oxy}-N-etyl-N-metylpyrimidin-2-amin (I-340)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-340) (hiệu suất 21,3mg, 99%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-31) (19,0mg, 0,0615mmol) và axit 2,3-dihydrobenzofuran-7-boronic (V-35) (15,1mg, 0,0922mmol).

Ví dụ 341

Điều chế 2-[4-(triflometyl)phenoxy]-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin (I-341)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-341) (hiệu suất 10,1mg, 31%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và pinacol este của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-boronic (V-52) (26,7mg, 0,113mmol).

Ví dụ 342

Điều chế 2,4-dimetyl-5-{2-[4-(triflometyl)phenoxy]pyridin-3-yl}thiazol (I-342)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-342) (hiệu suất 25,5mg, 77%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-39) (30,0mg, 0,0943mmol) và pinacol este của axit 2,4-dimetylthiazol-5-boronic (V-53) (27,1mg, 0,113mmol).

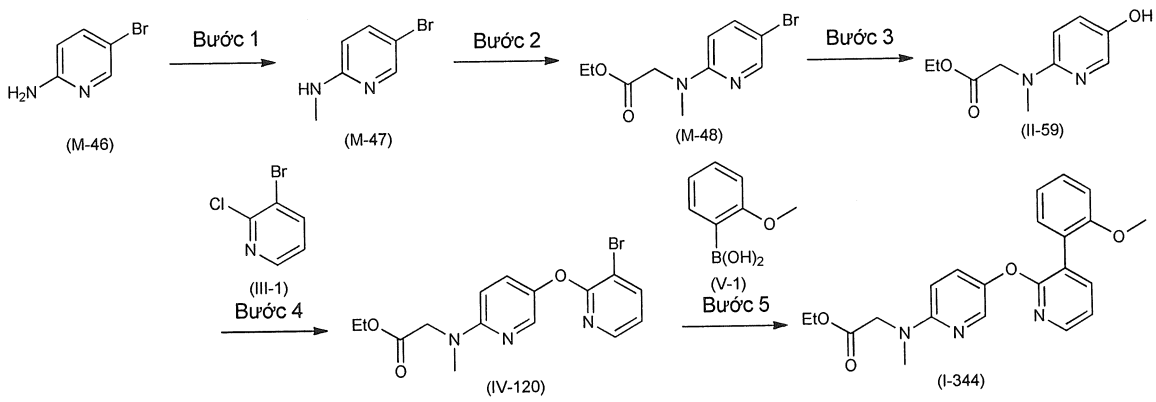
Ví dụ 343

Điều chế 5-(2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (I-343)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-343) (hiệu suất 21,5mg, 58%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ 5-brom[1,2,4]triazolo[1,5-a]pyridin (VII-9) (28,7mg, 0,145mmol) và hợp chất (VIa-3) (30,0mg, 0,0968mmol).

Ví dụ 344

Điều chế etyl 2-[(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)(metyl)amino]axetat (I-344)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-47), hợp chất (M-47) (hiệu suất 1,19g, 22%) thu được từ 5-brompyridin-2-amin (M-46) (5,00g, 28,9mmol) và metyl iodua (1,8ml, 29mmol).

Bước 2

Hợp chất (M-47) (1,19g, 6,36mmol) được hòa tan trong DMF (21ml), natri hydrua (229mg, 9,54mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 20 phút. Etyl bromaxetat (1,4ml, 13mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được làm ấm đến nhiệt độ trong phòng và khuấy trong 1 giờ. Hỗn hợp được gia nhiệt đến 70°C và khuấy trong 16 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-48) (hiệu suất 644mg, 37%).

Bước 3

Hợp chất (M-48) (640mg, 2,34mmol) được hòa tan trong DMF (8,0ml), bis(pinacolato)diboron (714mg, 2,81mmol), kali axetat (689mg, 7,02mmol) và paladi axetat (26,3mg, 0,117mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C trong 16 giờ. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong THF (12ml) và nước (12ml), natri perborat (1,30g, 8,42mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Phản ứng được dập tắt bằng cách bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay

hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (II-59) (hiệu suất 357mg, 73%).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-120) (hiệu suất 82,0mg, 13%) thu được từ hợp chất (III-1) (489mg, 2,54mmol) và hợp chất (II-59) (356mg, 1,69mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-344) (hiệu suất 18,5mg, 65%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-120) (26,7mg, 0,0729mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (14,5mg, 0,0948mmol).

Ví dụ 345

Điều chế 2-[(2,3-dihydro-1H-inden-5-yl)oxy]-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-345)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-345) (hiệu suất 115mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-66) (100mg, 0,345mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (79,0mg, 0,518mmol).

Ví dụ 346

Điều chế 2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-3-(1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-yl)pyridin (I-346)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-346) (hiệu suất 21,2mg, 39%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-1) (50,0mg, 0,157mmol) và pinacol este của axit 1,3,5-trimetyl-1H-pyrazol-4-boronic (V-52) (48,1mg, 0,204mmol).

Ví dụ 347

Điều chế 2,2-diflo-2-(5-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)etanol (I-347)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-347) (hiệu suất 182mg, 95%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-10) (176mg, 0,555mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (127mg, 0,833mmol).

Ví dụ 348

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-

348)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-348) (hiệu suất 15,5mg, 50%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-347) (30,0mg, 0,834mmol) và metyl iodua (5,7µl, 0,092mmol).

Ví dụ 349

Điều chế 2-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-349)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-349) (hiệu suất 32,5mg, 60%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-24) (50,0mg, 0,145mmol) và axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28a) (26,6mg, 0,174mmol).

Ví dụ 350

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(2-metoxyphenyl) pyridin (I-350)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-350) (hiệu suất 35,6mg, 85%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-80) (50,0mg, 0,102mmol) và 1H-pyrazol (69,4mg, 1,02mmol).

Ví dụ 351

Điều chế 2-({6-[1,1-diflo-2-(1H-imidazol-1-yl)etyl]pyridin-3-yl}oxy)-3-(2-metoxy phenyl)pyridin (I-351)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-351) (hiệu suất 33,1mg, 79%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-80) (50,0mg, 0,102mmol) và 1H-imidazol (69,4mg, 1,02mmol).

Ví dụ tham chiếu 352

Điều chế 5-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}pyrimidin-2-amin (I-352)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-352) (hiệu suất 560mg, định lượng) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-28) (500mg, 1,87mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (372mg, 2,43mmol).

Ví dụ 353

Điều chế 2-[(2-iodopyrimidin-5-yl)oxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-353)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-191), hợp chất (I-353) (hiệu suất 263mg, 67%) thu được ở dạng chất dầu màu vàng xám từ hợp chất (I-352) (285mg, 0,965mmol), isoamyl nitrit (0,39ml, 2,90mmol) và diiodometan

(0,78ml, 9,65mmol).

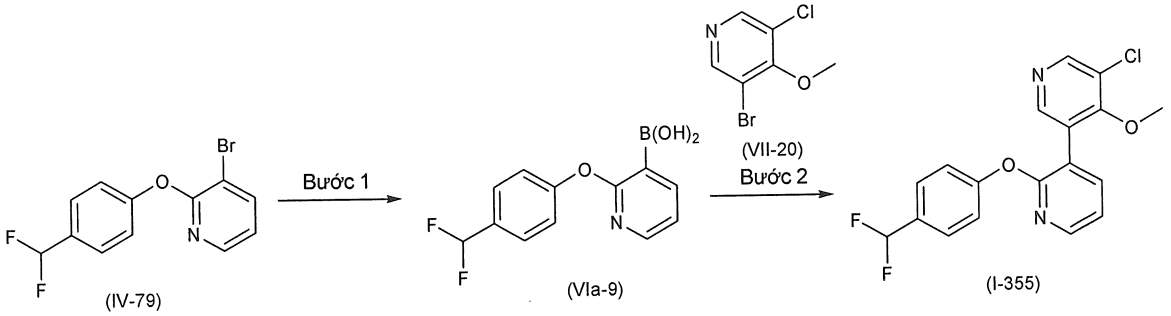
Ví dụ 354

Điều chế metyl 2-[(5-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)(metyl) amino]axetat (I-354)

Hợp chất (I-353) (50,0mg, 0,123mmol) được hòa tan trong DMA (1,0ml), DIPEA (100 μL, 0,581mmol) và sarcosin metyl este (30,0mg, 0,215mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 100°C qua đêm. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-354) (hiệu suất 35,0mg, 75%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 355

Điều chế 5'-clo-2-[4-(diflometyl)phenoxy]-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-355)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIa-6), hợp chất (VIa-9) (hiệu suất 442mg, định lượng) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-79) (500mg, 1,67mmol), iPrMgBr•LiCl (1,3mol/l dung dịch THF, 2,56ml, 1,16mmol) và triisopropyl borat (1,16ml, 5,00mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-355) (hiệu suất 41,6mg, 51%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-9) (71,5mg, 0,270mmol) và hợp chất (VII-20) (50,0mg, 0,225mmol).

Ví dụ 356

Điều chế 2-[4-(diflometyl)phenoxy]-5'-flo-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-356)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-356) (hiệu suất 54,1mg, 80%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp

chất (VIa-9) (61,7mg, 0,233mmol) và hợp chất (VII-34) (40,0mg, 0,194mmol).

Ví dụ 357

Điều chế 4-(4-clophenoxy)-5-(4-metoxypyridin-3-yl)pyrimidin (I-357)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-357) (hiệu suất 36,1mg, 78%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-104) (48,9mg, 0,147mmol) và axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28a) (44,9mg, 0,294mmol).

Ví dụ 358

Điều chế 7-{4-[4-(diflometyl)phenoxy]pyrimidin-5-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-358)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-358) (hiệu suất 46,0mg, 95%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-108) (50,0mg, 0,144mmol) và axit pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-boronic (V-49) (58,2mg, 0,359mmol).

Ví dụ 359

Điều chế 4-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-359)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-359) (hiệu suất 21,5mg, 42%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-100) (45,0mg, 0,142mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (36,3mg, 0,214mmol).

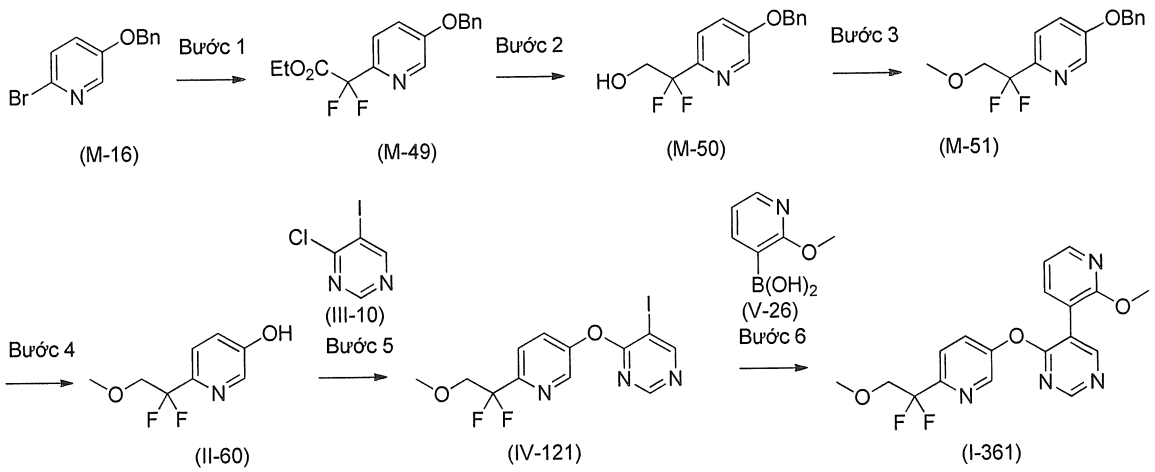
Ví dụ 360

Điều chế 4-{[6-(1,1-difloetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(5-flo-2-metoxyphenyl)pyrimidin (I-360)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-360) (hiệu suất 48,8mg, 95%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-100) (45,0mg, 0,142mmol) và 5-flo-axit 2-metoxyphenylboronic (V-11) (36,3mg, 0,214mmol).

Ví dụ 361

Điều chế 4-{[6-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)pyridin-3-yl]oxy}-5-(2-metoxypyridin-3-yl)pyrimidin (I-361)



Bước 1

Hợp chất (M-16) (14,1g, 53,4mmol) và etyl bromdifloaxetat (10ml, 80mmol) được hòa tan trong DMSO (76ml), đồng (bột, <75 μm, 99,9%, 7,80g, 123mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 90°C trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, và pha loãng với isopropyl axetat, dung dịch kali dihydro phosphat bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng etyl axetat, lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-49) (hiệu suất 12,3g, 75%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Hợp chất (M-49) (12,3g, 40,0mmol) được hòa tan trong metanol (80ml), natri borohydrua (4,64g, 120mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được khuấy trong 1 giờ, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-50) (hiệu suất 10,8g, 99%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Hợp chất (M-50) (10,8g, 40,0mmol) được hòa tan trong DMF (133ml), 50% natri hydrua (2,11g, 44,0mmol) và metyl iodua (2,8ml, 44mmol) lần lượt được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để

thu được hợp chất (M-51) (hiệu suất 11,2g, định lượng) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 4

Hợp chất (M-51) (11,2g, 40,1mmol) được hòa tan trong metanol (134ml), 20% paladi hydroxit/cacbon (1,12g, 10% thể tích/thể tích) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (II-60) (hiệu suất 11,2g, định lượng) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 5

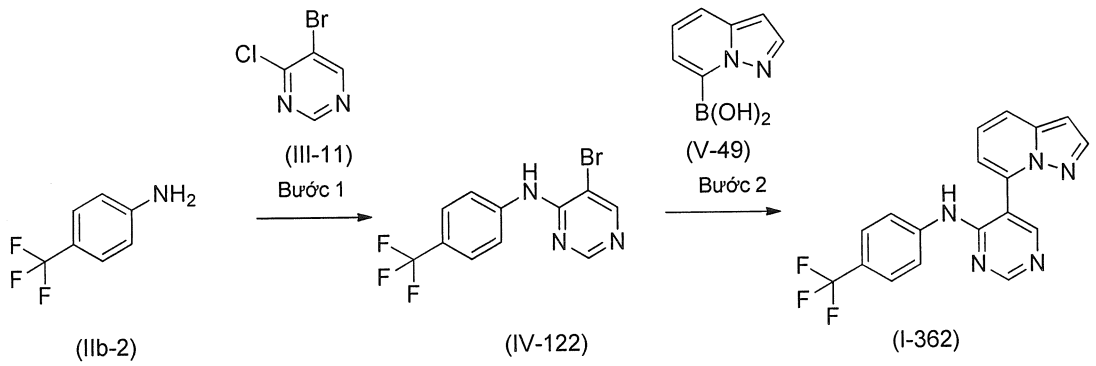
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-121) (hiệu suất 134mg, 17%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-10) (500mg, 2,08mmol) và hợp chất (II-60) (375mg, 1,98mmol).

Bước 6

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-361) (hiệu suất 10,6mg, 37%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-121) (30,0mg, 0,0763mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (14,0mg, 0,0915mmol).

Ví dụ 362

Điều chế 5-(pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-yl)-N-[4-(triflometyl)phenyl]pyrimidin-4-amin (I-362)



Bước 1

Hợp chất (III-11) (120mg, 0,620mmol) và hợp chất (IIb-2) (150mg, 0,931mmol) được hòa tan trong NMP (2,0ml), monohydrat của axit p-toluensulfonic (118mg, 0,620mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm

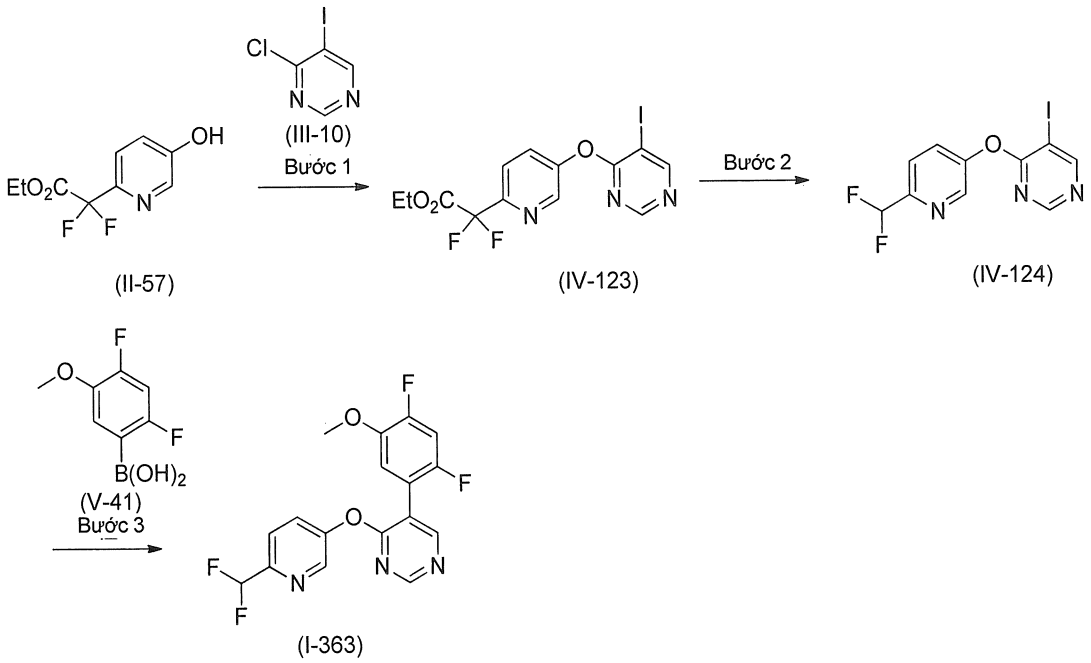
khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-122) (hiệu suất 100mg, 51%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-362) (hiệu suất 49,0mg, 73%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-122) (60,0mg, 0,189mmol) và axit pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-boronic (V-49) (61,1mg, 0,377mmol).

Ví dụ 363

Điều chế 5-(2,4-diflo-5-metoxyphenyl)-4-{[6-(diflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyrimidin (I-363)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-123) (hiệu suất 6,10g, 69%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (II-57) (5,00g, 23,0mmol) và hợp chất (III-10) (5,03g, 20,9mmol).

Bước 2

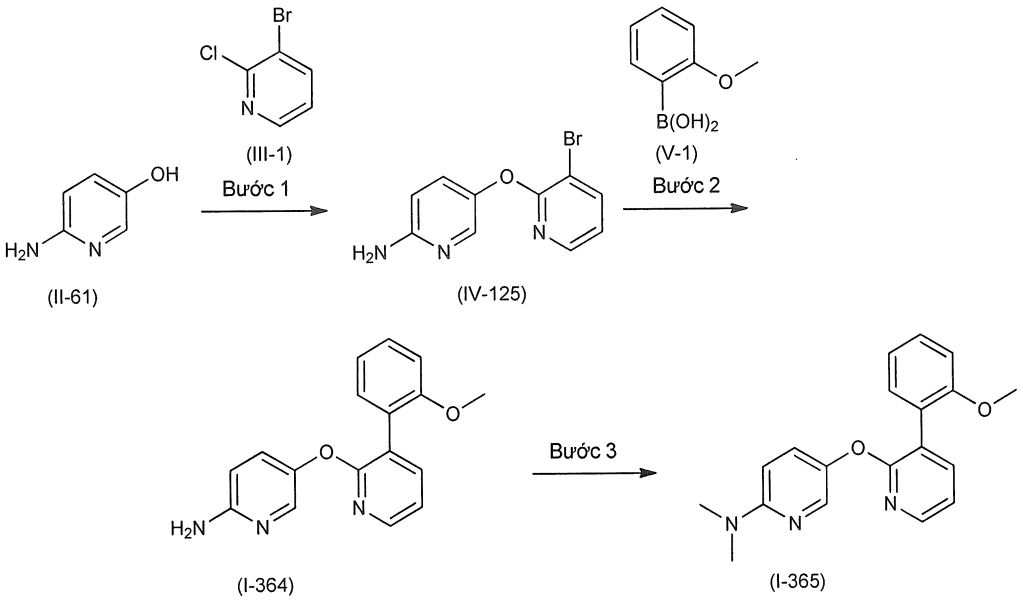
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-17), hợp chất (IV-124) (hiệu suất 301mg, 36%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-123) (1,00g, 2,37mmol) và magiê clorua hexahydrat (241mg, 1,19mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-363) (hiệu suất 33,9mg, 81%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-124) (40,0mg, 0,115mmol) và axit 2,4-diflo-5-metoxyphenylboronic (V-41) (25,8mg, 0,138mmol).

Ví dụ 365

Điều chế 5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N,N-dimetylpyrimidin-2-amin (I-365)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-125) (hiệu suất 262mg, 95%) thu được ở dạng chất dầu mầu nâu nhờ từ hợp chất (III-1) (200mg, 1,04mmol) và 2-aminopyridin-5-ol (II-61) (137mg, 1,25mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-364) (hiệu suất 210mg, 73%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-125) (260mg, 0,977mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (223mg, 1,47mmol).

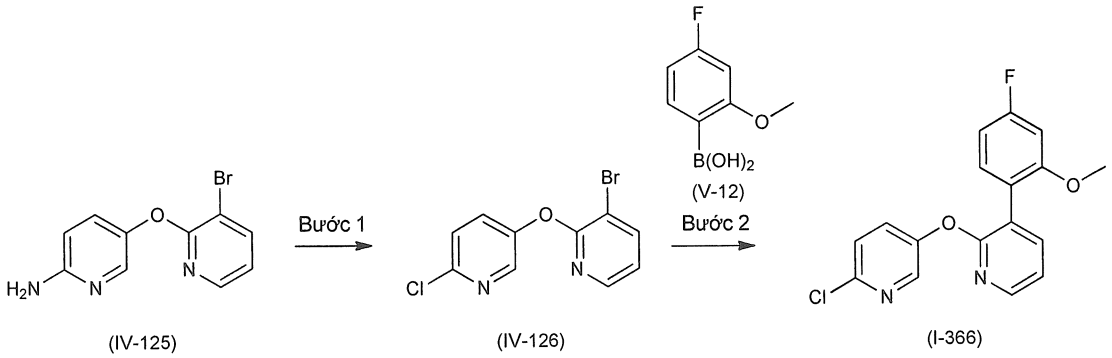
Bước 3

Hợp chất (I-364) (20,0mg, 0,0628mmol) được hòa tan trong axetonitril (1,0ml), formalin (56 µL, 0,68mmol) và natri triaxetoxyborohydrua (43,4mg, 0,205mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng

trong 3 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-365) (hiệu suất 7,0mg, 32%) ở dạng chất rắn mầu vàng.

Ví dụ 366

Điều chế 2-[(6-clopyridin-3-yl)oxy]-[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin (I-366)



(IV-125) (IV-126) (I-366)

Bước 1

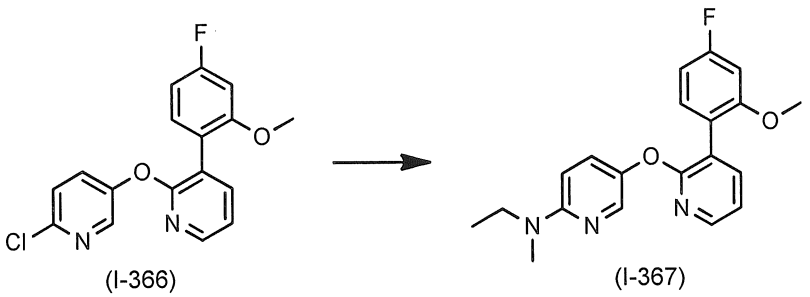
Hợp chất (IV-125) (500mg, 1,88mmol) được hòa tan trong DCM (4,0ml), 6mol/l axit clohydric (407 µL, 24,4mmol) được bổ sung vào, và kẽm(II) clorua (512mg, 3,76mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá. Hỗn hợp được khuấy trong khi làm lạnh bằng nước đá trong 30 phút. Natri nitrit (259mg, 3,76mmol) được bổ sung thêm, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 41 giờ. Hỗn hợp phản ứng được rót vào nước đá lạnh, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất (IV-126) (hiệu suất 250mg, 47%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-366) (hiệu suất 115mg, 86%) thu được ở dạng chất dầu từ hợp chất (IV-126) (115mg, 0,403mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (75,0mg, 0,444mmol).

Ví dụ 367

Điều chế N-etyl-5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metylpyridin-2-amin (I-367)



(I-366) (I-367)

Hợp chất (I-366) (50,0mg, 0,151mmol) được hòa tan trong toluen, N-metyletanamin (17,9mg, 0,302mmol), natri t-butoxit (29,1mg, 0,302mmol), BINAP (9,4mg, 0,0015mmol) và $Pd_2(dba)_3$ (6,9mg, 0,0076mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất (I-367) (hiệu suất 33,9mg, 64%) ở dạng chất dầu.

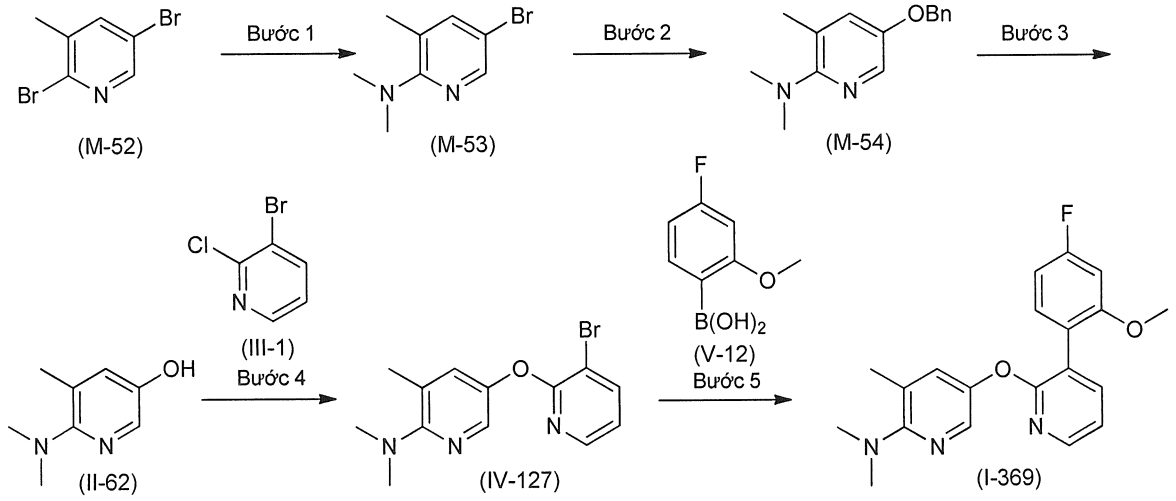
Ví dụ 368

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N-metyl-N-propylpyridin-2-amin (I-368)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-367), hợp chất (I-368) (hiệu suất 22,6mg, 51%) thu được ở dạng chất dầu từ hợp chất (I-366) (39,7mg, 0,120mmol) và N-metyl-N-propylamin (24,1µl, 17,6mmol).

Ví dụ 369

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-N,N,3-trimetylpyrimidin-2-amin (I-369)



(M-52) (M-53) (M-54) (III-1) (II-62) (IV-127) (V-12) (I-369)

Bước 1

Hợp chất (M-52) (1,00g, 3,99mmol) được hòa tan trong dung dịch dimetylamin nước (6,0ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 150°C trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →80:20) để thu được hợp chất (M-53) (hiệu suất 843mg, 98%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Hợp chất (M-53) (842mg, 3,91mmol) được hòa tan trong benzyl alcohol (4,1ml), đồng iodua (74,5mg, 0,391mmol), 1,10-phenanthrolin (141mg, 0,782mmol) và xesi cacbonat (2,55g, 7,82mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 23 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc qua Celite. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →80:20) để thu được hợp chất (M-54).

Bước 3

Hợp chất (M-54) được hòa tan trong etanol (30ml), 10% Pd/C (350mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro ở nhiệt độ trong phòng trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 80:20 →10:90) để thu được hợp chất (II-62) [hiệu suất 344mg, 58% (2 bước)] ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 4

Hợp chất (II-62) (344mg, 2,26mmol) và hợp chất (III-1) (652mg, 3,39mmol) được hòa tan trong DMSO (4,5ml), xesi cacbonat (1,47g, 4,52mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 4 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →75:25) để thu được hợp chất (IV-127) (hiệu suất 708mg, định lượng) ở dạng chất dầu không mầu.

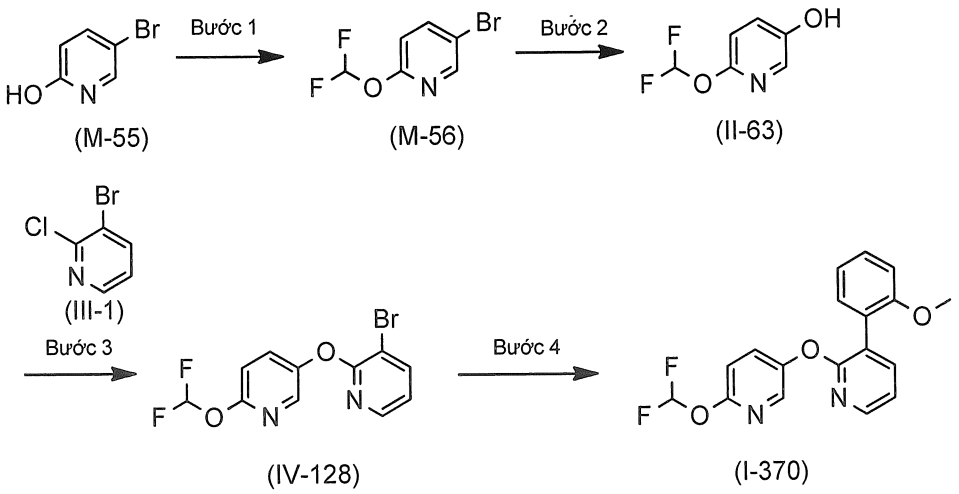
Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1),

hợp chất (I-369) (hiệu suất 43,8mg, 77%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-127) (50,0mg, 0,162mmol) và axit 4-flo-2-metoxyphenylboronic (V-12) (35,9mg, 0,211mmol).

Ví dụ 370

Điều chế 2-{[6-(diflometoxy)pyridin-3-yl]oxy}-3-(2-metoxyphenyl)pyridin (I-370)



Bước 1

Hợp chất (M-55) (1,00g, 5,75mmol) được hòa tan trong axetonitril (100ml), natri hydrua (303mg, 6,33mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Axit 2,2-diflo-2-(flosulfonyl)axetic (1,13g, 6,33mmol) được bổ sung thêm, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, axetonitril được làm cho bay hơi dưới áp suất giảm, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →90:10) để thu được hợp chất (M-56) (hiệu suất 810mg, 63%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Hợp chất (M-56) (800mg, 3,57mmol) được hòa tan trong THF (5,0ml), i-PrMgCl•LiCl (1,3mol/l dung dịch THF, 4,0ml, 5,2mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung triisopropyl borat (1,5ml, 6,5mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1mol/l dung dịch natri hydroxit nước (5,0ml) và hydro peroxit (5,0ml) và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn

hợp phản ứng được bổ sung 2mol/l axit clohydric, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →70:30) để thu được hợp chất (II-63) (hiệu suất 216mg, 38%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

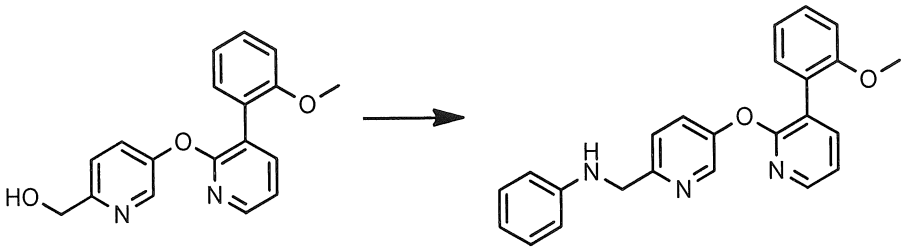
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-128) (hiệu suất 70,2mg, 18%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (II-63) (200mg, 1,24mmol) và hợp chất (III-1) (239mg, 1,24mmol).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-370) (hiệu suất 5,1mg, 23%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-128) (20,0mg, 0,0631mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (14,4mg, 0,0946mmol).

Ví dụ 371

Điều chế N-[(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyridin-2-yl)metyl]anilin (I-371)

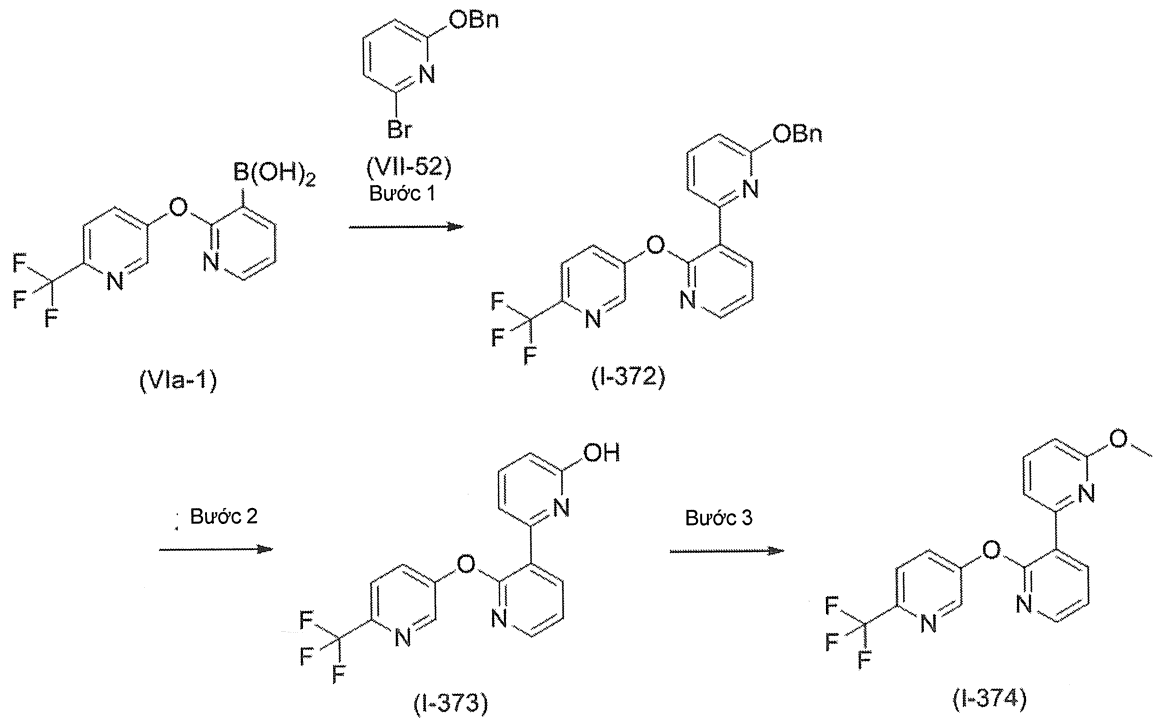


(I-70) (I-371)

Hợp chất (I-70) (30mg, 0,097mmol) được hòa tan trong DCM (0,60ml), TEA (50µl, 0,39mmol) và metansulfonyl clorua (10 µL, 0,13mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Anilin (20µl, 0,22mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 ngày. Hỗn hợp phản ứng được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 100:0 →50:50) để thu được hợp chất (I-371) (hiệu suất 11,1mg, 30%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 374

Điều chế 6-metoxy-2'-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}-2,3'-bipyridin (I-374)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-372) (hiệu suất 198mg, 62%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VII-52) (200mg, 0,757mmol) và hợp chất (VIa-1) (279mg, 0,984mmol).

Bước 2

Hợp chất (I-372) (182mg, 0,429mmol) được hòa tan trong metanol (2,0ml) và THF (8,0ml), 20% $Pd(OH)_2/C$ (18,2mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro bằng cách sử dụng khí cầu ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite, và rửa bằng etyl axetat. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, Chloroform:metanol = 100:0 →95:5) để thu được hợp chất (I-373) (hiệu suất 143mg, định lượng) ở dạng chất rắn mầu trắng.

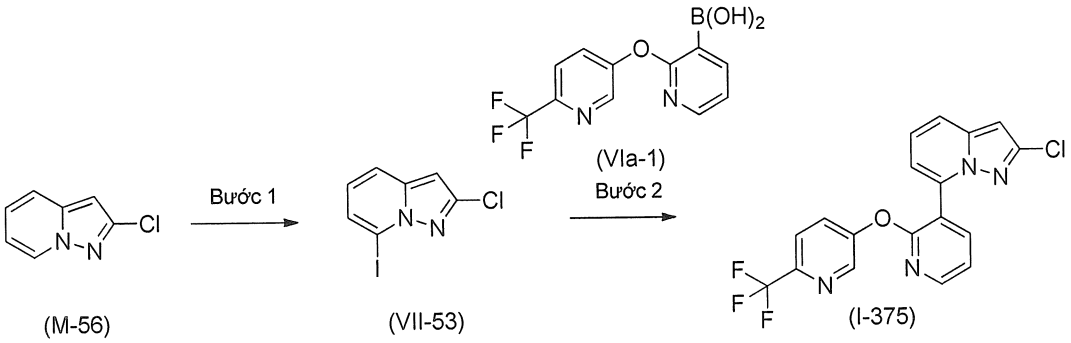
Bước 3

Hợp chất (I-373) (27,7mg, 0,0831mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), kali cacbonat (10,3mg, 0,166mmol) và metyl iodua (7,8µl, 0,13mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →40:40) để thu được hợp chất (I-374) (hiệu suất 9,1mg,

32%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 375

Điều chế 2-clo-7-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-375)



Bước 1

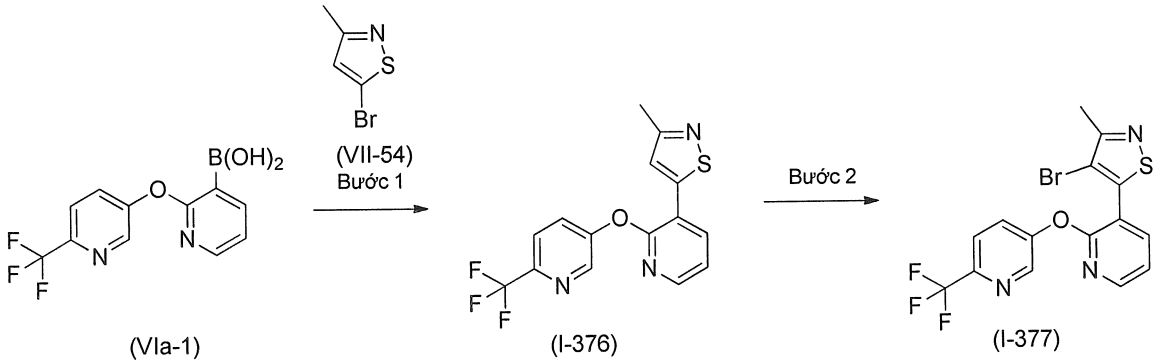
Dung dịch chứa hợp chất (M-56) (200mg, 1,31mmol) trong THF (2,6ml) được bổ sung n-butyllithi (1,6mol/l dung dịch n-hexan, 0,98ml, 1,6mmol) ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 1,2-diiodoetan (443mg, 1,57mmol) ở -78°C, và hỗn hợp được khuấy ở -78°C trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp được làm nóng dần đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →80:20) để thu được hợp chất (VII-53) (hiệu suất 258mg, 71%) ở dạng chất rắn mầu be.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-375) (hiệu suất 12,6mg, 18%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VII-53) (50,0mg, 0,180mmol) và hợp chất (VIa-1) (56,1mg, 0,198mmol).

Ví dụ 377

Điều chế 4-brom-3-metyl-5-(2-{[6-(triflometyl)pyridin-3-yl]oxy}pyridin-3-yl)isothiazol (I-377)



Bước 1

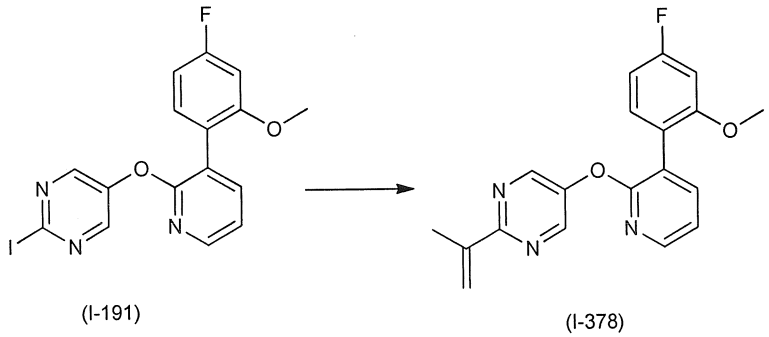
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-376) (hiệu suất 7,7mg, 13%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 5-brom-3-metylisothiazol (VII-54) (47,0mg, 0,264mmol) và hợp chất (VIa-1) (50,0mg, 0,176mmol).

Bước 2

Hợp chất (I-376) (30,0mg, 0,0890mmol) được hòa tan trong axit axetic (1,0ml), brom (5,5 µL, 0,11mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa được bổ sung vào, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-377) (hiệu suất 13,0mg, 35%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 378

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-(prop-1-en-2-yl)pyrimidin (I-378)

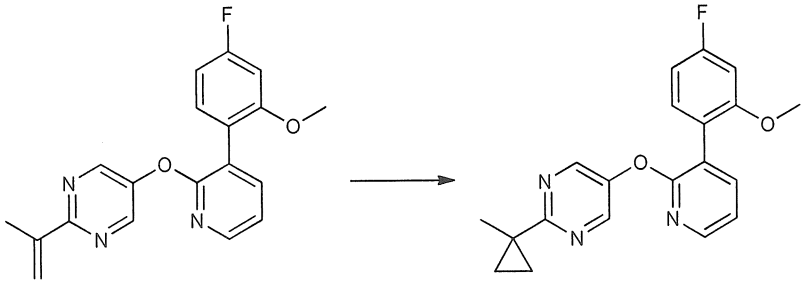


Hợp chất (I-191) (100mg, 0,236mmol), pinacol este của axit isopropenylboronic (67 µL, 0,35mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (8,4mg, 0,012mmol) và xesi cacbonat (154mg, 0,472mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,0ml) và nước (0,20ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Pinacol este của axit isopropenylboronic (44 µL, 0,24mmol), và xesi cacbonat (76,9mg, 0,236mmol) lần lượt

được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →70:30) để thu được hợp chất (I-378) (hiệu suất 61,4mg, 77%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

Ví dụ 379

Điều chế 5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}-2-(1-metylxyclopropyl) pyrimidin (I-379)



(I-378) (I-379)

Trimetyloxosulfoni iodua (76,4mg, 0,347mmol) được hòa tan trong THF (0,40ml) và DMSO (0,60ml), kali tert-butoxit (38,9mg, 0,347mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào dung dịch chứa hợp chất (I-378) (77,9mg, 0,231mmol) trong THF (0,60ml), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, hỗn hợp được gia nhiệt đến 60°C và khuấy trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →85:15) để thu được hợp chất (I-379) (hiệu suất 28,7mg, 35%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 380

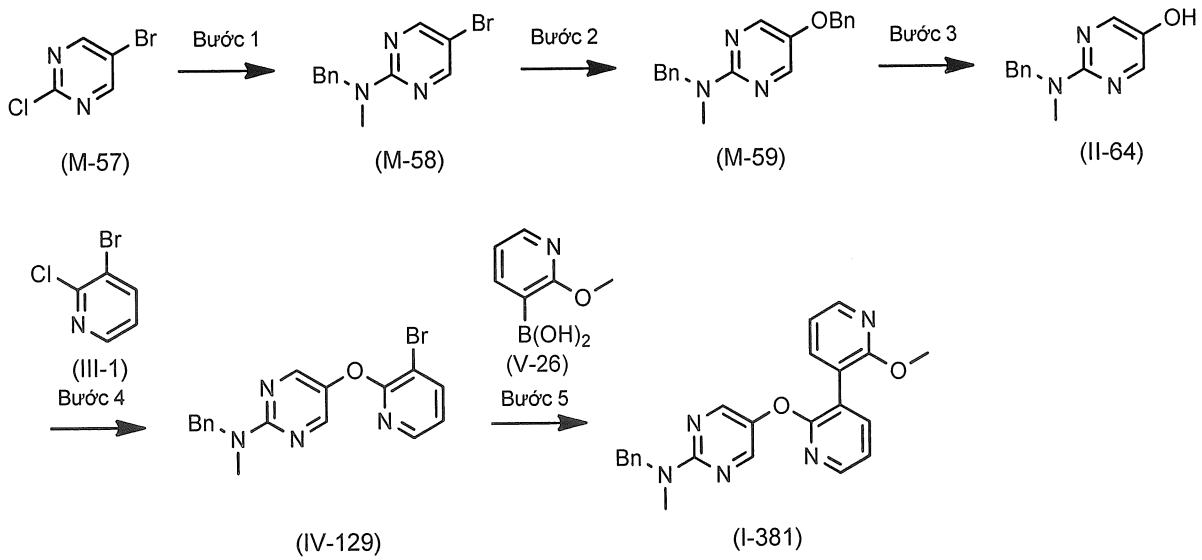
Điều chế 2-(benzyloxy)-5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin (I-380)

Rượu benzyl (63,0µl, 0,606mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), 60% natri hydrua (24,2mg, 0,606mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hợp chất (I-338) (19,0mg, 0,061mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng magiê sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất

giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel để thu được hợp chất (I-380) (hiệu suất 13,2mg, 57%) ở dạng chất dầu.

Ví dụ 381

Điều chế N-benzyl-5-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}-N-metylpyrimidin-2-amin (I-381)



Bước 1

5-brom-2-clopyrimidin (M-57) (5,00g, 25,8mmol) được hòa tan trong IPA (10ml), DIPEA (10ml) và benzylmetylamin (4,50ml, 34,9mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 100°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →90:10) để thu được N-benzyl-5-brom-N-metylpyrimidin-2-amin (M-58) (hiệu suất 7,15g, 99%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (M-53), hợp chất (M-59) (hiệu suất 980mg, 89%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (M-58) (1,00g, 3,60mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (M-54), hợp chất (II-64) (hiệu suất 340mg, 49%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (M-59) (980mg, 3,21mmol).

Bước 4

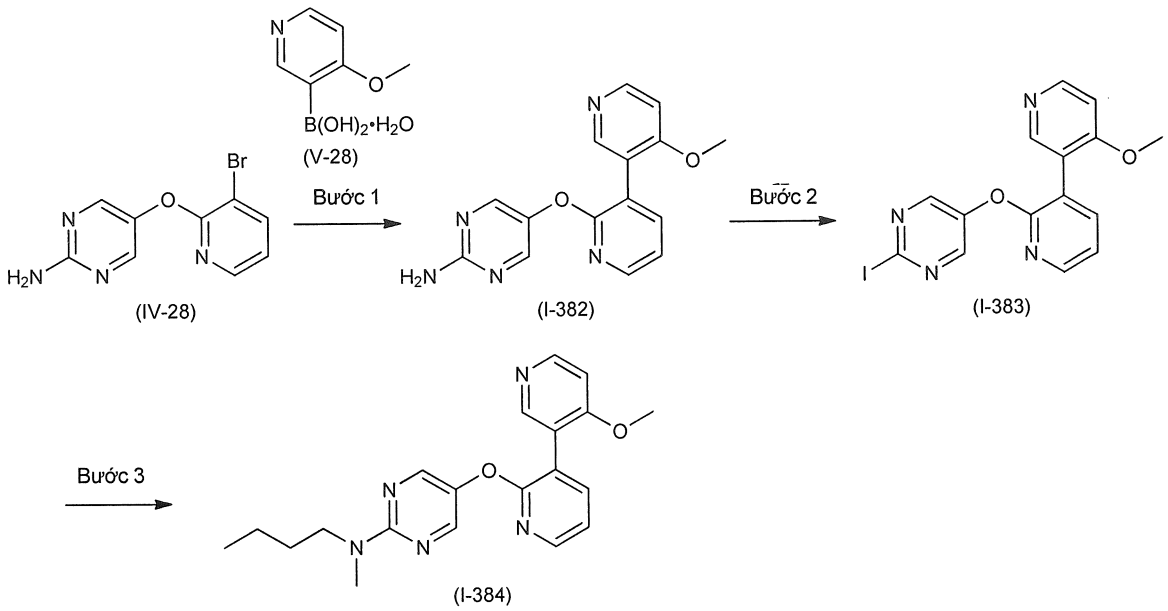
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-129) (hiệu suất 580mg, 99%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (III-1) (310mg, 1,61mmol) và hợp chất (II-64) (340mg, 1,58mmol).

Bước 5

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-381) (hiệu suất 600mg, 96%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-129) (580mg, 1,56mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (300mg, 1,96mmol).

Ví dụ 384

Điều chế N-butyl-5-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}-N-metylpyrimidin-2-amin (I-384)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-382) (hiệu suất 626mg, 57%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-28) (1,00g, 3,74mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (858mg, 5,61mmol).

Bước 2

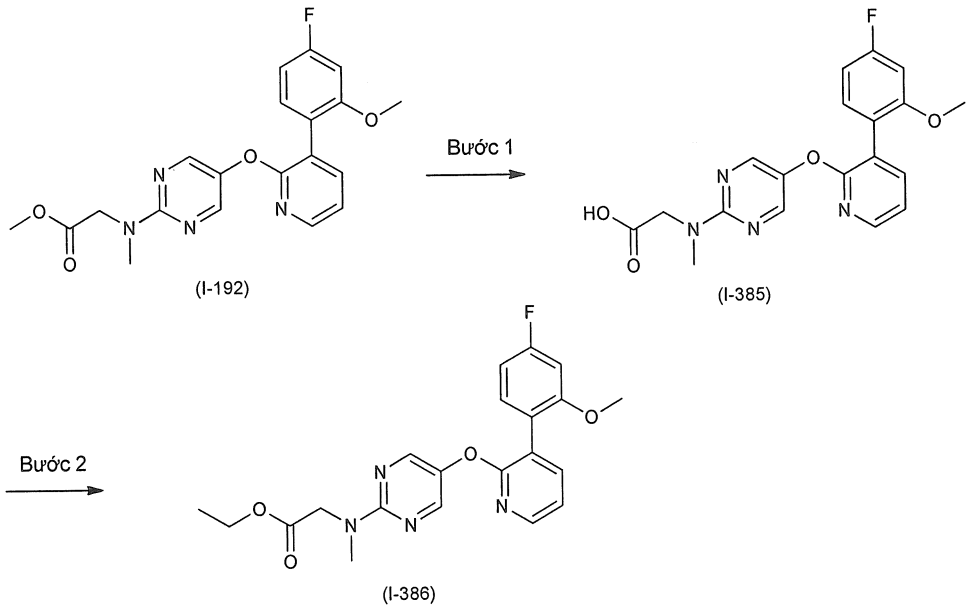
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-191), hợp chất (I-383) (hiệu suất 396mg, 46%) thu được từ hợp chất (I-382) (626mg, 2,12mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (I-384) (hiệu suất 41,2mg, 46%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-383) (100mg, 0,246mmol) và N-metyl-butylamin (0,29ml, 2,5mmol).

Ví dụ 386

Điều chế etyl 2-[(5-{[3-(4-flo-2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)(metyl) amino]axetat (I-386)



Bước 1

Hợp chất (I-192) (100mg, 0,251mmol) được hòa tan trong THF (1,5ml) và metanol (1,5ml), 4mol/l dung dịch natri hydroxit nước (0,75ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng qua đêm. 1mol/l axit clohydric được bổ sung vào, và hỗn hợp được rửa bằng etyl axetat. Lớp nước được trung hòa bằng 4mol/l dung dịch natri hydroxit nước và chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (I-385) (hiệu suất 93,0mg, 96%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

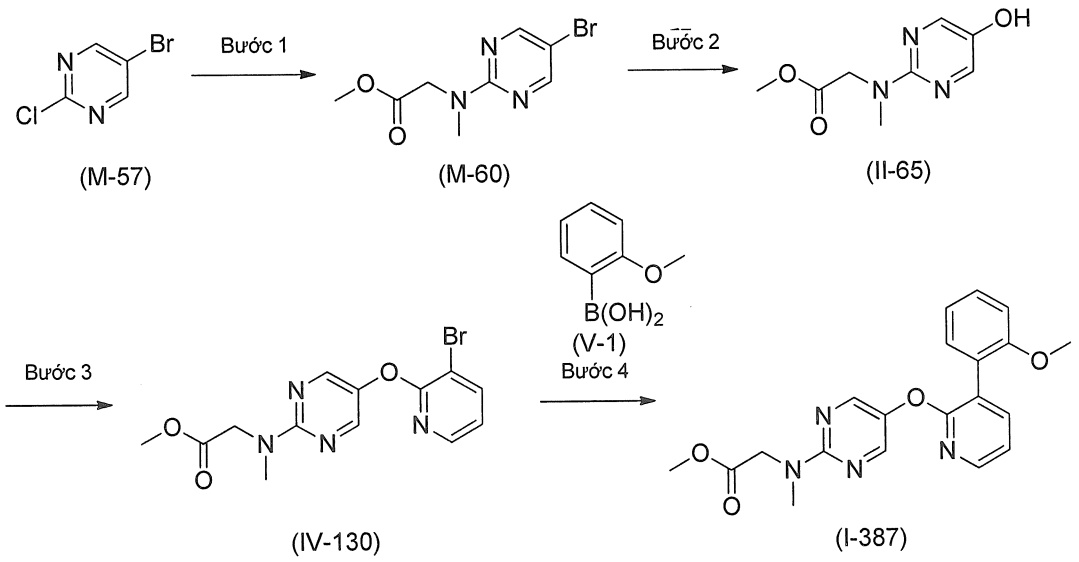
Bước 2

Hợp chất (I-385) (30,0mg, 0,0780mmol) được hòa tan trong etanol (1,0ml), thionyl clorua (0,20ml) được bổ sung và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu qua đêm. Hỗn hợp phản ứng để nguội, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được trung hòa bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho

bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (I-386) (hiệu suất 18,0mg, 57%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 387

Điều chế metyl 2-[(5-{[3-(2-metoxyphenyl)pyridin-2-yl]oxy}pyrimidin-2-yl)(metyl) amino]axetat (I-387)



Bước 1

Hợp chất (M-57) (30,0g, 155mmol) và sarcosin metyl este (27,6g, 310mmol) được hòa tan trong DMF (155ml), TEA (43ml, 310mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được gia nhiệt dưới điều kiện hồi lưu ở 100°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, và làm khô bằng magiê sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (M-60) (hiệu suất 36,6g, 91%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Hợp chất (M-60) (36,6g, 141mmol) được hòa tan trong DMF (140ml), bis(pinacolato)diboron (39,4g, 155mmol), xesi cacbonat (91,9g, 282mmol) và paladi axetat (1,58g, 7,05mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 80°C qua đêm. Chất rắn được loại bỏ bằng cách lọc, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong THF (12ml) và nước (12ml), natri perborat (23,0g, 282mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ.

Dung dịch amoni clorua nước bão hòa được bổ sung để dừng phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, và lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (II-65) (hiệu suất 27,7g, định lượng) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 3

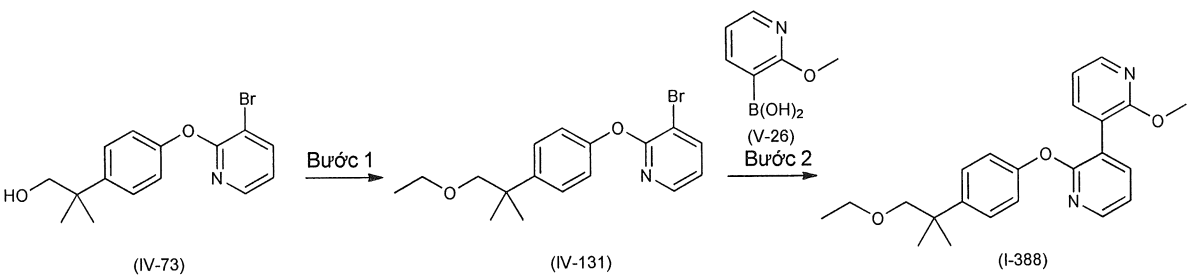
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-130) (hiệu suất 22,3g, 45%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (III-1) (26,9g, 140mmol) và hợp chất (II-65) (27,7 g. 140mmol).

Bước 4

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-387) (hiệu suất 43,9mg, định lượng) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-130) (40,0mg, 0,113mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (25,8mg, 0,170mmol).

Ví dụ 388

Điều chế 2-[4-(1-etoxy-2-metylpropan-2-yl)phenoxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-388)



(IV-73) (IV-131) (I-388)

Bước 1

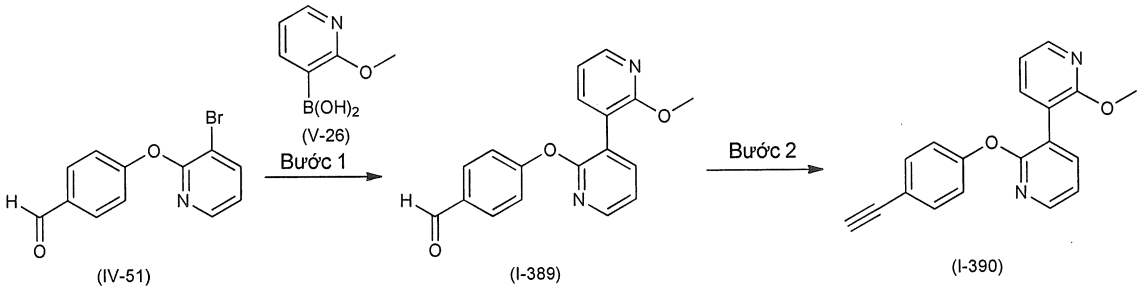
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (IV-131) (hiệu suất 83,5mg, 38%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-73) (200mg, 0,621mmol) và etyl bromua (70µl, 0,93mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-388) (hiệu suất 27,3mg, 94%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-131) (27,7mg, 0,0771mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (17,7mg, 0,116mmol).

Ví dụ 390

Điều chế 2-(4-etynylphenoxy)-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-390)



Bước 1

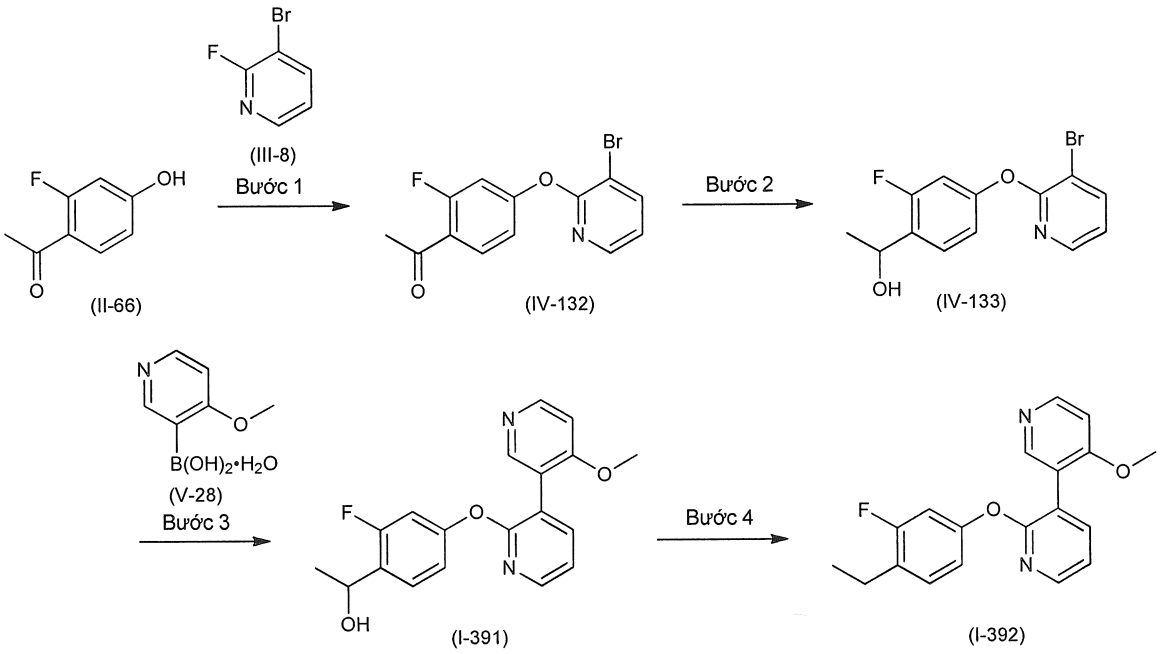
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-389) (hiệu suất 1,45g, 88%) thu được ở dạng chất rắn màu vàng xám từ hợp chất (IV-51) (1,50g, 5,39mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (1,07g, 7,01mmol).

Bước 2

Hợp chất (I-389) (1,00g, 3,26mmol) được hòa tan trong metanol (10ml), kali cacbonat (901mg, 6,52mmol) và chất thử Ohira-Bestmann (0,73ml, 4,9mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →75:25) để thu được hợp chất (I-390) (hiệu suất 727mg, 74%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

Ví dụ 392

Điều chế 2-(4-etyl-3-flophenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-392)



Bước 1

Hợp chất (III-8) (571mg, 3,24mmol) và 2-flo-4-hydroxyaxetophenon (II-66) (500mg, 3,24mmol) được hòa tan trong NMP (5,0ml), xesi cacbonat (1,27g, 3,89mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 120°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100 →80:20) để thu được hợp chất (IV-132) (hiệu suất 715mg, 71%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất (IV-132) (500mg, 1,61mmol) trong THF (4,0ml) và metanol (4,0ml) được bổ sung natri borohydrua (60,9mg, 1,61mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau khi hoàn thành phản ứng, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100 →50:50) để thu được hợp chất (IV-133) (hiệu suất 488mg, 97%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 3

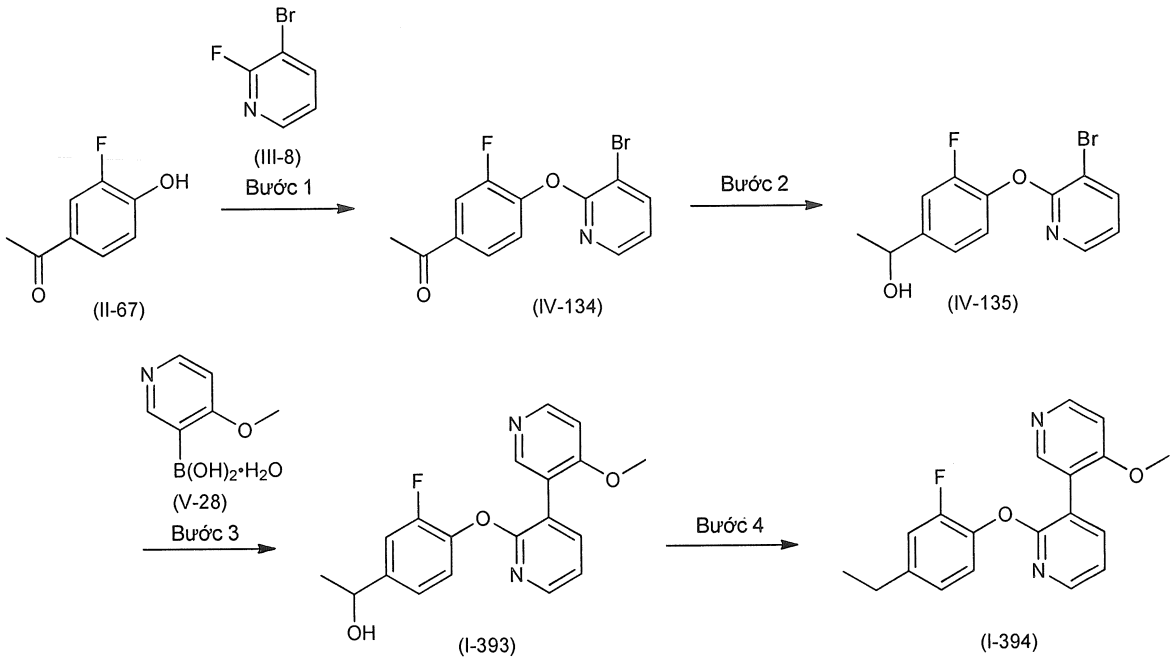
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (I-391) (hiệu suất 249mg, 57%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-133) (400mg, 1,28mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (294mg, 1,92mmol).

Bước 4

Hợp chất (I-391) (30,0mg, 0,0881mmol) được hòa tan trong TFA (1,0ml), trietylsilan (1,0ml, 6,3mmol) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy ở 50°C qua đêm. Hỗn hợp phản ứng để nguội, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 0:100 →30:70) để thu được hợp chất (I-392) (hiệu suất 14,6mg, 51%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 394

Điều chế 2-(4-etyl-2-flophenoxy)-4'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-394)



Bước 1

Hợp chất (III-8) (500mg, 2,84mmol), 3-flo-4-hydroxyaxetophenon (II-67) (876mg, 5,68mmol) và xesi cacbonat (1,85g, 5,68mmol) được hòa tan trong NMP (5ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh, 1mol/l dung dịch natri hydroxit nước được bổ sung và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat/n-hexan. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (IV-134) (hiệu suất 465mg, 53%).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-133), hợp chất (IV-135) (hiệu suất 438mg, 95%) thu được từ hợp chất (IV-134) (460mg, 1,48mmol).

Bước 3

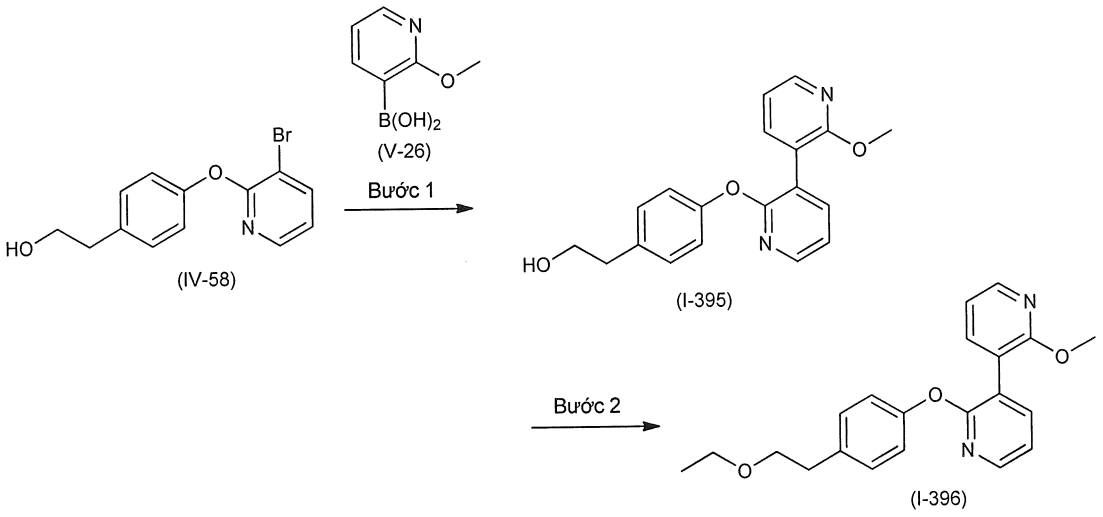
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (I-393) (hiệu suất 271mg, 57%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-135) (438mg, 1,40mmol) và monohydrat của axit 4-metoxypyridin-3-boronic (V-28) (322mg, 2,11mmol).

Bước 4

Hợp chất (I-393) (50,0mg, 0,147mmol) được hòa tan trong TFA (10ml), trietylsilan (51,2mg, 0,441mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 1 giờ. Sau đó, dung môi phản ứng được cho bay hơi dưới áp suất giảm, dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa và etyl axetat được bổ sung và hỗn hợp was partitioned. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-394) (hiệu suất 14,6mg, 31%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 396

Điều chế 2-[4-(2-etoxyetyl)phenoxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-396)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-395) (hiệu suất 944mg, 86%) thu được ở dạng chất dầu mầu cam từ hợp chất (IV-58) (1,00g, 3,40mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (676mg, 4,42mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-396) (hiệu suất 9,8mg, 37%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất

(I-395) (30,0mg, 0,0931mmol) và etyl bromua (10µl, 0,14mmol).

Ví dụ 397

Điều chế 4-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenetyl axetat (I-397)

Hợp chất (I-395) (30,0mg, 0,0931mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), axetyl clorua (8,0 µL, 0,112mmol) và DIPEA (24 µL, 0,140mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Sau đó, natri hydrua (5,4mg, 0,112mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 24 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-397) (hiệu suất 4,9mg, 15%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

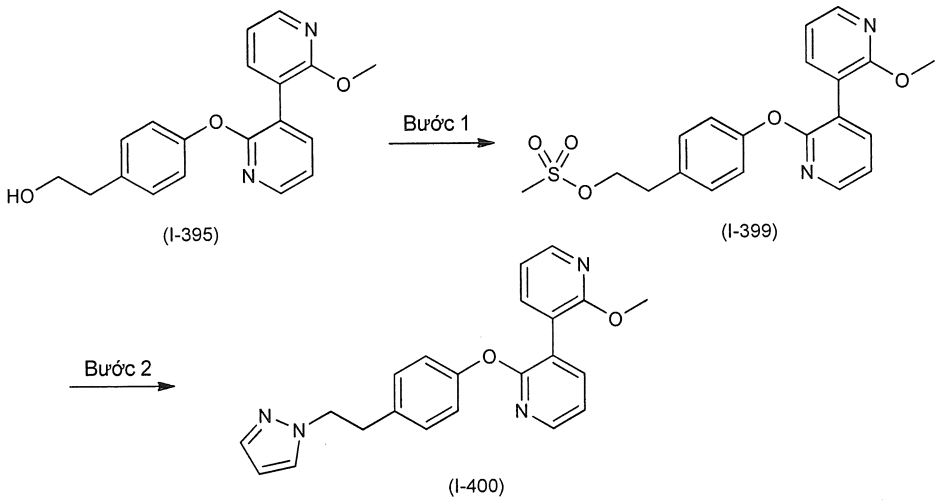
Ví dụ 398

Điều chế 4-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenetyl dimetylcarbamat (I-398)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-397), hợp chất (I-398) (hiệu suất 20,5mg, 56%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-395) (30,0mg, 0,0931mmol) và dimetylcarbamoyl clorua (10µl, 0,11mmol).

Ví dụ 400

Điều chế 2-{4-[2-(1H-pyrazol-1-yl)etyl]phenoxy}-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-400)



Bước 1

Hợp chất (I-395) (100mg, 0,310mmol) được hòa tan trong DCM (1,5ml), TEA (0,13ml, 0,93mmol) và metansulfonyl clorua (36µl, 0,47mmol) được bổ sung vào, và hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (I-399) (hiệu suất 120mg, 97%).

Bước 2

Hợp chất (I-399) (40,0mg, 0,0999mmol) được hòa tan trong DMF (0,50ml), pyrazol (10,2mg, 0,150mmol) và xesi cacbonat (65,1mg, 0,200mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Sau đó, bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 97:3 →60:40) để thu được hợp chất (I-400) (hiệu suất 21,4mg, 58%) ở dạng chất dầu không mầu.

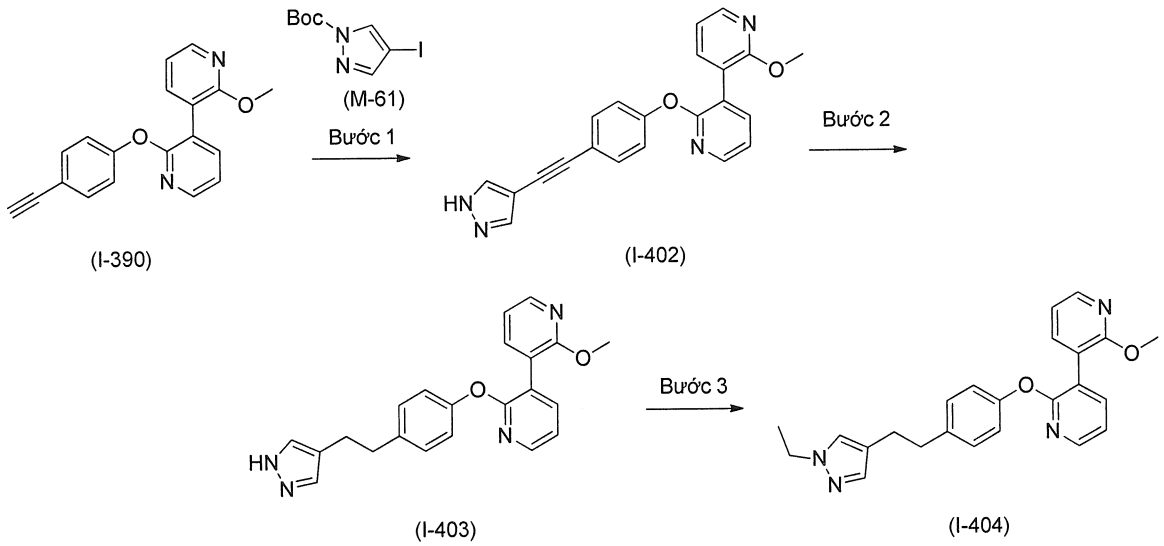
Ví dụ 401

Điều chế 2-metoxy-2'-{4-[2-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)etyl]phenoxy}-3,3'-bipyridin (I-401)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-400), hợp chất (I-401) (hiệu suất 13,1mg, 34%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-399) (40,0mg, 0,0999mmol) và 4-metylpyrazol (12,3mg, 0,150mmol).

Ví dụ 404

Điều chế 2-{4-[2-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)etyl]phenoxy}-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-404)



Bước 1

Hợp chất (I-390) (118mg, 0,390mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), hợp chất (M-61) (138mg, 0,468mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (13,7mg, 0,0195mmol), đồng iodua (7,4mg, 0,039mmol) và TEA (1,0ml) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →60:40) để thu được hợp chất (I-402) (hiệu suất 54,8mg, 38%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

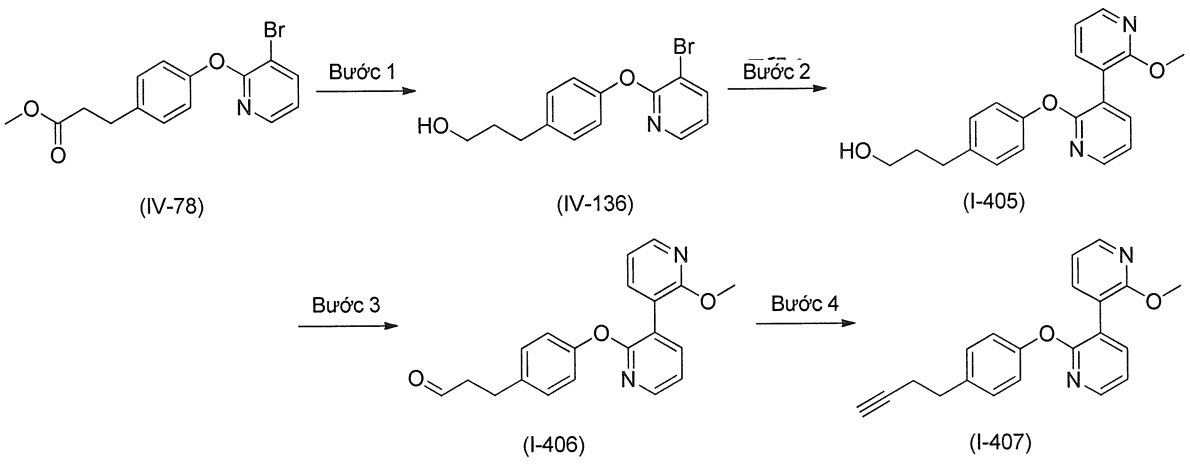
Hợp chất (I-402) (50,2mg, 0,135mmol) được hòa tan trong metanol (2,0ml) và etyl axetat (1,0ml), 20% $Pd(OH)_2/C$ (10,0mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro bằng cách sử dụng khí cầu ở nhiệt độ trong phòng trong 13 giờ. Hỗn hợp phản ứng được lọc và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 80:20 →0:100) để thu được hợp chất (I-403) (hiệu suất 33,8mg, 67%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-404) (hiệu suất 12,9mg, 60%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-403) (19,9mg, 0,0534mmol) và etyl bromua (6,0µl, 0,080mmol).

Ví dụ 407

Điều chế 2-[4-(but-3-yn-1-yl)phenoxy]-2'-metoxy-3,3'-bipyridin (I-407)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (IV-78) (1,50g, 4,46mmol) trong THF (15ml) được bổ sung lithi borohydrua (3mol/l dung dịch THF, 1,5ml, 4,5mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch amoni clorua nước bão hòa và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →40:60) để thu được hợp chất (IV-136) (hiệu suất 1,40g, định lượng) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-405) (hiệu suất 495mg, 91%) thu được ở dạng chất rắn mầu vàng từ hợp chất (IV-136) (500mg, 1,62mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (323mg, 2,11mmol).

Bước 3

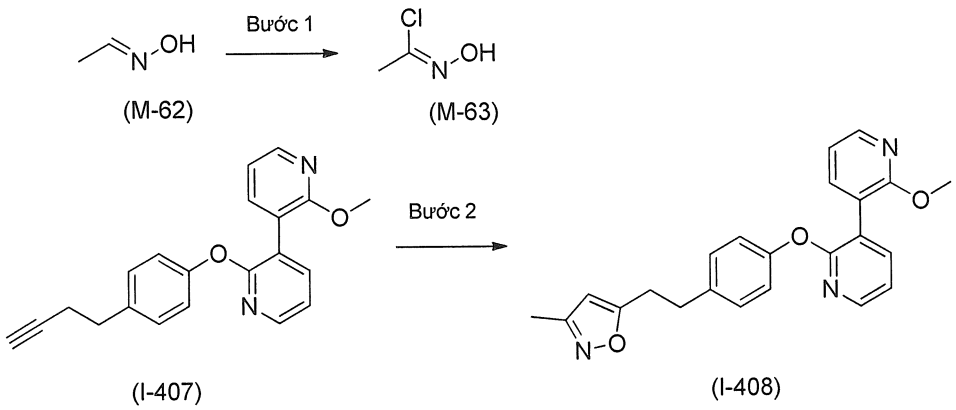
Hợp chất (I-405) (420mg, 1,25mmol) được hòa tan trong DCM (3,0ml), DMP (797mg, 1,88mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1 giờ. Sau đó, dung dịch natri thiosulfat nước bão hòa được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng saturated aqueous natri thiosulfat solution và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →60:40) để thu được hợp chất (I-406) (hiệu suất 193mg, 46%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 4

Hợp chất (I-406) (152mg, 0,453mmol) được hòa tan trong metanol (2,0ml), kali cacbonat (125mg, 0,906mmol) và chất thử Ohira-Bestmann (0,10ml, 0,680mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 4,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-407) (hiệu suất 142mg, 95%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 408

Điều chế 5-(4-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenetyl)-3-metylisoxazol (I-408)



Bước 1

Hợp chất (M-62) (50 µL, 0,81mmol) được hòa tan trong DMF (2,0ml), NCS (130mg, 0,976mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 17 giờ. Bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (M-63). Etanol (1,0ml) được bổ sung vào đó để thu được dung dịch etanol.

Bước 2

Hợp chất (I-407) (50,0mg, 0,151mmol) được hòa tan trong etanol (1,0ml), TEA (63µl, 0,45mmol) và hợp chất (M-63) trong dung dịch etanol (1,0ml, 0,81mmol) lần lượt được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 97:3 →70:30) để thu được hợp chất (I-408) (hiệu suất 21,8mg, 37%) ở dạng chất dầu không mầu.

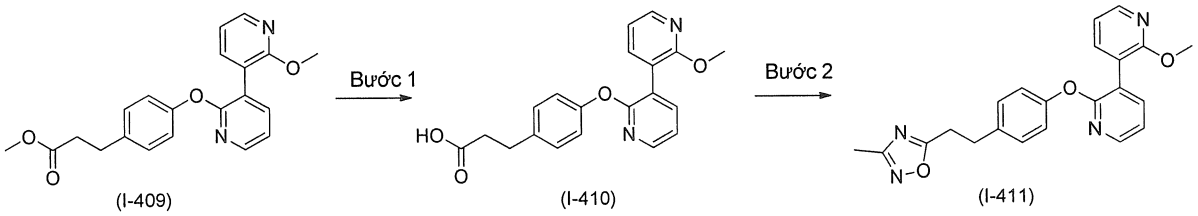
Ví dụ 409

Điều chế metyl 3-(4-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)propionat (I-409)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-409) (hiệu suất 47,4mg, 87%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-78) (50,0mg, 0,149mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (34,3mg, 0,224mmol).

Ví dụ 411

Điều chế 5-(4-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenetyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (I-411)



Bước 1

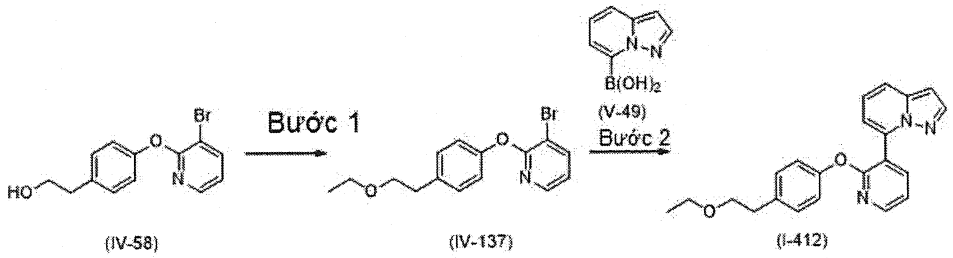
Hợp chất (I-409) (2,60g, 7,14mmol) được hòa tan trong metanol (12ml) và THF (12ml), 2mol/l dung dịch natri hydroxit nước (7,2ml, 14mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 2mol/l axit clohydric (10ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm để thu được hợp chất (I-410) (hiệu suất 2,50g, định lượng) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Hợp chất (I-410) (50,0mg, 0,143mmol) được hòa tan trong DMF (1,0ml), DIPEA (0,10ml, 0,57mmol) và HATU (81,4mg, 0,22mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 10 phút. Sau đó, N'-hydroxyaxetimidamit (21,2mg, 0,286mmol) được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 19 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, chất cặn được hòa tan trong DMF (1,0ml), và hỗn hợp được khuấy ở 140°C trong 14 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 95:5 →60:40) để thu được hợp chất (I-411) (hiệu suất 17,8mg, 32%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 412

Điều chế 7-{2-[4-(2-etoxyetyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-412)



Bước 1

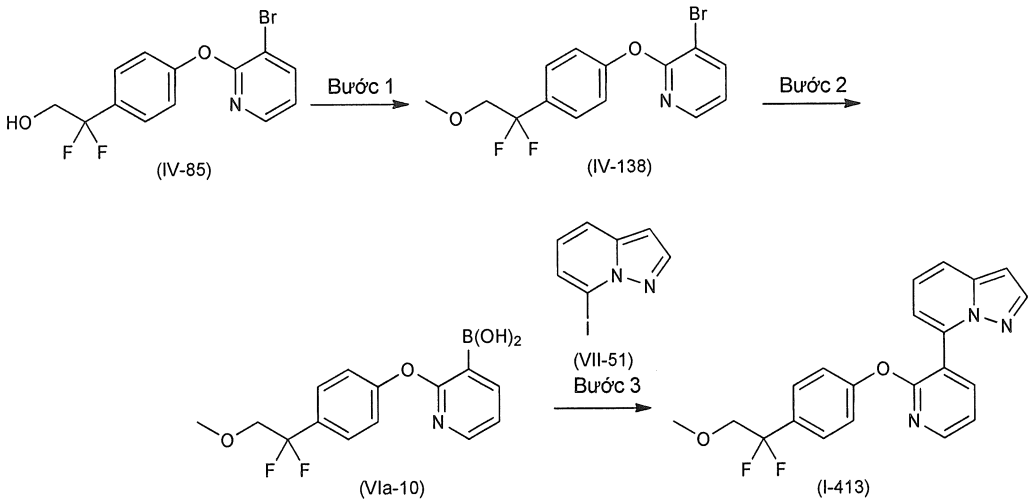
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (IV-137) (hiệu suất 286mg, 87%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-58) (300mg, 1,02mmol) và etyl bromua (0,11ml, 1,5mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-412) (hiệu suất 3,0mg, 9%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (IV-137) (30,0mg, 0,0931mmol) và axit pyrazolo[1,5-a]pyridin-7-boronic (V-49) (30,1mg, 0,186mmol).

Ví dụ 413

Điều chế 7-{2-[4-(1,1-diflo-2-metoxyetyl)phenoxy]pyridin-3-yl}pyrazolo[1,5-a]pyridin (I-413)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (IV-138) (hiệu suất 410mg, 79%) thu được từ hợp chất (IV-85) (500mg, 1,52mmol) và metyl iodua (190µl, 3,0mmol).

Bước 2

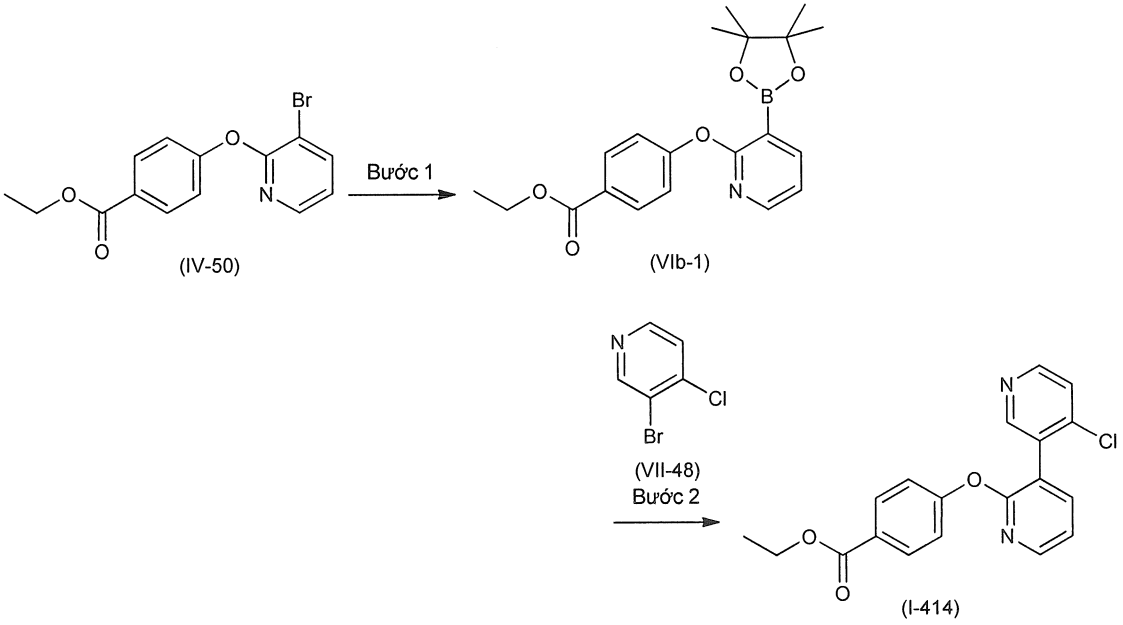
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (VIa-2), hợp chất (VIa-10) (hiệu suất 188mg, định lượng) thu được ở dạng chất rắn mầu vàng từ hợp chất (IV-138) (209mg, 0,607mmol), 1,3mol/l dung dịch THF chứa iPrMgBr•LiCl (700 µL, 0,910mmol) và triisopropyl borat (423µl, 1,82mmol).

Bước 3

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-413) (hiệu suất 28,0mg, 38%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VIa-10) (60,0mg, 0,194mmol) và 7-iodopyrazolo[1,5-a]pyridin (VII-51) (61,6mg, 0,252mmol).

Ví dụ 414

Điều chế etyl 4-{[4'-clo-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzoat (I-414)



Bước 1

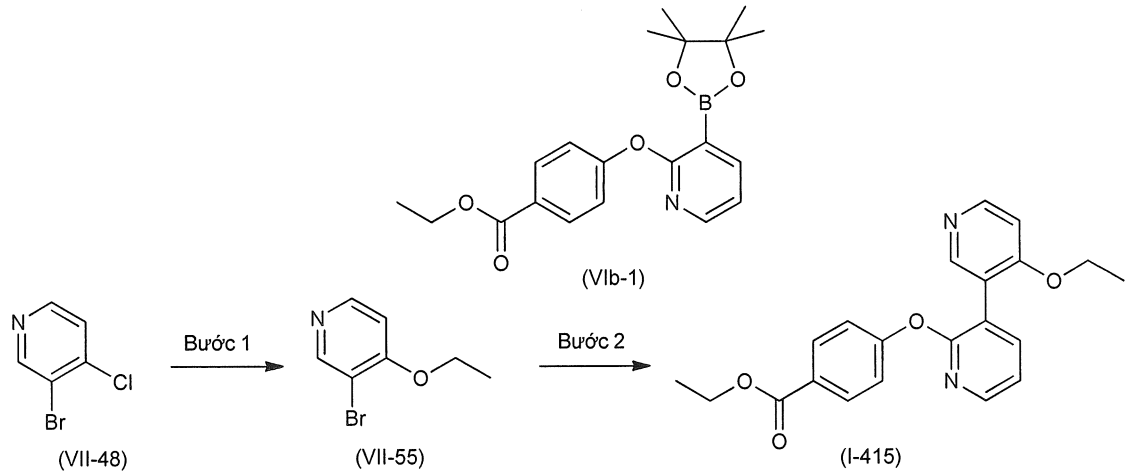
Hỗn dịch chứa hợp chất (IV-50) (1,50g, 4,66mmol), bis(pinacolato)diboron (2,36g, 9,26mmol), $PdCl_2$(dppf)•DCM (190mg, 0,233mmol) và kali axetat (1,37g, 14,0mmol) trong 1,4-dioxan (15ml) được khuấy ở 100°C trong 18 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 97:3 →70:30) để thu được hợp chất (VIb-1) (hiệu suất 749mg, 44%) ở dạng chất dầu màu vàng xám.

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36), hợp chất (I-414) (hiệu suất 127mg, 73%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (VII-48) (141mg, 0,733mmol) và hợp chất (VIb-1) (300mg, 0,488mmol).

Ví dụ 415

Điều chế etyl 4-{[4'-etoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzoat (I-415)



Bước 1

Dung dịch chứa hợp chất (VII-48) (300mg, 1,56mmol) trong THF (5,0ml) được bổ sung natri etoxit (20% dung dịch etanol, 1,8ml, 4,6mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 55°C trong 6 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ trong phòng, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (VII-55) (hiệu suất 264mg, 84%) ở dạng chất dầu mầu vàng.

Bước 2

Hợp chất (VIb-1) (300mg, 0,488mmol), hợp chất (VII-55) (148mg, 0,732mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (17,3mg, 0,0244mmol), và xesi florua (148mg, 0,974mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (1,5ml) và nước (0,30ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-415) (hiệu suất 162mg, 91%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 416

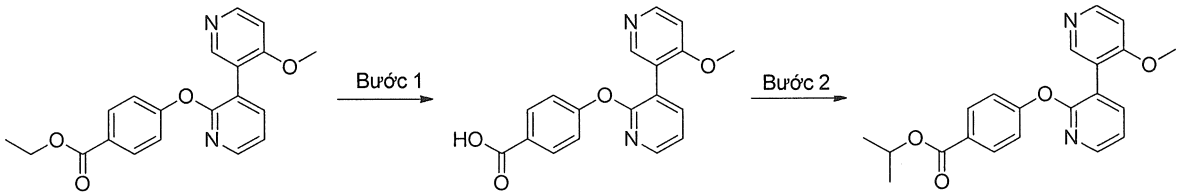
Điều chế etyl 4-{[4'-etyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzoat (I-416)

Dung dịch chứa hợp chất (I-414) (39,1mg, 0,110mmol) trong THF (0,50ml) được bổ sung PdCl$_2$(dppf)•DCM (9,0mg, 0,011mmol) và dietyl kẽm (1,0mol/l dung dịch THF, 0,17ml, 0,17mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 70°C trong 1 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng dung dịch natri hydro cacbonat nước bão hòa

và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-416) (hiệu suất 24,2mg, 63%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 418

Điều chế isopropyl 4-{[4'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzoat (I-418)



(I-245) (I-417) (I-418)

Bước 1

Hợp chất (I-245) (343mg, 0,979mmol) được hòa tan trong etanol (2,0ml) và THF (2,0ml), 4mol/l dung dịch natri hydroxit nước (0,49ml, 1,96mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung 5mol/l axit clohydric (0,50ml), và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-417) (hiệu suất 250mg, 79%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Dung dịch chứa hợp chất (I-417) (23,0mg, 0,0710mmol) trong DMF (0,90ml) lần lượt được bổ sung rượu isopropyl (55µl, 0,71mmol), TEA (50µl, 0,36mmol), EDCI•HCl (20,5mg, 0,107mmol) và HOBt•H_2O (10,9mg, 0,0710mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 30°C trong 19 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (I-418) (hiệu suất 1,7mg, 7%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 419

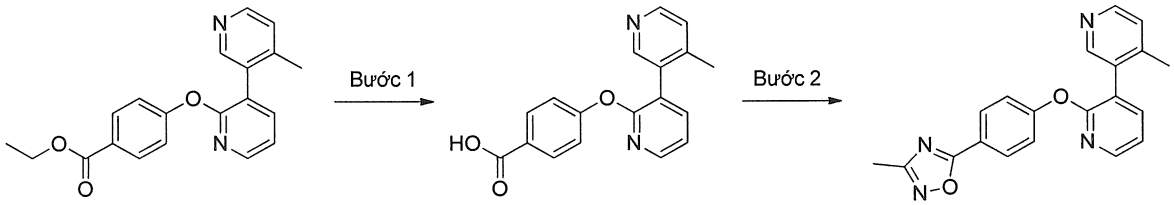
Điều chế etyl 4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}benzoat (I-419)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-419) (hiệu suất 11,3mg, 22%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-50) (50,0mg, 0,155mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (31,9mg,

0,233mmol).

Ví dụ 421

Điều chế 5-(4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)-3-metyl-1,2,4-oxadiazol (I-421)



(I-419) (I-420) (I-421)

Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-417), hợp chất (I-420) (hiệu suất 200mg, 74%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (I-419) (297mg, 0,888mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-411), hợp chất (I-421) (hiệu suất 2,5mg, 7%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (I-420) (30,0mg, 0,0979mmol) và N'-hydroxyaxetimidamit (14,5mg, 0,196mmol).

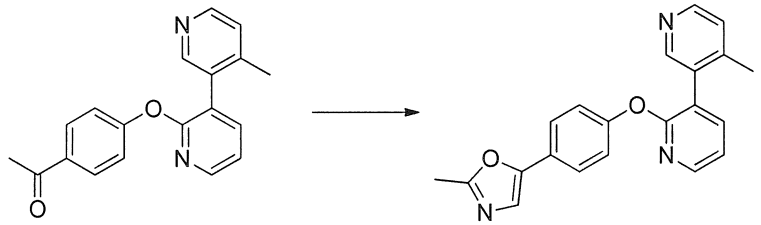
Ví dụ 422

Điều chế 1-(4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)etanon (I-422)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (I-422) (hiệu suất 747mg, 72%) thu được ở dạng chất rắn mầu vàng từ hợp chất (IV-49) (1,00g, 3,42mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (703mg, 5,13mmol).

Ví dụ 423

Điều chế 2-metyl-5-(4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)oxazol (I-423)



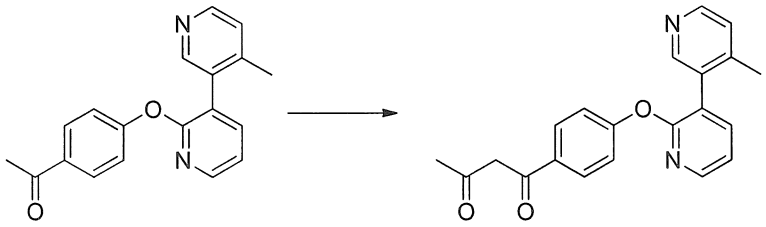
(I-422) (I-423)

Dung dịch chứa tali axetat (56,4mg, 0,148mmol) trong axetonitril (0,50ml) được bổ sung axit triflometansulfonic (39 µL, 0,44mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch chứa hợp chất (I-

422) (30,0mg, 0,0986mmol) trong axetonitril (1,0ml) ở 80°C, và hỗn hợp được khuấy trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-423) (hiệu suất 9,7mg, 29%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 424

Điều chế 1-(4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)butan-1,3-dion (I-424)

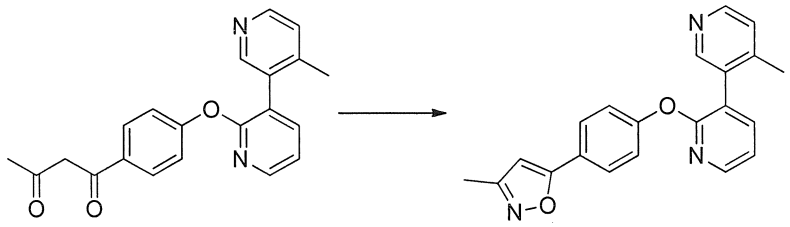


(I-422) (I-424)

Dung dịch chứa hợp chất (I-422) (100mg, 0,329mmol) trong THF (1,5ml) được bổ sung natri hydrua (65,7mg, 1,64mmol) trong khi làm lạnh bằng nước đá, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung etyl axetat (0,13ml, 1,3mmol) ở 45°C, và hỗn hợp được khuấy ở 45°C trong 1 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 80:20 →20:80) để thu được hợp chất (I-424) (hiệu suất 50,7mg, 45%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 425

Điều chế 3-metyl-5-(4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)isoxazol (I-425)



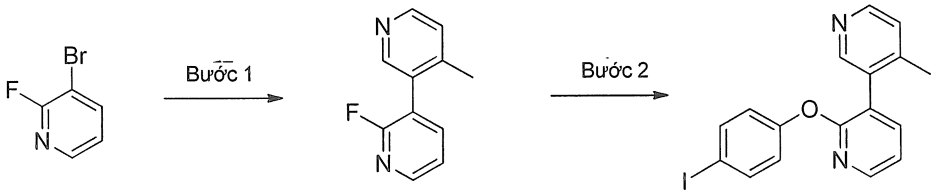
(I-424) (I-425)

Hỗn dịch chứa hydroxylamin hydroclorua (44,0mg, 0,630mmol) trong IPA (0,50ml) được bổ sung TEA (9,0µl, 0,065mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung TFA (10µl, 0,13mmol), và hỗn

hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 15 phút. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung hợp chất (I-424) (20,0mg, 0,0577mmol), và hỗn hợp được khuấy ở 60°C trong 2 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →50:50) để thu được hợp chất (I-425) (hiệu suất 13,1mg, 66%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 426

Điều chế 2-(4-iodophenoxy)-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-426)



(III-8) (VIII-6) (I-426)

Bước 1

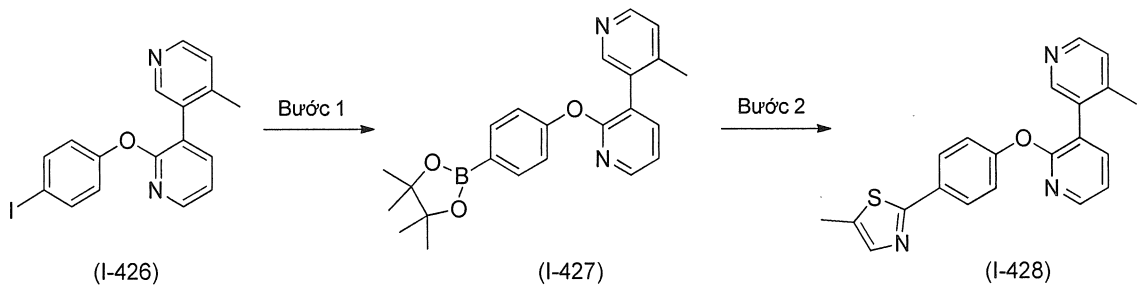
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127), hợp chất (VIII-6) (hiệu suất 1,90g, 59%) thu được ở dạng chất dầu mầu vàng từ hợp chất (III-8) (3,00g, 17,0mmol) và axit 4-metylpyridin-3-boronic (V-25) (3,96g, 25,6mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (I-426) (hiệu suất 2,86g, 73%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất (VIII-6) (1,90g, 10,1mmol) và 4-iodophenol (II-38) (2,67g, 12,1mmol).

Ví dụ 428

Điều chế 5-metyl-2-(4-{[4'-metyl-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)thiazol (I-428)



(I-426) (I-427) (I-428)

Bước 1

Hợp chất (I-426) (1,70g, 4,38mmol), bis(pinacolato)diboron (358mg, 0,438mmol), $PdCl_2$(dppf)•DCM (358mg, 0,438mmol) và kali axetat (1,29g, 13,1mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-427) (hiệu suất 1,64g, 96%) ở dạng chất rắn mầu nâu.

Bước 2

Hỗn dịch chứa hợp chất (I-427) (50,0mg, 0,129mmol), 2-brom-5-metylthiazol (34,4mg, 0,193mmol), (A-^{ta}Phos)$_2PdCl_2$ (4,6mg, 6,5 μmol) và xesi cacbonat (83,9mg, 0,258mmol) trong 1,4-dioxan (1,0ml) được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 50:50 →0:100) để thu được hợp chất (I-428) (hiệu suất 7,8mg, 17%) ở dạng chất dầu không mầu.

Ví dụ 429

Điều chế 4'-metyl-2-[4-(pyrimidin-2-yl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-429)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-428), hợp chất (I-429) (hiệu suất 3,8mg, 9%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-427) (50,0mg, 0,129mmol) và 2-brompyrimidin (30,7mg, 0,193mmol).

Ví dụ 430

Điều chế 4'-metyl-2-[4-(pyridin-4-yl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-430)

Hợp chất (I-427) (50,0mg, 0,129mmol), 4-iodopyridin (39,6mg, 0,193mmol), (A-^{ta}Phos)$_2PdCl_2$ (4,6mg, 0,0064mmol) và xesi florua (58,7mg, 0,386mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (0,50ml) và nước (0,050ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng để nguội, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat) để thu được hợp chất (I-430) (hiệu suất 13,8mg, 32%) ở dạng chất dầu không mầu.

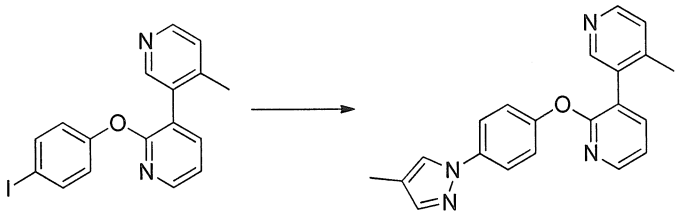
Ví dụ 431

Điều chế 4'-metyl-2-[4-(pyridin-2-yl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-431)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-430), hợp chất (I-431) (hiệu suất 5,1mg, 12%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-427) (50,0mg, 0,129mmol) và 2-brompyridin (30,5mg, 0,193mmol).

Ví dụ 432

Điều chế 4'-metyl-2-[4-(4-metyl-1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]-3,3'-bipyridin (I-432)

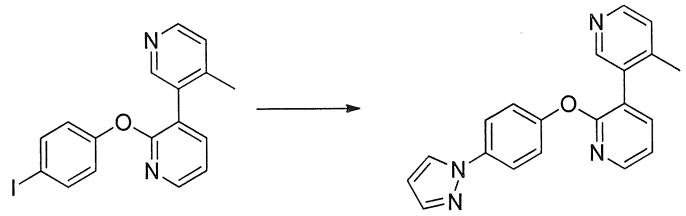


(I-426) (I-432)

Dung dịch chứa hợp chất (I-426) (30,0mg, 0,0773mmol) trong toluen (1,0ml) lần lượt được bổ sung 4-metylpyrazol (12,9mg, 0,157mmol), đồng iodua (1,5mg, 0,0079mmol), (1S,2S)-N,N'-dimetylxyclohexan-1,2-diamin (2,2mg, 0,015mmol) và kali cacbonat (32,0mg, 0,232mmol), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 150°C trong 30 phút. Sau đó, 4-metylpyrazol (12,9mg, 0,157mmol) và đồng iodua (1,5mg, 0,0079mmol) lần lượt được bổ sung vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 160°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước, dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →60:40) để thu được hợp chất (I-432) (hiệu suất 3,4mg, 13%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Ví dụ 433

Điều chế 2-[4-(1H-pyrazol-1-yl)phenoxy]-4'-metyl-3,3'-bipyridin (I-433)

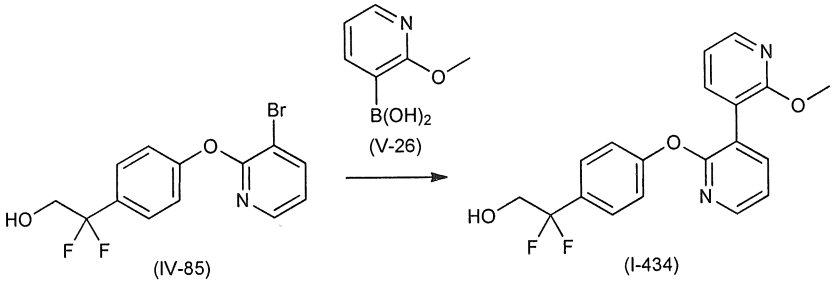


(I-426) (I-433)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-432), hợp chất (I-433) (hiệu suất 2,0mg, 5%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (I-426) (50,0mg, 0,129mmol) và pyrazol (17,5mg, 0,257mmol).

Ví dụ 434

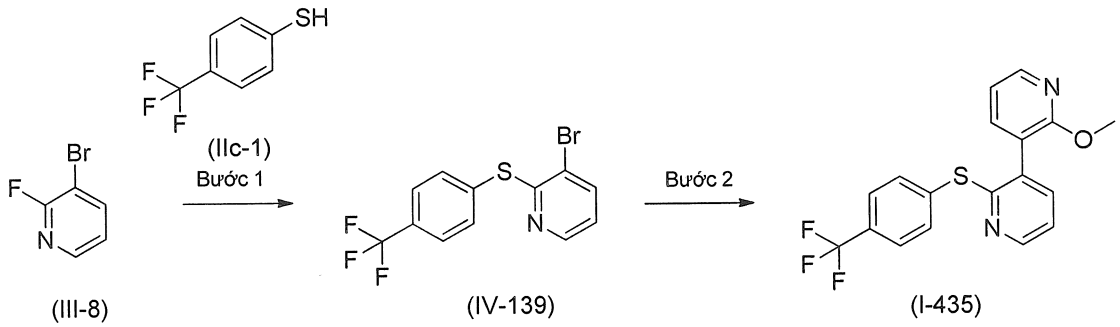
Điều chế 2,2-diflo-2-(4-{[2'-metoxy-(3,3'-bipyridin)-2-yl]oxy}phenyl)etanol (I-434)



Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-434) (hiệu suất 136mg, 84%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-85) (150mg, 0,454mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (83,0mg, 0,545mmol).

Ví dụ 435

Điều chế 2-metoxy-2'-{[4-(triflometyl)phenyl]thio}-3,3'-bipyridin (I-435)



Bước 1

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-1), hợp chất (IV-139) (hiệu suất 325mg, 86%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ 4-triflometylthiophenol (IIc-1) (184µl, 1,36mmol) và hợp chất (III-8) (200mg, 1,14mmol).

Bước 2

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-435) (hiệu suất 33,1mg, 76%) thu được ở dạng chất dầu không mầu từ hợp chất (IV-139) (40,0mg, 0,120mmol) và axit 2-metoxypyridin-3-boronic (V-26) (27,5mg, 0,180mmol).

Ví dụ 436

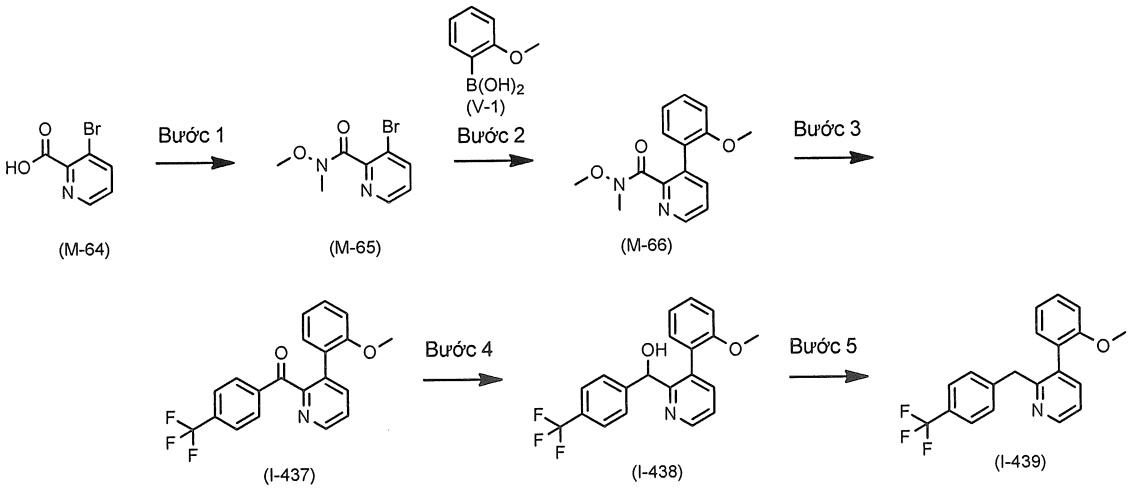
Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-{[4-(triflometyl)phenyl]thio}pyridin (I-436)

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1), hợp chất (I-436) (hiệu suất 116mg, 77%) thu được ở dạng chất rắn mầu trắng từ hợp chất

(IV-138) (40,0mg, 0,120mmol) và axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (94,1mg, 0,619mmol).

Ví dụ 439

Điều chế 3-(2-metoxyphenyl)-2-[4-(triflometyl)benzyl]pyridin (I-439)



Bước 1

Axit 3-brompicolinic (M-64) (2,02g, 10,0mmol) được hòa tan trong DCM (20,0ml), DIPEA (5,19ml, 30,0mmol), HATU (4,56g, 12,0mmol) và N,O-dimetylhydroxylamin hydroclorua (1,17g, 12,0mmol) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 20 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 80:20 →20:80) để thu được hợp chất (M-65) (hiệu suất 1,91g, 78%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 2

Hợp chất (M-65) (1,00g, 4,08mmol), axit 2-metoxyphenylboronic (V-1) (806mg, 5,30mmol), (A-^{ta}Phos)$_2$PdCl$_2$ (144mg, 0,204mmol) và xesi cacbonat (2,66g, 8,16mmol) được hòa tan trong 1,4-dioxan (10ml) và nước (1ml), và hỗn hợp được khuấy dưới bức xạ vi sóng ở 120°C trong 30 phút. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 80:20 →30:70) để thu được hợp chất (M-66) (hiệu suất 947mg, 85%) ở dạng chất rắn

mầu trắng.

Bước 3

Dung dịch (2,5ml) chứa 4-triflometylbrombenzen (563mg, 2,50mmol) trong THF được bổ sung magiê bột (60,0mg, 2,47mmol) và iodin (1 grain), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 2 giờ. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, dung dịch chứa hợp chất (M-66) (610mg, 2,24mmol) trong THF (6,5ml) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 3 giờ. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung dung dịch amoni clorua nước bão hòa, và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút, và chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat = 100:0 →70:30) để thu được hợp chất (I-437) (hiệu suất 447mg, 56%) ở dạng chất rắn mầu trắng.

Bước 4

Dung dịch chứa hợp chất (I-437) (215mg, 0,602mmol) trong metanol (4,0ml) được bổ sung vào, trong khi làm lạnh bằng nước đá, natri borohydrua (46,0mg, 1,22mmol), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ trong phòng trong 1,5 giờ. Bổ sung nước vào hỗn hợp phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa lần lượt bằng nước và nước muối bão hòa, làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (n-hexan:etyl axetat= 90:10 → 50:50) để thu được hợp chất (I-438) (hiệu suất 217mg, định lượng) ở dạng chất dầu không mầu.

Bước 5

Hợp chất (I-438) (50,0mg, 0,139mmol) được hòa tan trong DCM (0,70ml), TEA (29,1 μL, 0,209mmol) và metansulfonyl clorua (14,0 μL, 0,181mmol) được bổ sung trong khi làm lạnh bằng nước đá và hỗn hợp được khuấy trong 30 phút. Hỗn hợp phản ứng được làm lạnh bằng nước đá, bổ sung nước, và hỗn hợp được chiết bằng chloroform. Lớp hữu cơ được làm khô bằng natri sulfat khan, và lọc, và dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm. Chất cặn được hòa tan trong metanol (1,0ml), 10% Pd/C (15mg) được bổ sung vào, và hỗn hợp được khuấy dưới khí quyển hydro bằng cách sử dụng khí cầu ở nhiệt độ trong phòng trong 18 giờ. Hỗn hợp được lọc qua Celite, và rửa bằng metanol. Dung môi được cho bay hơi dưới áp suất giảm, và chất cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (lần đầu: silica gel, n-hexan:etyl axetat = 95:5 →60:40, lần thứ hai: NH silica gel, n-hexan:etyl axetat = 100:0 →80:20) để thu được hợp chất (I-439) (hiệu suất 8,8mg, 18%) ở dạng chất dầu không mầu.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-1) (phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura), hợp chất (I-440) đến hợp chất (I-502), hợp chất (I-576) và hợp chất (I-577) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 54 đến Bảng 61 và Bảng 71.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-127) (phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura), hợp chất (I-503) đến hợp chất (I-507) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 61 và Bảng 62.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-36) (phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura), hợp chất (I-508) đến hợp chất (I-515) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 62 và Bảng 63.

Theo cùng cách thức như quy trình điều chế hợp chất (I-1), hợp chất aryl halogenua (IV) thu được bằng phản ứng S_N aryl (Bước 1), và hợp chất (I-516) với hợp chất (I-527) được tổng hợp bằng phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (Bước 2). Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 63 và Bảng 64.

Theo cùng cách thức như quy trình điều chế hợp chất (I-318), hợp chất có công thức (VIII) thu được bằng phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (Bước 1), và hợp chất (I-528) đến hợp chất (I-532) được tổng hợp bằng phản ứng S_N aryl với hợp chất có công thức (II). Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 65.

Theo cùng cách thức như quy trình điều chế hợp chất (I-331), hợp chất aryl halogenua (IV) được kết hợp vào hợp chất axit boronic (VIa) hoặc hợp chất este của axit boronic (VIb) (Bước 1), và hợp chất (I-533) đến hợp chất (I-537) được tổng hợp bằng phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura với aryl halogenua (VII) (Bước 2). Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 65 và Bảng 66.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-175), hợp chất (I-538) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 66.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-173), hợp chất (I-539) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 66.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-145), hợp chất (I-540) đến hợp chất (I-547) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi

hợp chất được thể hiện trong Bảng 66 và Bảng 67.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-146), hợp chất (I-548) và hợp chất (I-549) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 67.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (IV-30), hợp chất (I-550) đến hợp chất (I-554) và hợp chất (I-578) được tổng hợp từ hợp chất halogen (I) bằng phản ứng S_N aryl. Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 67, Bảng 68 và Bảng 71.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-182), hợp chất (I-555) đến hợp chất (I-565) được tổng hợp từ các loại hợp chất halogen (IV) bằng cách amin hóa (Bước 1) và phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (Bước 2). Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 68 và Bảng 69.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-186), hợp chất (I-566) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 69.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-386), hợp chất (I-567) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 69.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-222), hợp chất (I-568) được tổng hợp bằng cách thay thế NCS (chất thử phản ứng) bằng NBS. Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 70.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-198), hợp chất (I-569) đến hợp chất (I-573), hợp chất (I-579) và hợp chất (I-580) được tổng hợp bằng cách liên kết ngang Sonogashira (Bước 1), sau đó bằng phản ứng hydro hóa xúc tác (Bước 2). Cấu trúc và trị số đặc tính của mỗi hợp chất được thể hiện trong Bảng 70 và Bảng 71.

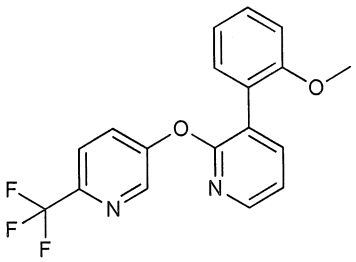
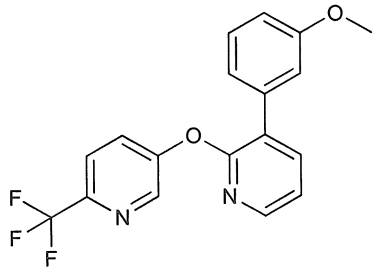
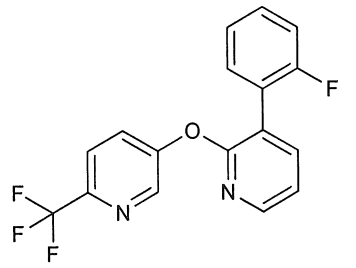
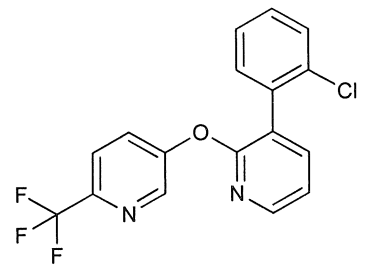
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-326), hợp chất (I-574) được tổng hợp từ hợp chất (III-10) bằng phản ứng S_N aryl (Bước 1), boryl hóa (Bước 2), sau đó bằng phản ứng liên kết ngang Suzuki-Miyaura (Bước 3). Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 70.

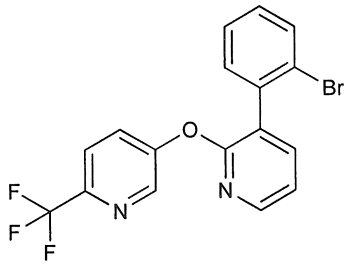
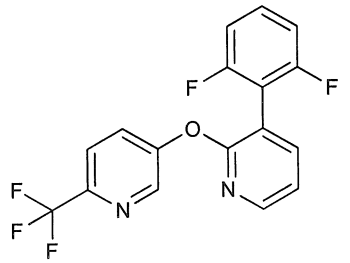
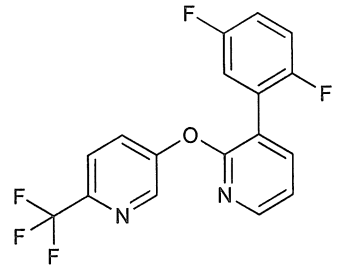
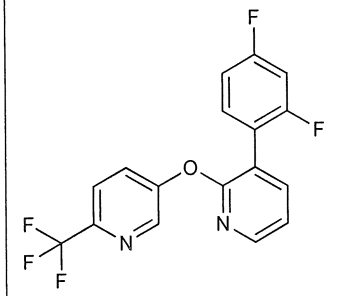
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-178), hợp chất (I-575) được tổng hợp ở 4 bước từ 5-brom-2-t-butylpyrimidin. Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 70.

Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-400), hợp chất (I-581) được tổng hợp. Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 71.

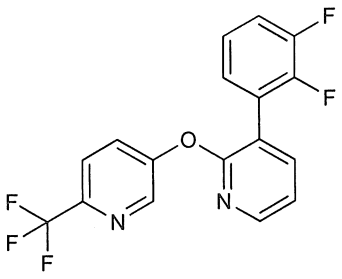
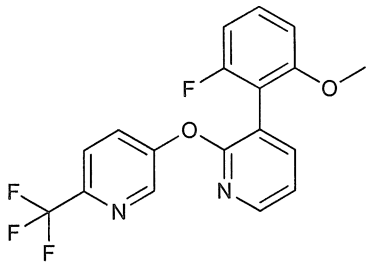
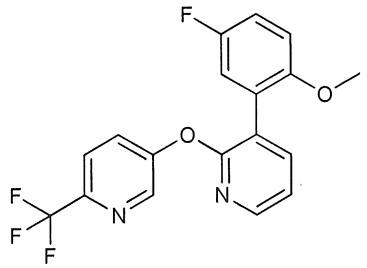
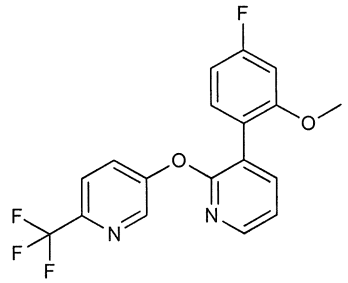
Bằng phương pháp điều chế tương tự với phương pháp điều chế hợp chất (I-52), hợp chất (I-52) được tổng hợp bằng cách thay thế NCS (chất thử phản ứng) bằng SelectFluor (nhãn hiệu đã đăng ký). Cấu trúc và trị số đặc tính của hợp chất được thể hiện trong Bảng 71.

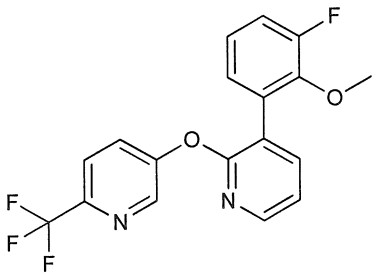
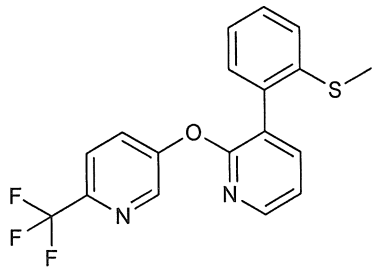
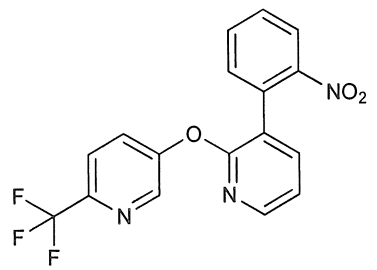
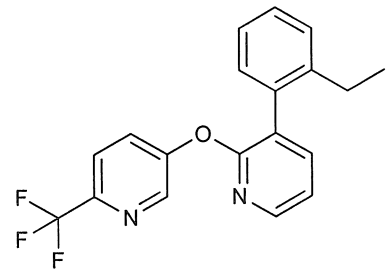
Bảng 1

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 1		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,71 (3H, s), 6,97 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, dt, J=0,9, 7,3 Hz), 7,20 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,40 (1H, ddd, J=1,8, 7,3, 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,51 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 2		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,85 (3H, s), 6,96 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J=1,8, 2,3 Hz), 7,17-7,24 (2H, m), 7,39 (1H, dd, J=7,8, 8,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,84 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 3		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,14-7,30 (3H, m), 7,38-7,48 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,80 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,58 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$.
I - 4		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,34-7,42 (3H, m), 7,47-7,54 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,68-7,75 (2H, m), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 351, 353 $[M+H]^+$.

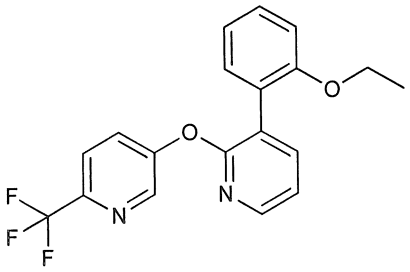
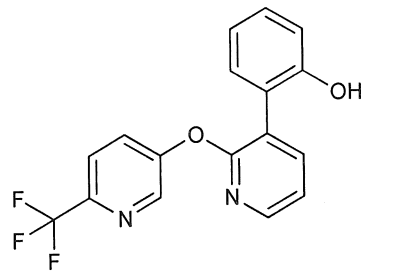
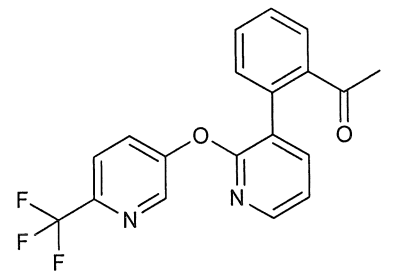
I - 5		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,26-7,32 (1H, m), 7,37 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,41-7,48 (2H, m), 7,65-7,71 (3H, m), 8,21 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,57 (1H, d, *J*=1,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 394 $[M+H]^+$.
I - 6		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,00-7,09 (2H, m), 7,22 (1H, dd, *J*=5,0, 7,8 Hz), 7,35-7,44 (1H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,81 (1H, dd, *J*=1,8, 8,7 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,55 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$.
I - 7		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,06-7,27 (4H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 8,2 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,56 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$.
I - 8		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,90-7,15 (2H, m), 7,20 (1H, dd, *J*=5,1, 8,3 Hz), 7,41 (1H, dt, *J*=6,4, 8,3 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,4, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$.

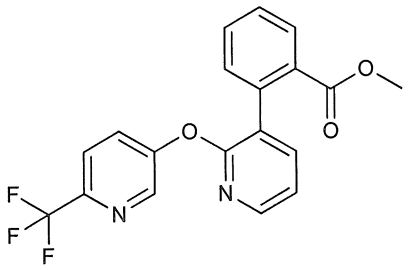
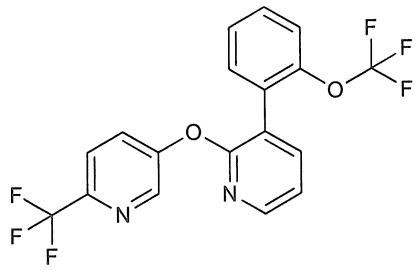
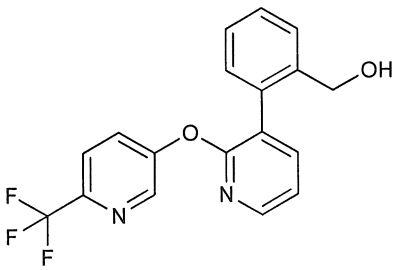
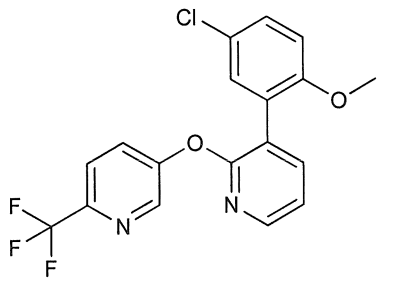
Bảng 2

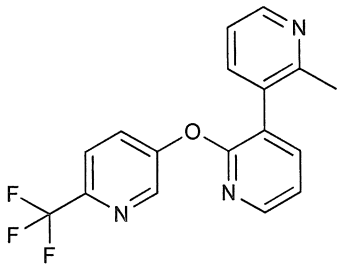
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 9		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,19-7,30 (4H, m), 7,66 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,79 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 353 $[M+H]^+$.
I - 10		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,75 (3H,s), 6,77-6,85 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J=4,5, 7,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J=6,9, 8,2 Hz), 7,61 (1H, dd, J=2,7, 8,3 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,51 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 11		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,69 (3H, s), 6,89 (1H, dd, J=4,1, 8,7 Hz), 7,04-7,12 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 12		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,70 (3H, s), 6,69 (1H, dd, J=2,3, 10,9 Hz), 6,77 (1H, dd, J=2,3, 8,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J=5,1, 7,1 Hz), 7,14-7,28 (1H, m), 7,61 (1H, dd, J=2,8, 8,2 Hz), 7,70 (1H, d, J=7,7 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,4 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.

I - 13		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, d, J=2,3 Hz), 7,18-7,23 (4H, m), 7,63 (1H, dd, J=2,8, 8,2 Hz), 7,70 (1H, d, J=7,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,9, 4,6 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 14		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,39 (3H, s), 7,20 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,24-7,28 (2H, m), 7,34 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,38-7,44 (1H, m), 7,64-7,68 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,55-8,57 (1H, m).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.
I - 15		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,23-7,26 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,80 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 16		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,50-2,63 (2H, m), 7,18-7,23 (2H, m), 7,27-7,31 (1H, m), 7,34-7,41 (2H, m), 7,58 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 7,66-7,70 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 345 $[M+H]^+$.

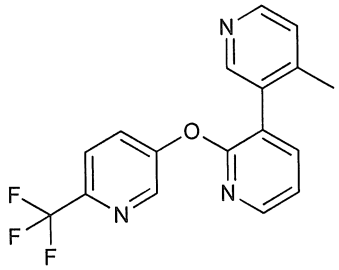
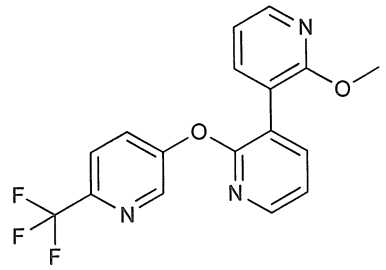
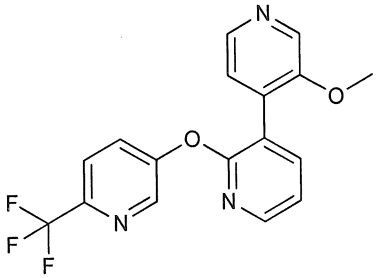
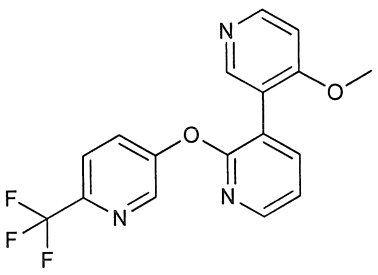
Bảng 3

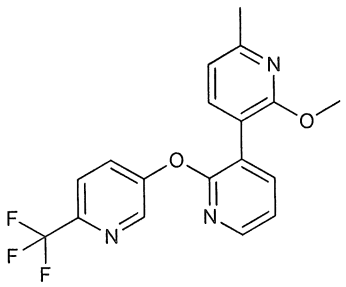
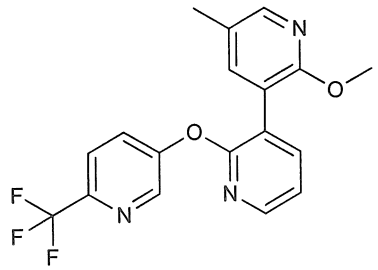
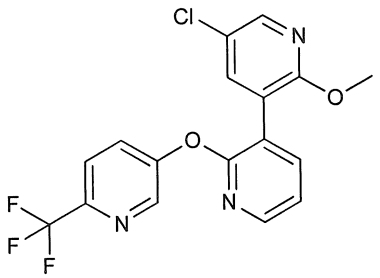
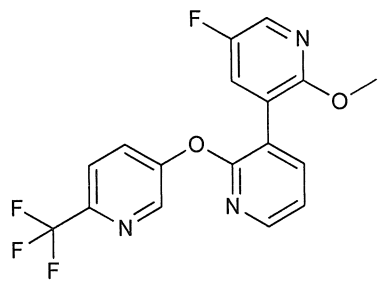
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 17		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, J=6,9 Hz), 4,00 (2H, q, J=6,9 Hz), 6,96 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,04 (1H, dd, J=7,3, 8,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,35-7,40 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 4,8 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 361 $[M+H]^+$.
I - 18		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 5,56 (1H, s), 6,96 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,03-7,08 (1H, m), 7,22-7,26 (1H, m), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,8, 8,4 Hz), 7,68 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,82 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 333 $[M+H]^+$.
I - 19		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,49-7,54 (1H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=9,6 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,76-7,80 (1H, m), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 359 $[M+H]^+$.

I - 20		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,38 (3H, s), 7,21 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,38 (1H, dd, *J*=1,0, 7,6 Hz), 7,50 (1H, ddd, *J*=1,3, 7,6, 9,0 Hz), 7,61-7,73 (4H, m), 8,02 (1H, dd, *J*=1,3, 7,6 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 375 $[M+H]^+$.
I - 21		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, dd, *J*=4,8, 7,3 Hz), 7,35-7,51 (4H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 4,8 Hz), 8,52 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$.
I - 22		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,64 (1H, t, *J*=5,5 Hz), 4,62 (2H, t, *J*=5,5 Hz), 7,21 (1H, dd, *J*=5,5, 6,7 Hz), 7,28-7,32 (1H, m), 7,38-7,43 (1H, m), 7,45-7,50 (1H, m), 7,59-7,63 (2H, m), 7,69 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,3, 5,0 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 23		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,68 (3H, s), 6,88(1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,1, 7,8 Hz), 7,28-7,36 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,77-7,89 (2H, m), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 381, 383 $[M+H]^+$.

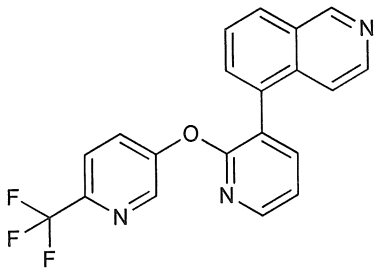
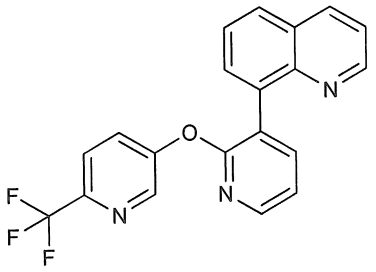
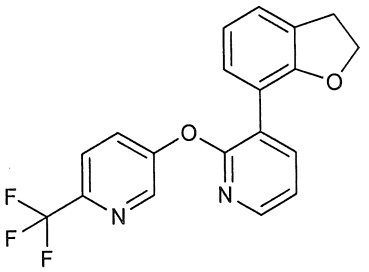
I - 24		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, s), 7,20-7,28 (2H, m), 7,58 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,62 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,52 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,58 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$.

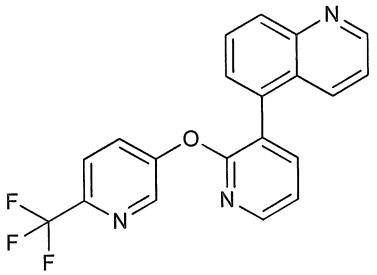
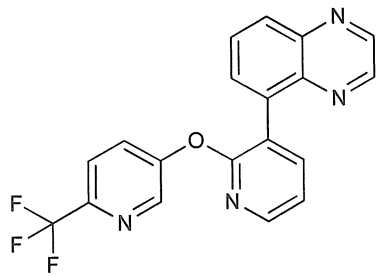
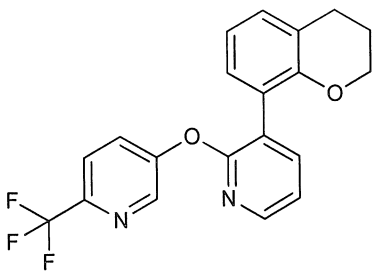
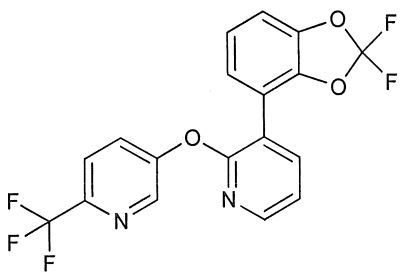
Bảng 4

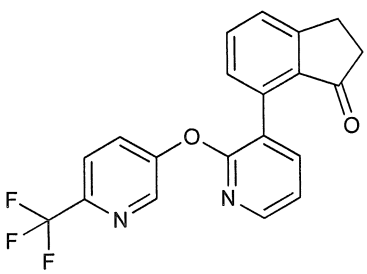
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 25		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,30 (3H, s), 7,21-7,30 (2H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,66-7,75 (2H, m), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44-8,60 (3H, m).	ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$.
I - 26		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (3H, s), 7,02 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,21 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,59-7,68 (2H, m), 7,71 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,77 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 27		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,85 (3H, s), 7,23 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,28 (1H, d, *J*=4,6 Hz), 7,63 (1H, dd, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,72 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,77 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,38 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 8,40 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 28		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 6,91 (1H, d, *J*=5,5 Hz), 7,23 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,62 (1H, dd, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,56 (1H, d, *J*=6,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.

I - 29		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,85 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,52 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J=1,8, 8,7 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 30		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,32 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,20 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,03 (1H, dd, J=0,9, 2,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 31		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,86 (3H, s), 7,22 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,62-7,67 (2H, m), 7,73 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,76 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 382, 384 $[M+H]^+$.
I - 32		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,85 (3H, s), 7,22 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,47 (1H, dd, J=2,7, 7,8 Hz), 7,63 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,07 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,20 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.

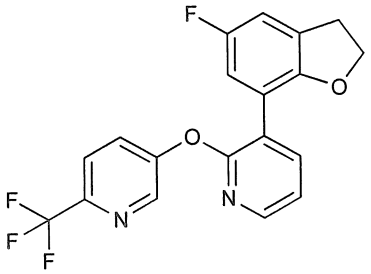
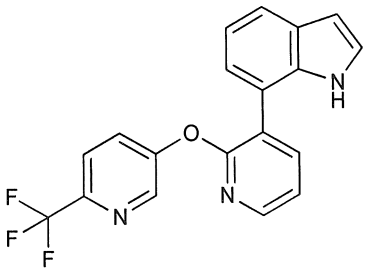
Bảng 5

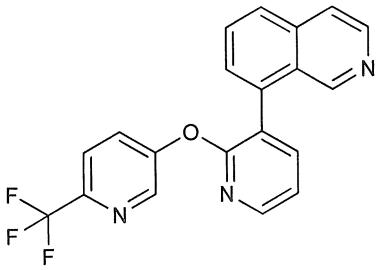
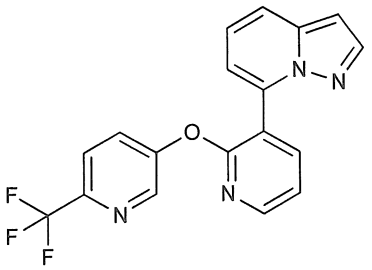
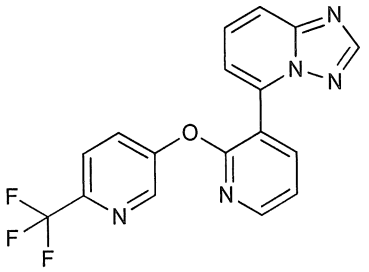
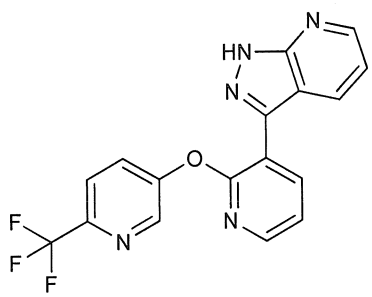
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 33		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,47-7,50 (1H, m), 7,55-7,59 (1H, m), 7,67 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,73-7,77 (1H, m), 7,83 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, J=1,4, 7,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,54 (1H, d, J=6,0 Hz), 9,35 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 368 $[M+H]^+$.
I - 34		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,29 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J=4,1, 8,2 Hz), 7,62-7,70 (3H, m), 7,80 (1H, dd, J=1,4, 7,3 Hz), 7,88-7,94 (2H, m), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 8,26 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,50-8,53 (1H, m), 8,81 (1H, dd, J=1,8, 4,1 Hz).	ESI-MS *m/z*: 368 $[M+H]^+$.
I - 35		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,27 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,51 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,96 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,22-7,29 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,88 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$.

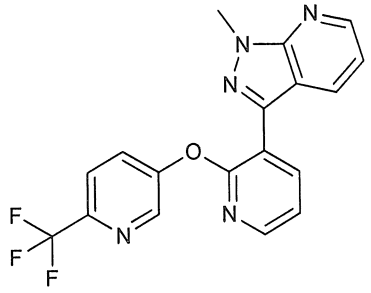
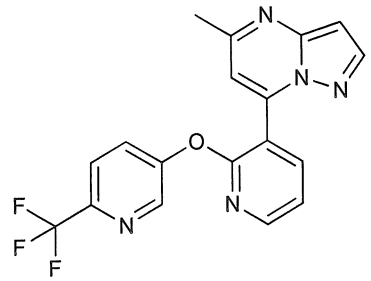
I - 36		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,30 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,42 (1H, dd, J=4,1, 8,7 Hz), 7,54-7,59 (2H, m), 7,66 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,80-7,85 (2H, m), 8,01-8,05 (1H, m), 8,21 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,29 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,97 (1H, dd, J=1,4, 4,1 Hz).	ESI-MS m/z: 368 $[M+H]^+$.
I - 37		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,29 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,60-7,69 (2H, m), 7,85-7,92 (3H, m), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 8,2 Hz), 8,27 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,51 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,75 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,85 (1H, d, J=1,8 Hz),	ESI-MS m/z: 369 $[M+H]^+$.
I - 38		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,94 (2H, m), 3,35 (2H, t, J=6,8 Hz), 3,99 (2H, t, J=5,1 Hz), 6,94 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,09-7,15 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J=5,1, 7,8 Hz), 7,61 (1H, dd, J=2,8, 7,8 Hz), 7,68-7,82 (2H, m), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,52 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 373 $[M+H]^+$.
I - 39		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,13 (1H, dd, J=1,4, 7,4 Hz), 7,17-7,28 (3H, m), 7,69-7,78 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,61 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 397 $[M+H]^+$.

I - 40		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,61-2,66 (2H, m), 3,14-3,21 (2H, m), 7,18 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,29 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,53-7,57 (1H, m), 7,64-7,71 (3H, m), 7,76 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 371 $[M+H]^+$.

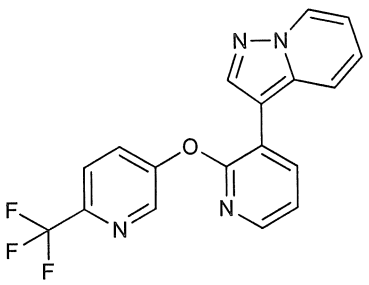
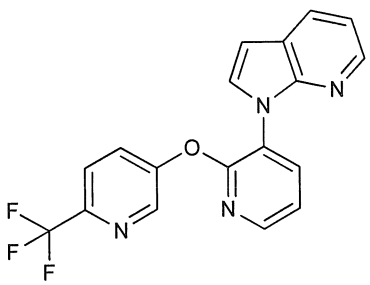
Bảng 6

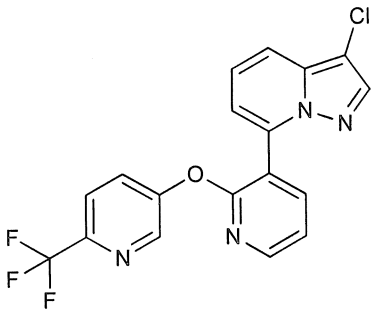
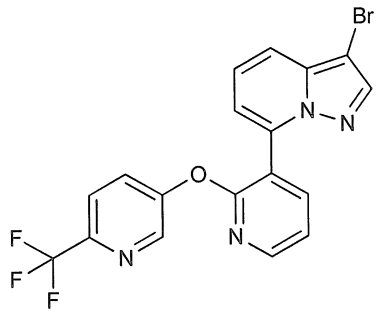
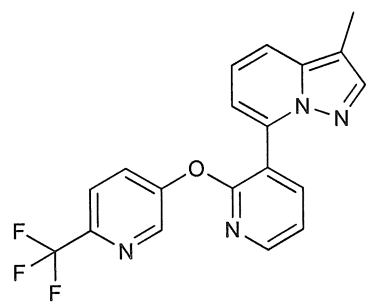
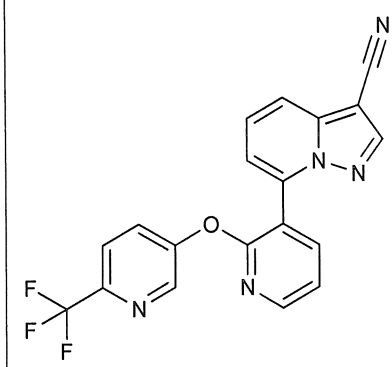
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 41		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,27 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 4,54 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 6,94-7,03 (2H, m), 7,19 (1H, dd, *J*=7,3, 7,8 Hz), 7,67 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,72 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,88 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,57 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$.
I - 42		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,64 (1H, dd, *J*=1,8, 3,2 Hz), 7,20-7,31 (4H, m), 7,56 (1H, dd, *J*=1,8, 8,3 Hz), 7,65 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,72 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,96 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=2,3, 4,6 Hz), 8,33 (1H, br s), 8,48 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 356 $[M+H]^+$.

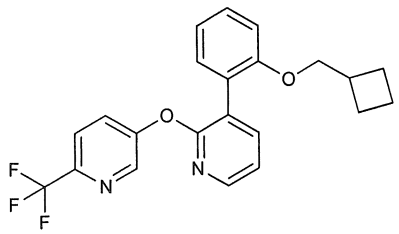
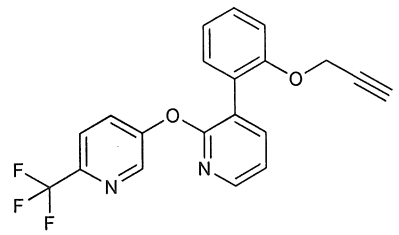
I - 43		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,32 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,58-7,62 (2H, m), 7,67 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (1H, d, J=5,5 Hz), 7,80 (1H, dd, J=7,3, 7,3 Hz), 7,86 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,93 (1H, d, J=8,2 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,59 (1H, d, J=6,0 Hz), 9,14 (1H, s).	ESI-MS m/z: 368 $[M+H]^+$.
I - 44		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,62 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,91 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J=6,9, 9,2 Hz), 7,28 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,61-7,74 (3H, m), 7,91 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,02 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,29 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,55 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 357 $[M+H]^+$.
I - 45		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,22(1H, dd, J=1,3, 7,3 Hz), 7,31(1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,64-7,72 (3H, m), 7,87 (1H, dd, J=1,3, 9,1 Hz), 8,05 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,31-8,34 (2H, m), 8,78 (1H, s).	ESI-MS m/z: 358 $[M+H]^+$.
I - 46		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,26 (1H, dd, J=4,6, 8,2 Hz), 7,41 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 8,01 (1H, d, J=7,8 Hz), 8,05 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 8,26 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,31 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,46-8,49 (1H, m), 8,57 (1H, dd, J=1,4, 4,6Hz), 8,79 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 358 $[M+H]^+$.

I - 47		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,27 (3H, s), 7,18 (1H, dd, *J*=4,6, 8,2 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,74 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 8,22-8,29 (3H, m), 8,59-8,63 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$.
I - 48		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,69 (3H, s), 6,65 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,87 (1H, s), 7,30 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,71 (2H, d, *J*=1,6 Hz), 8,03 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,9, 7,5 Hz), 8,32 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,54-8,60 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$.

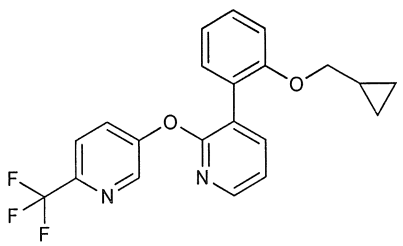
Bảng 7

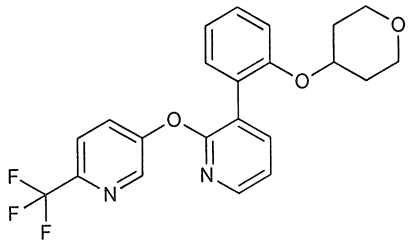
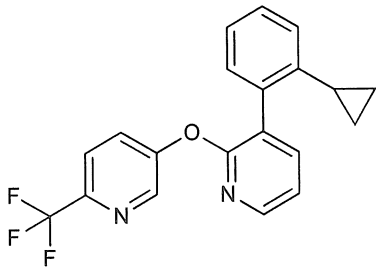
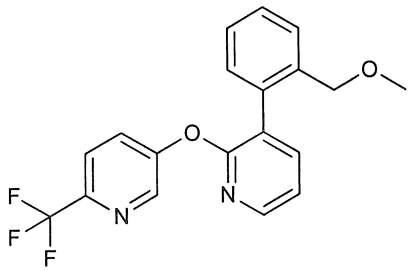
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 49		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,00 (1H, dd, *J*=1,4, 6,9 Hz), 7,33-7,39 (2H, m), 7,92 (1H, d, *J*=9,0 Hz), 7,99 (2H, br s), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 4,9 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 7,4 Hz), 8,44 (1H, s), 8,73-8,79 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$.
I - 50		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,69 (1H, d, *J*=3,7 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=4,6, 7,8 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=5,0, 7,8 Hz), 7,57 (1H, d, *J*=3,7 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 8,00 (1H, dd, *J*=1,4, 7,8 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,33 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,59 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$.

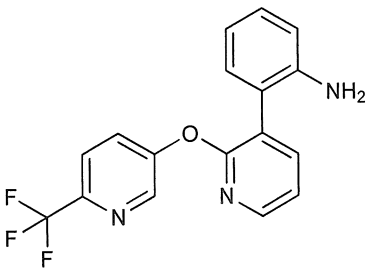
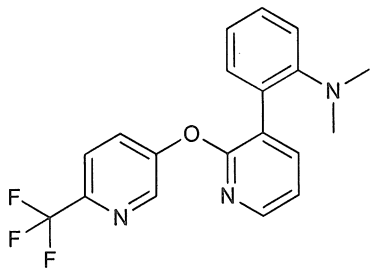
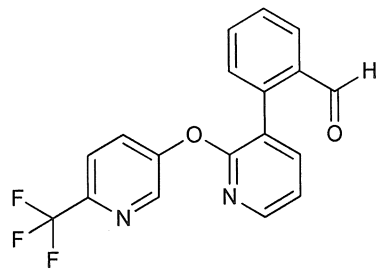
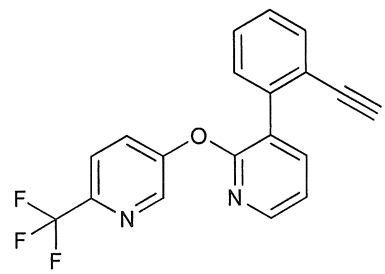
I - 51		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,96 (1H, dd, J=1,3, 6,9 Hz), 7,28 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J=6,9, 8,9 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,3, 8,9 Hz), 7,67-7,70 (2H, m), 7,86 (1H, s), 7,98 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,51-8,57 (1H, m).	ESI-MS m/z: 391, 393 $[M+H]^+$.
I - 52		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,97 (1H, dd, J=1,2, 6,9 Hz), 7,28 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,33 (1H, dd, J=6,9, 8,9 Hz), 7,63 (1H, dd, J=1,3, 8,9 Hz), 7,66-7,72 (2H, m), 7,89 (1H, s), 7,98 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,51-8,57 (1H, m).	ESI-MS m/z: 435, 437 $[M+H]^+$.
I - 53		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, s), 6,85 (1H, dd, J=1,2, 6,8 Hz), 7,17, (1H, dd, J=6,8, 8,9 Hz), 7,27 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,54 (1H, dd, J=1,3, 8,9 Hz), 7,64-7,75 (3H, m), 7,99 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,28 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,4 Hz).	ESI-MS m/z: 371 $[M+H]^+$.
I - 54		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,19 (1H, dd, J=1,3, 7,1 Hz), 7,31 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J=7,0, 8,9 Hz), 7,66 (1H, ddd, J=0,5, 2,5, 8,6 Hz), 7,71 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,3, 8,9 Hz), 7,98 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,20 (1H, s), 8,33 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,54 (1H, d, J=2,4 Hz).	ESI-MS m/z: 382 $[M+H]^+$.

I - 55		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,62-1,79 (4H, m), 1,90-2,00 (2H, m), 2,53-2,64 (1H, m), 3,91 (2H, d, *J*=6,4 Hz), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,04 (1H, t, *J*=7,8 Hz), 7,15-7,20 (1H, m), 7,30-7,40 (2H, m), 7,60 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 401 $[M+H]^+$.
I - 56		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,40 (1H, t, *J*=2,3 Hz), 4,64 (2H, d, *J*=2,3 Hz), 7,07-7,14 (2H, m), 7,20 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,34 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,39-7,44 (1H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 371 $[M+H]^+$.

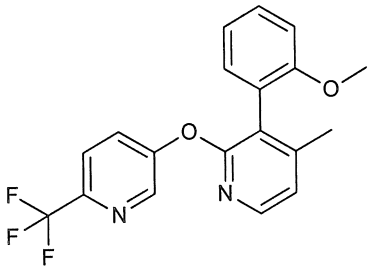
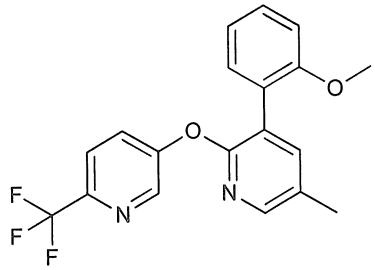
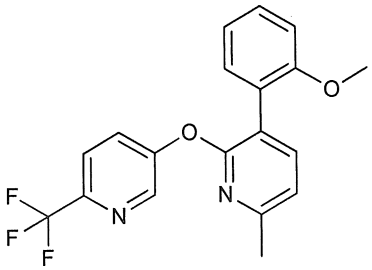
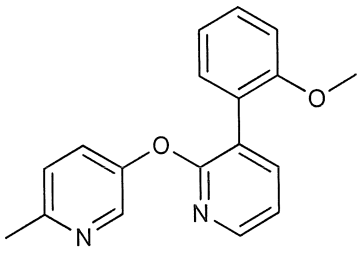
Bảng 8

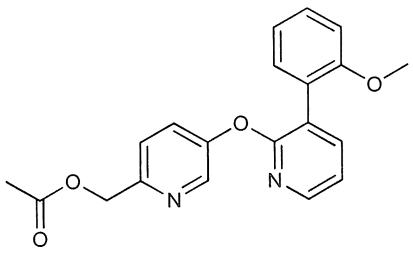
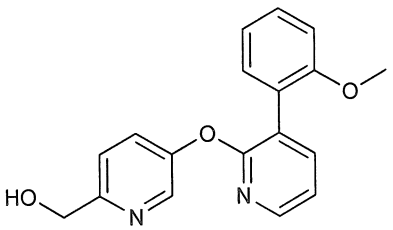
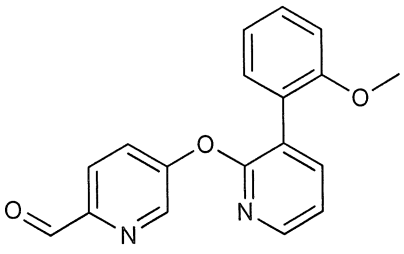
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 57		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,12-0,19 (2H, m), 0,45-0,51 (2H, m), 1,00-1,10 (1H, m), 3,77 (2H, d, *J*=6,9 Hz), 6,95 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,02-7,07 (1H, m), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30-7,38 (2H, m), 7,62-7,69 (2H, m), 7,77 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$.

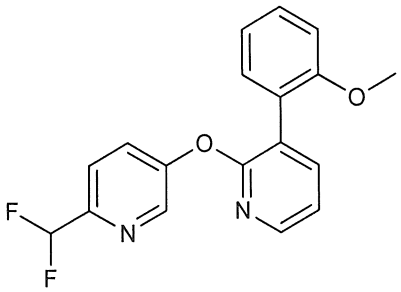
I - 58		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,54-1,63 (2H, m), 1,85-1,93 (2H, m), 3,43-3,50 (2H, m), 3,69-3,76 (2H, m), 4,44-4,50 (1H, m), 7,00 (1H, d, *J*=8,9 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30-7,39 (2H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,68 (2H, d, *J*=8,7Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 417 $[M+H]^+$.
I - 59		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,64-0,70 (2H, m), 0,77-0,85 (2H, m), 1,71-1,79 (1H, m), 6,57 (1H, d, *J*=4,6 Hz), 6,98 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,19-7,28 (2H, m), 7,31-7,36 (1H, m), 7,60 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,51 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$.
I - 60		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,26 (3H, s), 4,36 (2H, s), 7,20 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30 (1H, dd, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,44 (1H, dt, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,55 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,60 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.

I - 61		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,68-3,74 (2H, br s), 6,82 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 6,84-6,89 (1H, m), 7,15-7,18 (1H, m), 7,20-7,26 (2H, m), 7,63 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,81 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,55 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$.
I - 62		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,24 (3H, s), 3,51 (3H, s), 6,06 (1H, t, *J*=6,9 Hz), 6,82 (1H, dd, *J*=3,2, 8,7 Hz), 7,15 (1H, dd, *J*=2,3, 6,9 Hz), 7,20 (1H, dd, *J*=1,8, 6,9 Hz), 7,22-7,26 (1H, m), 7,33 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 7,36-7,39 (1H, m), 7,41-7,48 (2H, m), 7,97 (1H, d, *J*=3,2 Hz).	ESI-MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$.
I - 63		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,24 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,44 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,53-7,80 (5H, m), 7,99 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 10,0 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$.
I - 64		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,02 (1H, s), 7,20 (1H, dd, *J*=5,1, 7,3 Hz), 7,36-7,50 (3H, m), 7,60-7,72 (3H, m), 7,79 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,58 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$.

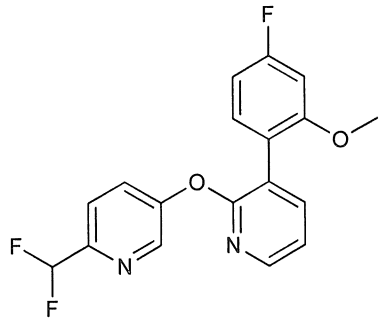
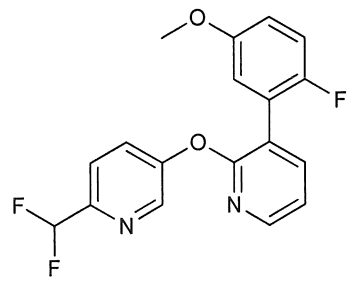
Bảng 9

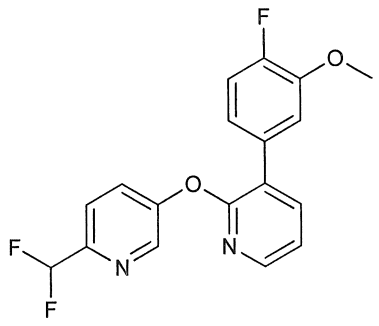
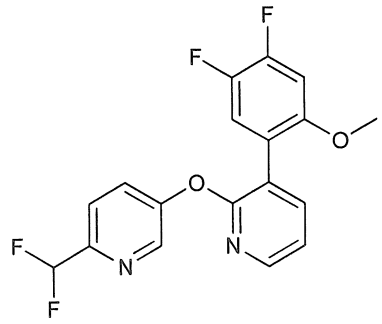
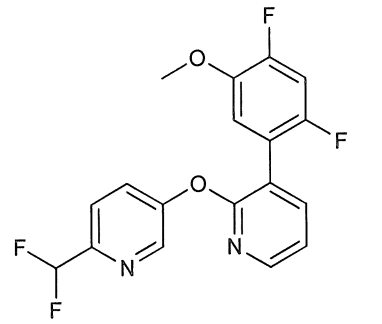
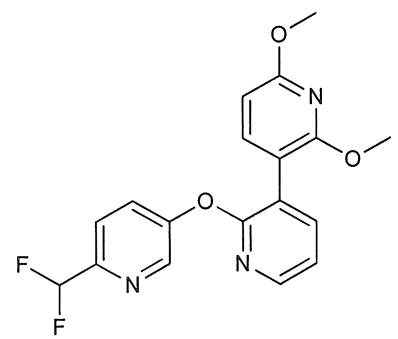
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 65		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,17 (3H, s), 3,71 (3H, s), 6,96 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,02-7,08 (2H, m), 7,18 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,35-7,41 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, m), 7,62 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 8,05 (1H, d, *J*= 5,0 Hz), 8,41 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 66		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,37 (3H, s), 3,67 (3H, s), 6,94 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,05 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,26-7,30 (1H, m), 7,36-7,41 (1H, m), 7,54-7,58 (2H, m), 7,66 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,99 (1H, br d), 8,48 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 67		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,45 (3H, s), 3,66 (3H, s), 6,93 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,01-7,08 (2H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,34-7,39 (1H, m), 7,48-7,52 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7Hz), 7,64 (2H, d, *J*=7,3 Hz), 8,50 (1H, d, *J*= 2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 68		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,54 (3H, s), 3,78 (3H, s), 6,99 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,02-7,11 (2H, m), 7,15 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,30-7,41 (3H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, *J*=2,3, 4,8 Hz), 8,31 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 293 $[M+H]^+$.

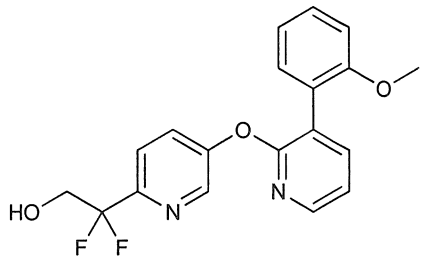
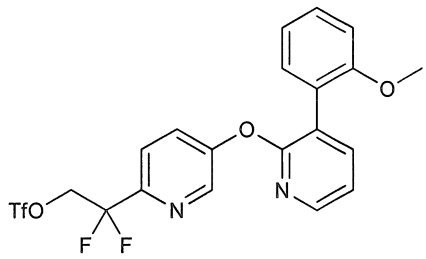
I - 69		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,15 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,5 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,32-7,42 (3H, m), 7,48 (1H, dd, *J*=2,8, 8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,41 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 351 $[M+H]^+$.
I - 70		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,48 (1H, t, *J*=5,0 Hz), 3,77 (3H, s), 4,75 (2H, d, *J*=5,0 Hz), 6,99 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,07 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,34 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,40 (1H, dt, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,48 (1H, dd, *J*=2,6, 8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,39 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$.
I - 71		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,68 (3H, s), 6,96 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,07 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,23 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,36-7,44 (1H, m), 7,57-7,64 (1H, m), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,00 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,56 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 10,04 (1H, d, *J*=0,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.

I - 72		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 6,65 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, dt, J=0,9, 7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,40 (1H, dt, J=1,8, 8,2 Hz), 7,59 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 329 $[M+H]^+$.

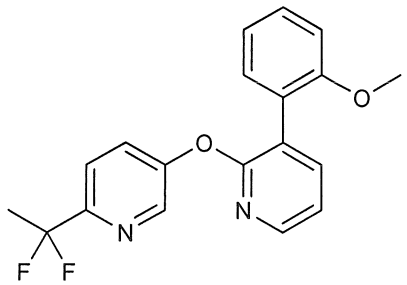
Bảng 10

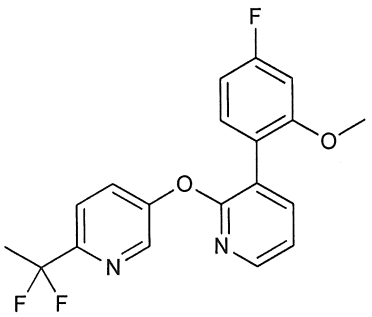
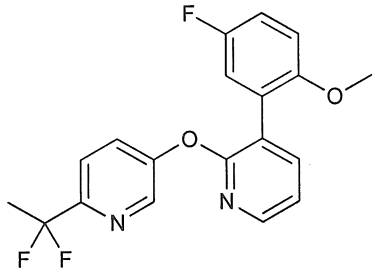
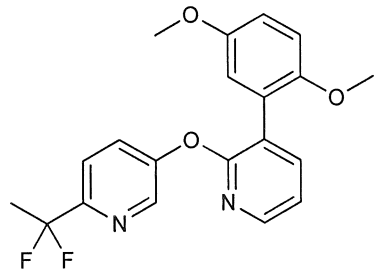
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 73		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,72 (3H, s), 6,45 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,70 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, J=2,7, 8,2 Hz), 7,17 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J=6,4, 8,2 Hz), 7,58 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.
I - 74		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,83 (3H, s), 6,65 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,86-7,00 (2H, m), 7,09 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,78 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.

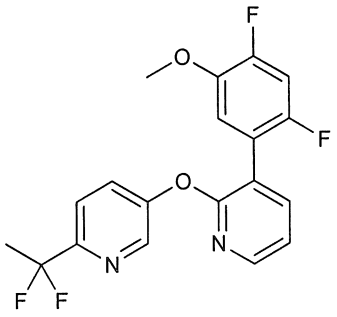
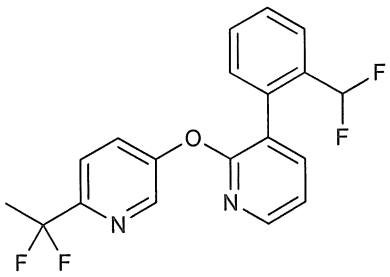
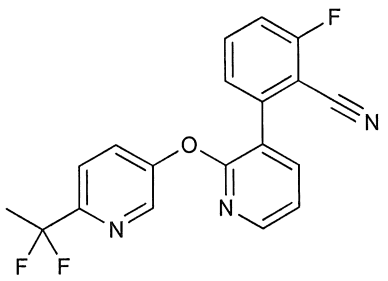
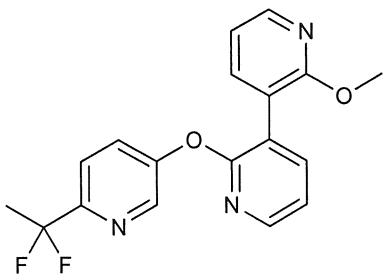
I - 75		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,93 (3H, s), 6,66 (1H, t, *J*=55,4 Hz), 7,11-7,25 (4H, m), 7,63 (1H, dd, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,69 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,80 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 76		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,70 (3H, s), 6,65 (1H, t, *J*=55,6 Hz), 6,79 (1H, dd, *J*=6,6, 12,0 Hz), 7,13-7,21 (2H, m), 7,59 (1H, dd, *J*=2,5, 8,5 Hz), 7,66 (1H, d, *J*=8,6 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,2 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.
I - 77		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,91 (3H, s), 6,66 (1H, t, *J*=55,4 Hz), 6,94-7,06 (2H, m), 7,20 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,63 (1H, dd, *J*=2,8, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,77 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.
I - 78		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,43 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 6,65 (1H, t, *J*=55,4 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,55-7,63 (2H, m), 7,66 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$.

I - 79		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,71 (3H, s), 3,74 (1H, t, *J*=6,8 Hz), 4,12-4,22 (2H, m), 6,96 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,05 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8Hz), 7,38 (1H, dt, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,58 (1H, dd, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,70 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,39 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$.
I - 80		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,69 (3H, s), 5,11 (2H, t, *J*=12,3 Hz), 6,96 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,05 (1H, d, *J*=7,4 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,37-3,41 (1H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,71-7,76 (2H, m), 8,17 (1H, d, *J*= 3,2Hz), 8,41 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	-

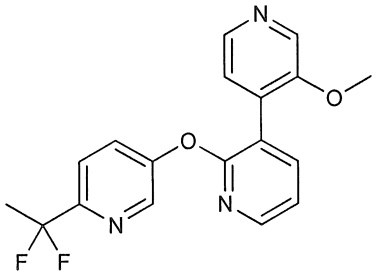
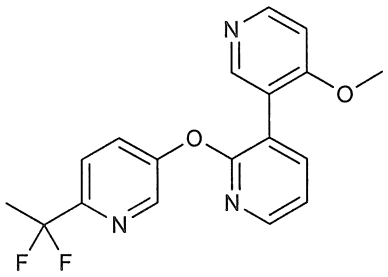
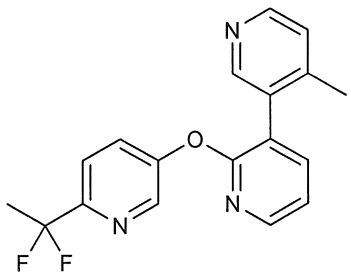
Bảng 11

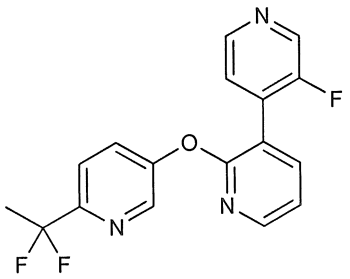
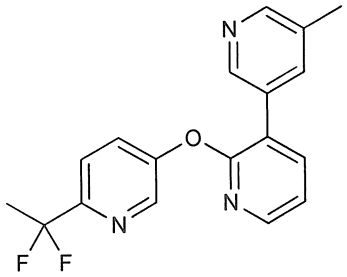
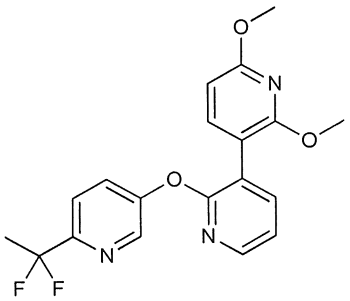
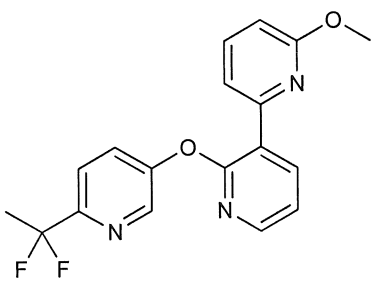
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 81		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, *J*=18,8 Hz), 3,73 (3H, s), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,4 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 7,65 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=2,3, 5,1 Hz), 8,43 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$.

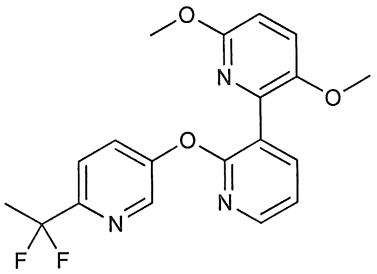
I - 82		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, *J*=18,3 Hz), 3,72 (3H, s), 6,70 (1H, dd, *J*=2,3, 8,6 Hz), 6,76 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,1, 7,8 Hz), 7,27 (1H, dd, *J*=6,8, 8,7 Hz), 7,53 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=2,3, 7,8 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,42 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 83		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, *J*=18,7 Hz), 3,71 (3H, s), 6,89 (1H, dd, *J*=4,6, 9,6 Hz), 7,02-7,10 (2H, m), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 84		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 3,68 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,88-6,94 (3H, m), 7,16 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,55 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=0,6, 8,6 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, dd, *J*=0,6, 2,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$.

I - 85		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, *J*=18,8 Hz), 3,91 (3H, s), 6,97 (1H, dd, *J*=9,2, 11,0 Hz), 7,02 (1H, dd, *J*=6,9, 9,2 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,58 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$.
I - 86		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,01 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 6,60 (1H, t, *J*=55,0 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30 (1H, m), 7,52-7,58 (3H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=0,5, 8,6 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=1,8, 4,9 Hz), 7,77 (1H, dd, *J*=2,6, 6,4 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,42 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$.
I - 87		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 7,22 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,29 (1H, dt, *J*=1,0, 8,5 Hz), 7,37 (1H, dd, *J*=0,5, 7,8 Hz), 7,68-7,74 (3H, m), 7,78 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,23 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,50-8,51 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 356 $[M+H]^+$.
I - 88		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, *J*=18,8 Hz), 3,89 (3H, s), 7,01 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,56 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,67 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,4 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,23 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 344 $[M+H]^+$.

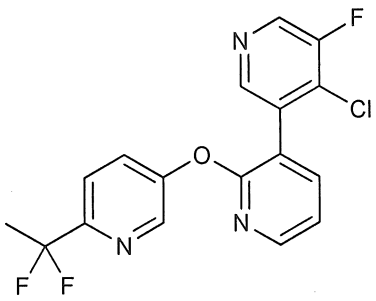
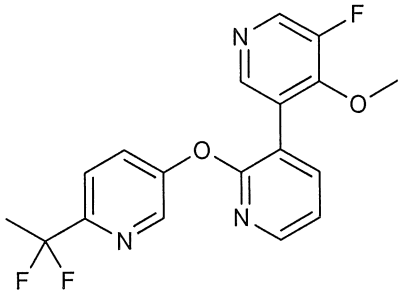
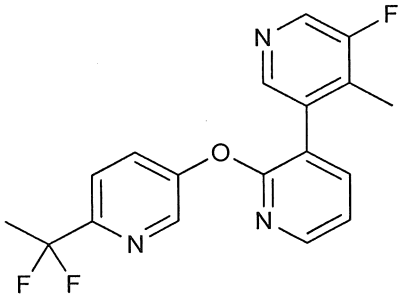
Bảng 12

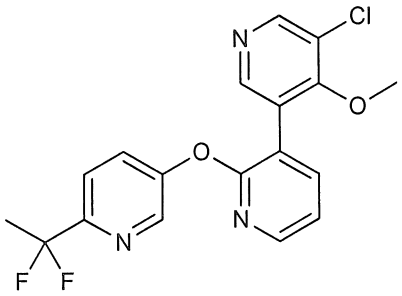
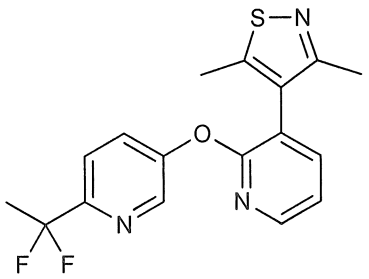
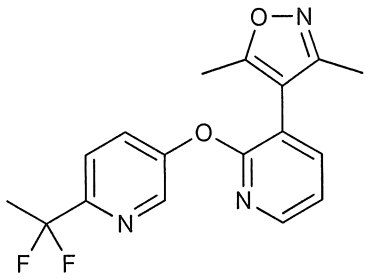
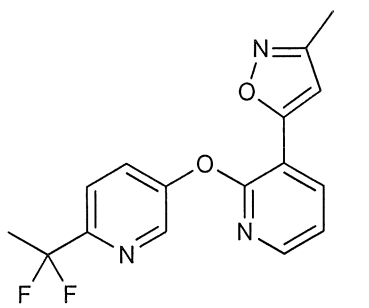
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 89		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,86 (3H, s), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,29 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,56 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J=0,6, 8,7 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,36 (1H, d, J=5,0 Hz), 8,39 (1H, s), 8,44 (1H, dd, J=0,6, 2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.
I - 90		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,81 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J=0,6, 8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,43 (1H, dd, J=0,6, 2,7 Hz), 8,45 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=5,7 Hz).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.
I - 91		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, J=18,6 Hz), 2,30 (3H, s), 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,23 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,54 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J=0,7, 8,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,42 (1H, dd, J=0,6, 2,7 Hz), 8,47 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 328 $[M+H]^+$.

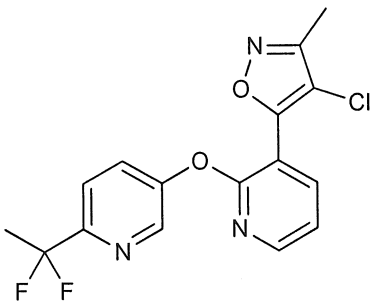
I - 92		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 7,23 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,45 (1H, dd, *J*=5,0, 6,0 Hz), 7,60 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=0,6, 8,6 Hz), 7,82 (1H, ddd, *J*=0,8, 1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,2 Hz), 8,54 (1H, d, *J*=4,6 Hz), 8,59 (1H, d, *J*=1,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$.
I - 93		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 2,42 (3H, s), 7,21 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,60 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,69-7,71 (1H, m), 7,76-7,78 (1H, m), 7,81 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,48-8,49 (2H, m), 8,68 (1H, d, *J*=1,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 328 $[M+H]^+$.
I - 94		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, *J*=18,8 Hz), 3,88 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,42 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,14 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,55 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,58 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,66 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$.
I - 95		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 4,01 (3H, s), 6,76 (1H, dd, *J*=1,5, 7,4 Hz), 7,23 (1H, dd, *J*=4,8, 7,6 Hz), 7,61 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,64-7,72 (3H, m), 8,15 (1H, dd, *J*=2,0, 4,8 Hz), 8,51-8,53 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 344 $[M+H]^+$.

I - 96		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,70 (3H, s), 3,89 (3H, s), 6,78 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,21 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,32 (1H, d, J=8,9 Hz), 7,57 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 7,94 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,20 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,47 (1H, dd, J=0,6, 2,6 Hz).	ESI-MS m/z: 374 $[M+H]^+$.

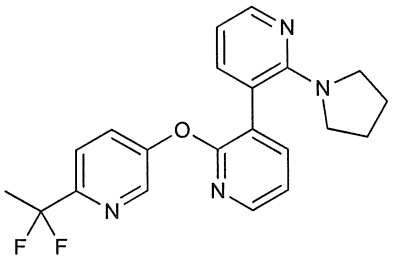
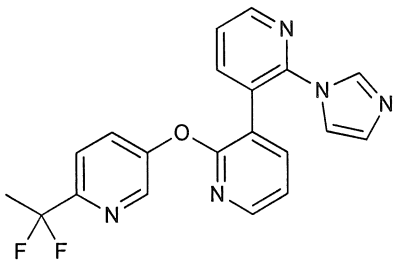
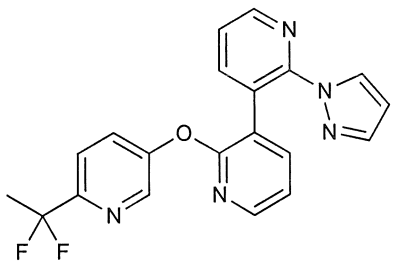
Bảng 13

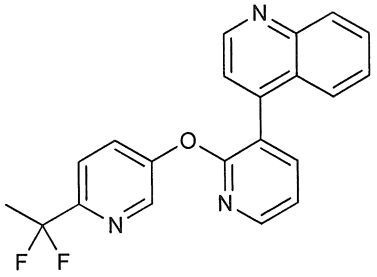
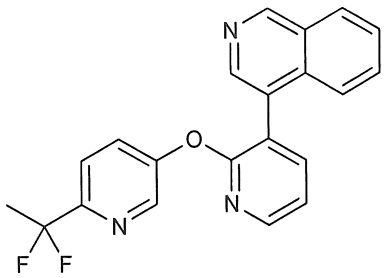
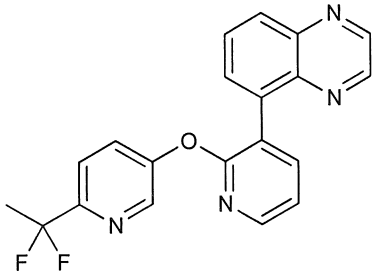
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 97		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, J=18,6 Hz), 7,23 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,59 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,26 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,47-8,48 (1H, m), 8,57 (1H, br s).	ESI-MS m/z: 366, 368 $[M+H]^+$.
I - 98		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, J=19,0 Hz), 4,06 (3H, d, J=4,6 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,68-7,73 (2H, m), 8,21 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,29 (1H, br s), 8,45-8,46 (2H, m).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 99		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, J=18,6 Hz), 2,25 (3H, d, J=2,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,55 (1H, dd, J=2,7, 8,6 Hz), 7,68-7,73 (2H, m), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,32 (1H, s), 8,43-8,44 (2H, m).	ESI-MS m/z: 346 $[M+H]^+$.

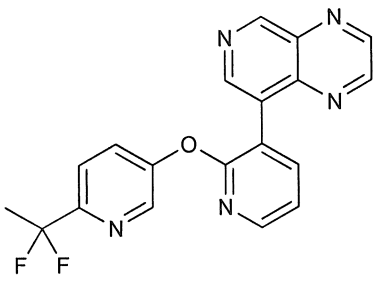
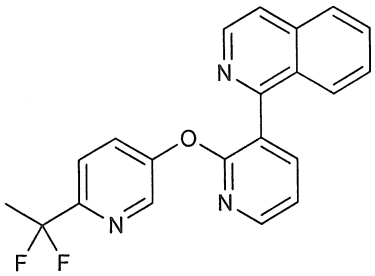
I - 100		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 3,82 (3H, s), 7,21 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,68-7,70 (1H, m), 7,76 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,45-8,46 (2H, m), 8,59 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 378, 380 $[M+H]^+$.
I - 101		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 2,37 (3H, s), 2,43 (3H, s), 7,21 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,62 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=0,6, 8,6 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,42 (1H, dd, *J*=0,6, 2,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 102		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, *J*=18,7 Hz), 2,27 (3H, s), 2,41 (3H, s), 7,18 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,56 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=0,5, 8,6 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, dd, *J*=0,5, 2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$.
I - 103		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,06 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 2,39 (3H, s), 6,76 (1H, s), 7,22 (1H, dd, *J*=4,9, 7,7 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=0,6, 8,7 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,39 (1H, dd, *J*=1,9, 7,7 Hz), 8,54-8,57 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 318 $[M+H]^+$.

I - 104		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,6 Hz), 2,38 (3H, s), 7,23 (1H, dd, J=4,9, 7,8 Hz), 7,65 (1H, dd, J=2,6, 8,5 Hz), 7,70-7,75 (1H, m), 8,06 (1H, dd, J=1,9, 7,8 Hz), 8,26 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,53-8,57 (1H, m).	ESI-MS m/z: 352, 354 $[M+H]^+$.

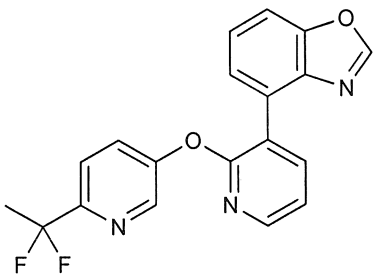
Bảng 14

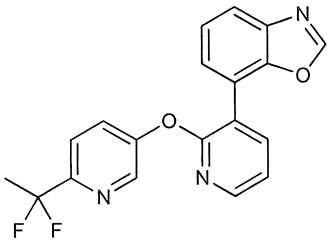
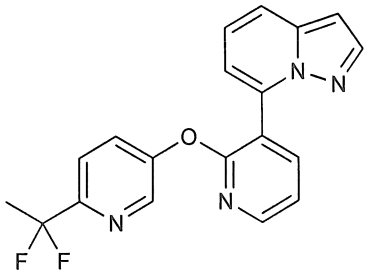
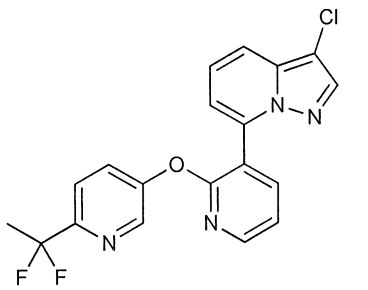
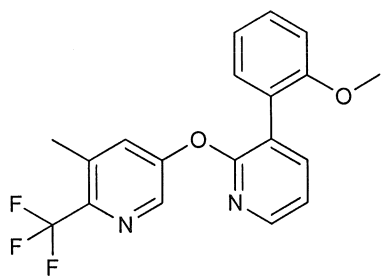
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 105		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,79-1,83 (4H, m), 2,02 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,17-3,20 (4H, m), 6,70 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,14 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,42 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 7,56 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,67 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,9, 4,8 Hz), 8,43 (1H, d, J=2,1 Hz).	ESI-MS m/z: 383 $[M+H]^+$.
I - 106		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,00 (3H, t, J=18,6 Hz), 7,05-7,10 (3H, m), 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,48 (1H, dd, J=4,8, 7,6 Hz), 7,60 (1H, dd, J=0,5, 8,6 Hz), 7,72 (1H, t, J=1,0 Hz), 7,80 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 7,89 (1H, dd, J=1,8, 7,6 Hz), 8,11 (1H, dd, J=0,5, 2,6 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,63 (1H, dd, J=1,8, 4,8 Hz).	ESI-MS m/z: 380 $[M+H]^+$.
I - 107		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,98 (3H, t, J=18,6 Hz), 6,37 (1H, dd, J=1,7, 2,6 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,40 (1H, dd, J=4,8, 7,6 Hz), 7,48-7,50 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 7,77 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 7,84 (1H, dd, J=1,8, 7,6 Hz), 8,06-8,07 (1H, m), 8,11 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,29 (1H, dd, J=0,7, 2,6 Hz), 8,55 (1H, dd, J=1,8, 4,8 Hz).	ESI-MS m/z: 380 $[M+H]^+$.

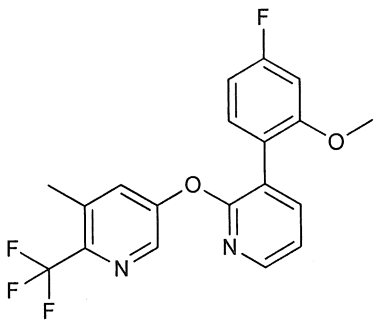
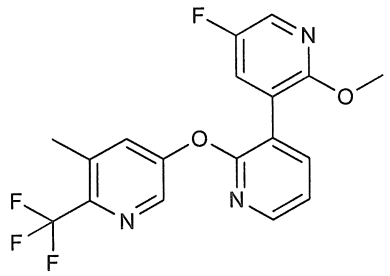
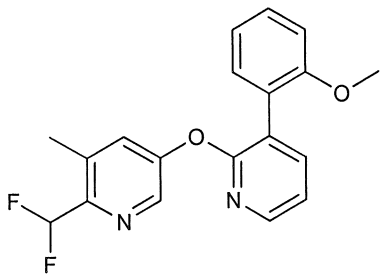
I - 108		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,00 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, *J*=4,4 Hz), 7,51 (1H, dd, *J*=2,7, 8,6 Hz), 7,54-7,59 (1H, m), 7,62-7,66 (1H, m), 7,70-7,74 (1H, m), 7,76 (1H, ddd, *J*=1,5, 7,8, 8,6 Hz), 7,81 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,20-8,25 (1H, m), 8,31 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,37-8,40 (1H, m), 9,03 (1H, d, *J*=4,4 Hz).	ESI-MS *m/z*: 364 $[M+H]^+$.
I - 109		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,51 (1H, dd, *J*=2,7, 8,6 Hz), 7,61-7,73 (4H, m), 7,84 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,06-8,10 (1H, m), 8,29 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,36-8,39 (1H, m), 8,57 (1H, br s), 9,20-9,53 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 364 $[M+H]^+$.
I - 110		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, *J*=18,8 Hz), 7,22-7,30 (2H, m), 7,57 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,63 (1H, dd, *J*=0,9, 8,7 Hz), 7,83-7,91 (3H, m), 8,20 (1H, dd, *J*=2,3, 4,6 Hz), 8,42 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,77 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 8,85 (1H, d, *J*=1,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.

I - 111		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,01 (3H, t, *J*=18,8 Hz), 7,29 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=0,6, 8,7 Hz), 7,91 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,30 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,43 (1H, dd, *J*=0,6, 2,7 Hz), 8,95 (1H, s), 8,96 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 8,97 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 9,64 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$.
I - 112		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,99 (3H, t, *J*=18,7 Hz), 7,29 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,52 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,56-7,63 (2H, m), 7,70-7,76 (2H, m), 7,83-7,87 (1H, m), 7,92 (1H, br d, *J*=8,3 Hz), 7,97 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,31 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,35-8,38 (1H, m), 8,65 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 364 $[M+H]^+$.

Bảng 15

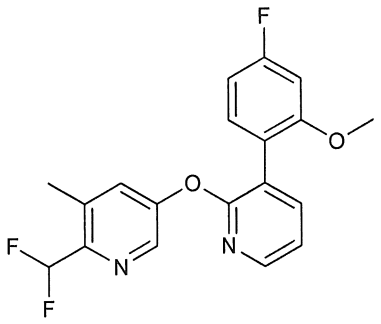
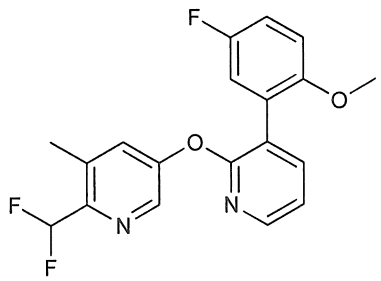
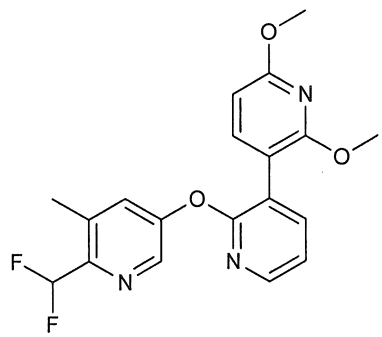
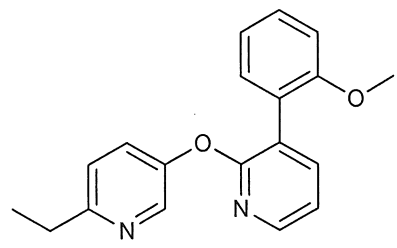
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 113		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 7,24 (1H, dd, *J*=2,0, 4,5 Hz), 7,50 (1H, t, *J*=7,9 Hz), 7,62-7,68 (4H, m), 8,08 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,11 (1H, s), 8,21 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,51 (1H, d, *J*=1,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$.

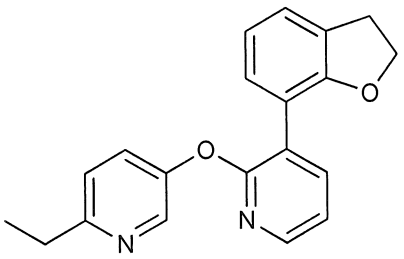
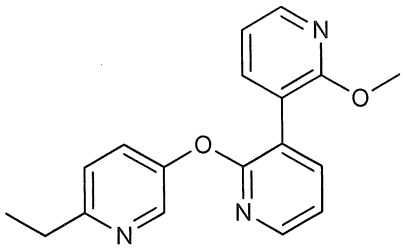
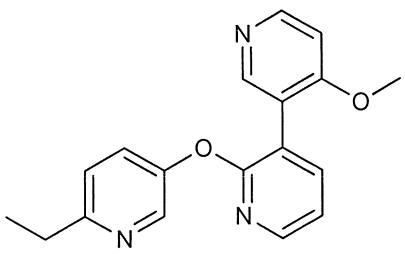
I - 114		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 7,24 (1H, dd, *J*=2,6, 7,5 Hz), 7,50 (1H, t, *J*=7,8 Hz), 7,59-7,63 (2H, m), 7,69 (1H, d, *J*=8,6 Hz), 7,86 (1H, dd, *J*=1,1, 8,0 Hz), 7,98 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,11 (1H, s), 8,23 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,51 (1H, d, *J*=2,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$.
I - 115		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,01 (3H, t, *J*=18,6 Hz), 6,61 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,91 (1H, dd, *J*=1,2, 6,9 Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,62-7,66 (3H, m), 7,92 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,01 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,29 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$.
I - 116		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, *J*=18,3 Hz), 6,96 (1H, dd, *J*=1,2, 6,8 Hz), 7,25 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30 (1H, dd, *J*=6,9, 8,7 Hz), 7,60-7,66 (3H, m), 7,87 (1H, s), 7,97 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,28 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 387, 389 $[M+H]^+$.
I - 117		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,48 (3H, d, *J*=1,8 Hz), 3,72 (3H, s), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,07 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,8 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,36-7,44 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,30 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.

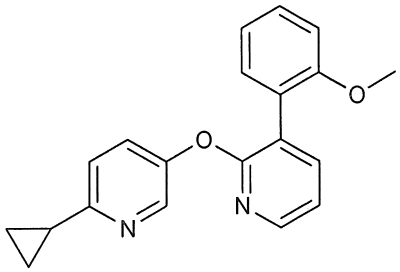
I - 118		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,49 (3H, d, *J*=1,8 Hz), 3,71 (3H, s), 6,70 (1H, dd, *J*=2,3, 10,5 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,26 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,40 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,30 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$.
I - 119		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, s), 3,86 (3H, s), 7,21 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,43 (1H, s), 7,47 (1H, dd, *J*=2,7, 8,2 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 8,07 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,33 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 380 $[M+H]^+$.
I - 120		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 (3H, t, *J*=1,8 Hz), 3,73 (3H, s), 6,68 (1H, t, *J*=54,5 Hz), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,35 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,39 (1H, ddd, *J*=1,8, 7,3, 8,2 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$.

Bảng 16

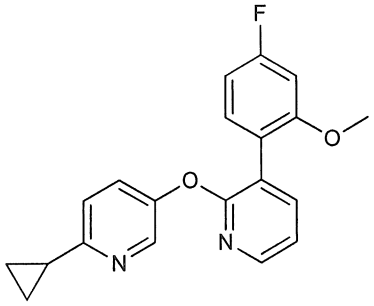
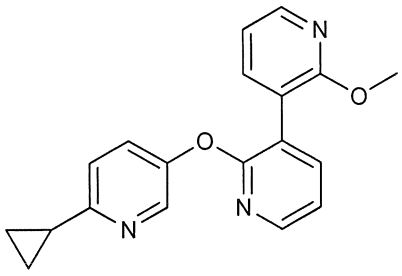
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS

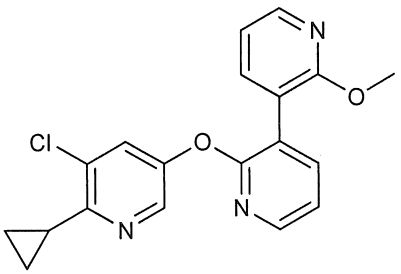
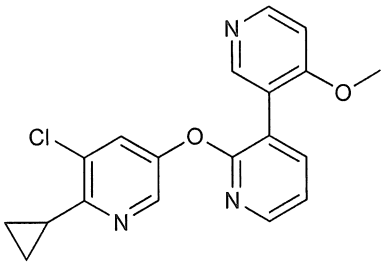
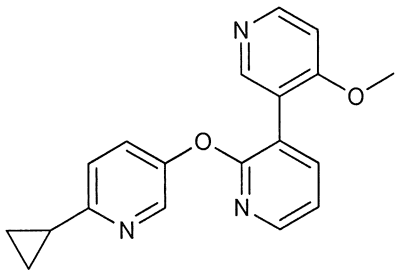
I - 121		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, s), 3,72 (3H, s), 6,69 (1H, t, *J*=54,5 Hz), 6,70 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,8, 8,2 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,23-7,30 (1H, m), 7,35 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,23 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 122		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, t, *J*=1,8 Hz), 3,71 (3H, s), 6,69 (1H, t, *J*=54,5 Hz), 6,85-6,94 (1H, m), 7,02-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,36 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 361 $[M+H]^+$.
I - 123		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, s), 3,87 (3H, s), 3,96 (3H, s), 6,42 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 6,69 (1H, t, *J*=54,5 Hz), 7,15 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,36 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,57 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=2,3, 7,8 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,25 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$.
I - 124		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,82 (2H, t, *J*=7,6 Hz), 3,78 (3H, s), 6,97-6,99 (1H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,16 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 7,34 (1H, dd, *J*=1,7, 7,5 Hz), 7,36-7,41 (2H, m), 7,70 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,34 (1H, d, *J*=2,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.

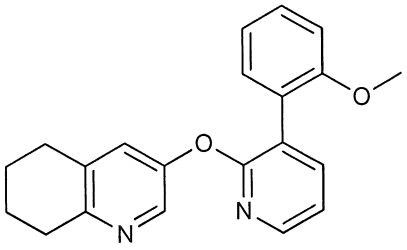
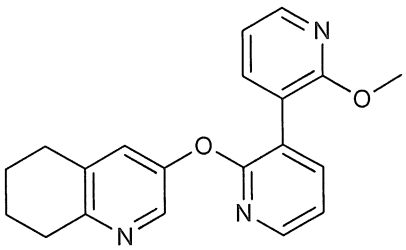
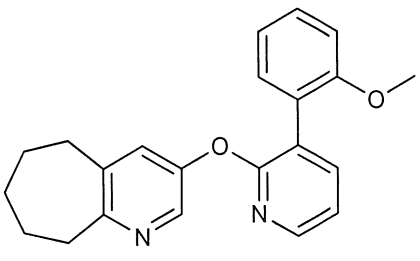
I - 125		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,83 (2H, t, *J*=7,6 Hz), 3,28 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 4,57 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 6,94 (1H, dd, *J*=7,5, 7,5 Hz), 7,09 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,17 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 7,22-7,24 (1H, m), 7,29-7,31 (1H, m), 7,43 (1H, dd, *J*=2,8, 8,4 Hz), 7,84 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,11 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,39 (1H, d, *J*=2,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$.
I - 126		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,83 (2H, t, *J*=7,6 Hz), 3,93 (3H, s), 7,00 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,11 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 7,39 (1H, dd, *J*=2,8, 8,4 Hz), 7,67 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,34 (1H, d, *J*=2,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$.
I - 127		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,31 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,83 (2H, t, *J*=7,6 Hz), 3,85 (3H, s), 6,91 (1H, d, *J*=5,9 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,18 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 7,38 (1H, dd, *J*=2,8, 8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,33 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,46 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$.

I - 128		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93-1,00 (4H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 3,78 (3H, s), 6,97-7,00 (1H, m), 7,03-7,12 (3H, m), 7,31-7,34 (2H, m), 7,36-7,40 (1H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,26 (1H, d, *J*=2,4 Hz).	ESI-MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$.

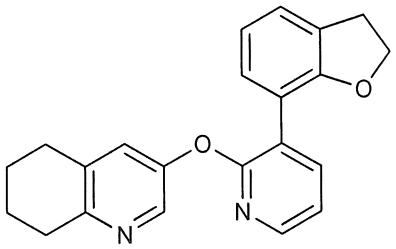
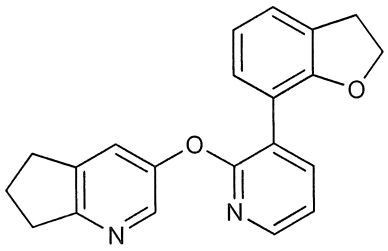
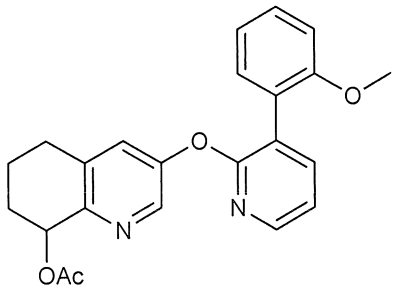
Bảng 17

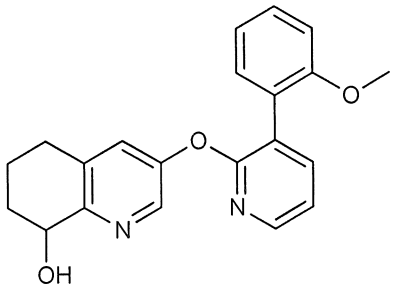
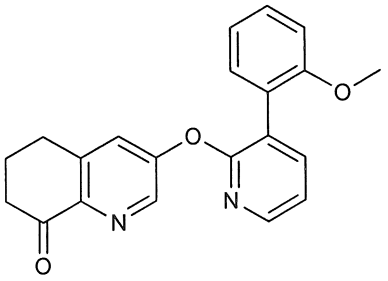
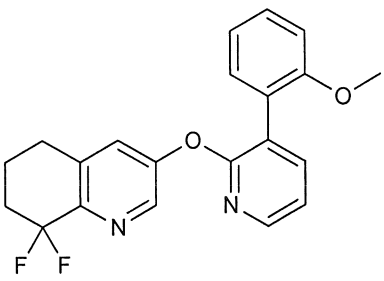
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 129		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93-0,99 (4H, m), 2,00-2,06 (1H, m), 3,76 (3H, s), 6,70 (1H, dd, *J*=2,4, 10,9 Hz), 6,73-6,78 (1H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,11-7,13 (1H, m), 7,27-7,32 (2H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,24 (1H, d, *J*=2,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 337 $[M+H]^+$.
I - 130		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94-0,99 (4H, m), 2,00-2,07 (1H, m), 3,93 (3H, s), 7,00 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,10 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,12-7,14 (1H, m), 7,32 (1H, dd, *J*=2,7, 8,5 Hz), 7,67 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,26-8,27 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 320 $[M+H]^+$.

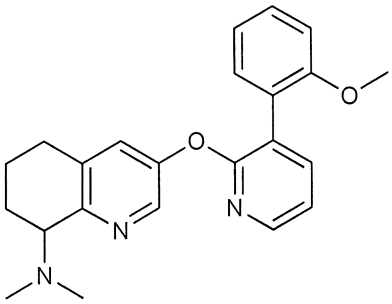
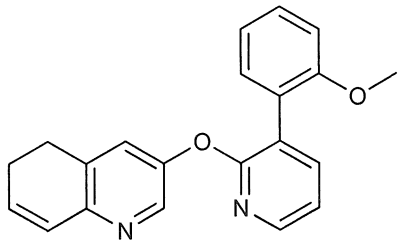
I - 131		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98-1,09 (4H, m), 2,44-2,51 (1H, m), 3,92 (3H, s), 7,00 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,14 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,44 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 7,64 (1H, dd, *J*=1,9, 7,2 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,18 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354, 356 $[M+H]^+$.
I - 132		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,98-1,09 (4H, m), 2,44-2,51 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,90 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,15 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,44 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,16 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,44 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354, 356 $[M+H]^+$.
I - 133		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,94-0,99 (4H, m), 2,01-2,07 (1H, m), 3,85 (3H, s), 6,90 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,32 (1H, dd, *J*=2,7, 8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,25 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,46 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 320 $[M+H]^+$.

I - 134		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74-1,95 (4H, m), 2,76 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,90 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,78 (3H, s), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,02-7,12 (2H, m), 7,14 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,37 (1H, ddd, J=1,8, 7,8, 8,2 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 333 $[M+H]^+$.
I - 135		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,75-1,94 (4H, m), 2,78 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,91 (2H, t, J=6,4 Hz), 3,93 (3H, s), 7,00 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,15 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 334 $[M+H]^+$.
I - 136		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,60-1,75 (4H, m), 1,80-1,92 (2H, m), 2,70-2,79 (2H, m), 2,97-3,07 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05 (1H, dt, J=0,9, 7,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,17 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,33 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,38 (1H, ddd, J=1,8, 7,3, 8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,11 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.

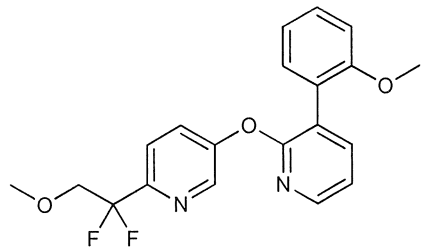
Bảng 18

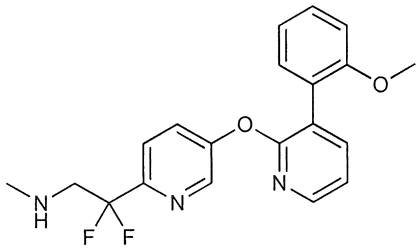
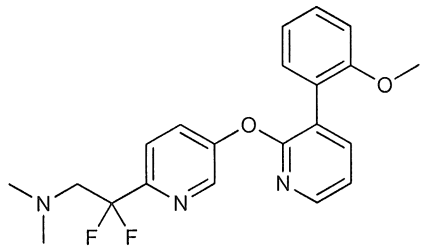
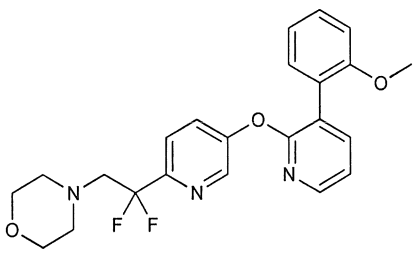
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 137		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74-1,96 (4H, m), 2,78 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,91 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,28 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,58 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,94 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J=1,4, 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,84 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$.
I - 138		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,11-2,23 (2H, m), 2,90-3,03 (4H, m), 3,28 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,58 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,94 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,23 (1H, dd, J=0,9, 7,3 Hz), 7,29-7,35 (2H, m), 7,84 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$.
I - 139		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74-2,24 (7H, m), 2,69-2,94 (2H, m), 3,76 (3H, s), 5,96 (1H, t, J=4,1 Hz), 6,97 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05 (1H, dt, J=0,9, 7,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,23 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,38 (1H, ddd, J=1,4, 7,3, 8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,31 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$.

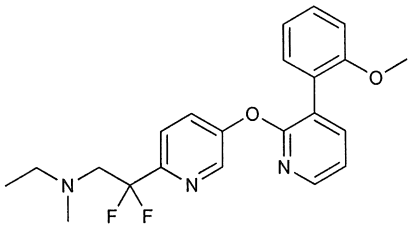
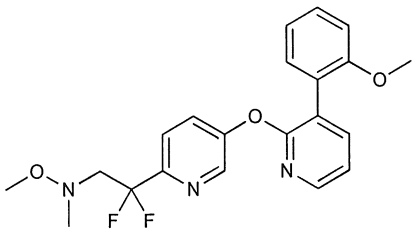
I - 140		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,71-1,88 (2H, m), 1,96-2,06 (1H, m), 2,20-2,34 (1H, m), 2,72-2,90 (2H, m), 3,70-3,83 (4H, m), 4,66-4,75 (1H, m), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, ddd, *J*=0,9, 7,3, 7,8 Hz), 7,12 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,20 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,33 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, ddd, *J*=1,4, 7,8, 8,2 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$.
I - 141		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,19 (2H, quin, *J*=6,4 Hz), 2,78 (2H, t, *J*=6,0 Hz), 3,01 (2H, t, *J*=6,0 Hz), 3,69 (3H, s), 6,96 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,21 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,36-7,43 (2H, m), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 142		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,96-2,10 (2H, m), 2,28-2,48 (2H, m), 2,81-2,90 (2H, m), 3,74 (3H, s), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,8 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,28 (1H, s), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, ddd, *J*=1,8, 7,8, 8,2 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,41 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 369 $[M+H]^+$.

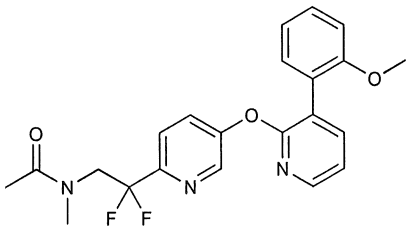
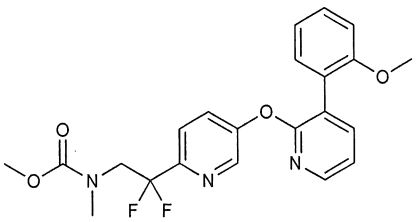
I - 143		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,64-1,78 (1H, m), 1,82-2,10 (3H, m), 2,36 (6H, s), 2,64-2,90 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,85 (1H, dd, *J*=5,0, 8,2 Hz), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,05 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,11 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 7,33 (1H, dd, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,37 (1H, dt, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,77 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,31 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 376 $[M+H]^+$.
I - 144		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,30-2,40 (2H, m), 2,85 (2H, t, *J*=8,2 Hz), 3,77 (3H, s), 6,21-6,29 (1H, m), 6,58-6,66 (1H, m), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,11 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,33 (1H, dd, *J*=1,4, 7,3 Hz), 7,39 (1H, ddd, *J*=1,8, 7,3, 8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,13-8,30 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$.

Bảng 19

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 145		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,72 (3H, s), 4,07 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,96 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, t, *J*=7,4 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=4,5, 7,4 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 7,4 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,55 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=2,4, 4,6 Hz), 8,45 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 373 $[M+H]^+$.

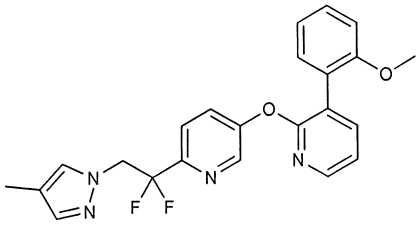
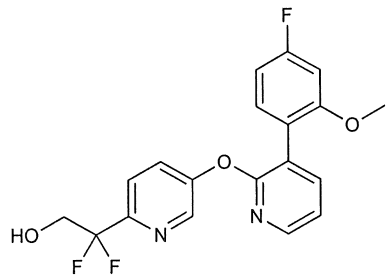
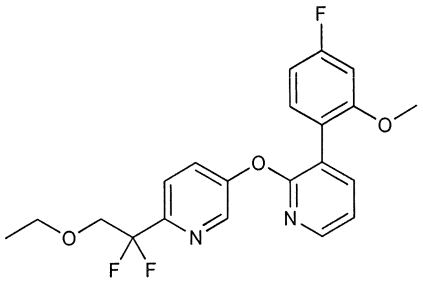
I - 146		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 (3H, s), 3,40 (2H, t, *J*=14,7 Hz), 3,71 (3H, s), 6,96 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,04 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,15 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,36-7,40 (1H, m), 7,55 (1H, dd, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,67 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$.
I - 147		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,35 (6H, t, *J*=7,3 Hz), 3,17 (2H, t, *J*=14,7 Hz), 3,72 (3H, s), 6,96 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,05 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$.
I - 148		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,61 (4H, t, *J*=4,6 Hz), 3,21 (2H, t, *J*=14,7 Hz), 3,61 (4H, t, *J*=4,6 Hz), 3,71 (3H, s), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,55 (1H, dd, *J*=2,8, 8,7 Hz), 7,64 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=2,3, 7,8 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 428 $[M+H]^+$.

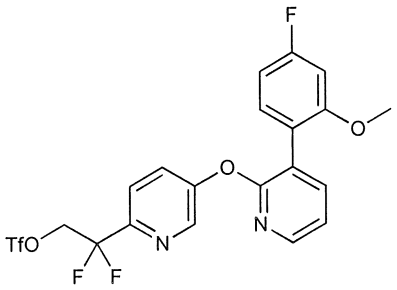
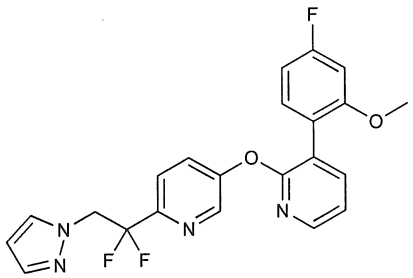
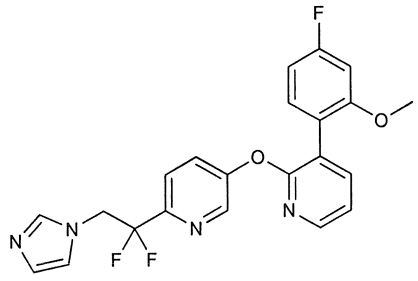
I - 149		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,97 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 2,38 (3H, s), 2,55 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 3,20 (2H, t, *J*=14,6 Hz), 3,73 (3H, s), 6,97 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,53 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,66 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 4,8 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$.
I - 150		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,65 (3H, s), 3,37 (3H, s), 3,55 (2H, t, *J*=13,7 Hz), 3,71 (3H, s), 6,96 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,05 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,36-7,43 (1H, m), 7,55 (1H, dd, *J*=2,8, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$.

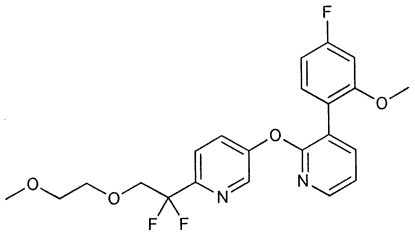
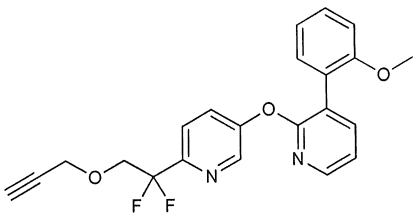
I - 151		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,12 (1,5H, s), 2,13 (1,5H, s), 2,99 (1,5H, s), 3,17 (1,5H, s), 3,71 (1,5H, s), 3,72 (1,5H, s), 4,12-4,22 (2H, m), 6,94-7,00 (1H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 7,15-7,21 (1H, m), 7,29-7,33 (1H, m), 7,36-7,44 (1H, m), 7,53-7,60 (1H, m), 7,64-7,69 (1H, m), 7,72-7,78 (1H, m), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (0,5H, d, *J*=2,3 Hz), 8,46 (0,5H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 414 $[M+H]^+$.
I - 152		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,02 (3H, s), 3,59 (1,5H, s), 3,71 (1,5H, s), 3,71 (1,5H, s), 3,72 (1,5H, s), 4,04-4,21 (2H, m), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,05 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 8,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,8, 8,3 Hz), 7,55 (1H, d, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,60-7,67 (1H, m), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, d, *J*=5,1 Hz), 8,45 (1H, br s).	ESI-MS *m/z*: 430 $[M+H]^+$.

Bảng 20

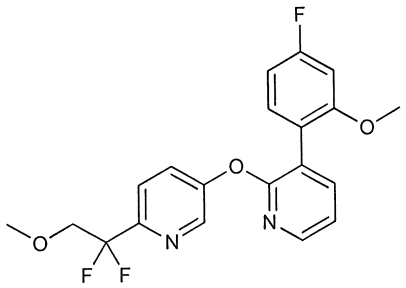
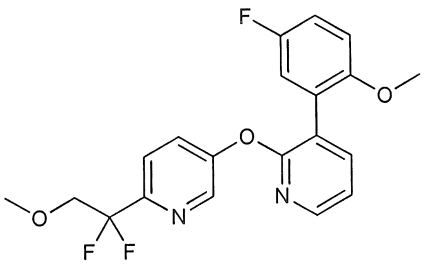
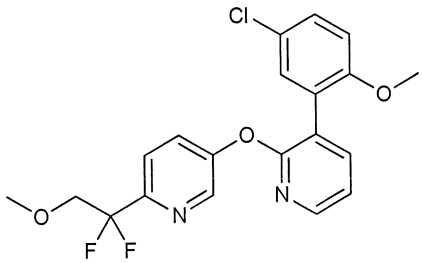
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS

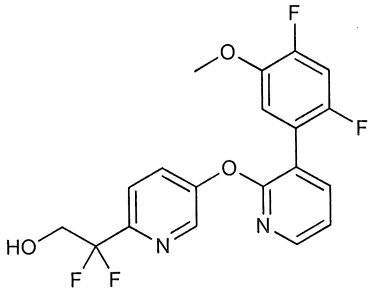
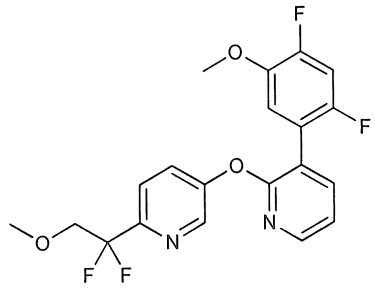
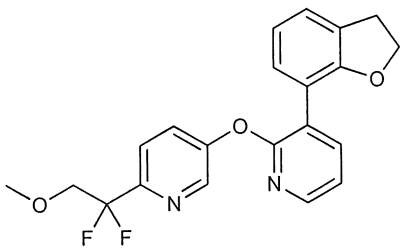
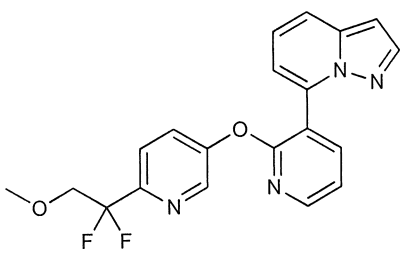
I - 153		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,91 (2H, t, *J*=13,7 Hz), 6,97 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,25 (1H, s), 7,31 (1H, s), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,52 (1H, dd, *J*=2,8, 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=1,9, 8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,4 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,48 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 423 $[M+H]^+$.
I - 154		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,71 (3H, s), 3,76 (1H, t, *J*=6,9 Hz), 4,16 (2H, m), 6,69 (1H, dd, *J*=2,3, 10,9 Hz), 6,75 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,25 (1H, dd, *J*=6,9, 8,3 Hz), 7,58 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,68-7,72 (2H, m), 8,13 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,38 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$.
I - 155		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 3,62 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 3,71 (3H, s), 4,10 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,69 (1H, dd, *J*=2,3, 10,5 Hz), 6,76 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,26 (1H, dd, *J*=6,8, 8,3 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*=2,8, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 405 $[M+H]^+$.

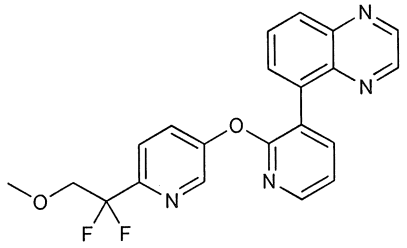
I - 156		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,69 (3H, s), 5,11 (2H, t, *J*=12,3 Hz), 6,69 (1H, dd, *J*=2,3, 10,9 Hz), 6,76 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=5,1, 7,3 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,42 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	-
I - 157		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,62 (3H, s), 4,94 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,18 (1H, t, *J*=2,3 Hz), 6,62 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,70 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,11 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=6,4, 8,2 Hz), 7,37-7,53 (4H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=2,3, 7,4 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,41 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$.
I - 158		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,62 (3H, s), 4,73 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,63 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,69 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz),6,84 (1H, br s), 6,90-6,92 (1H, m), 7,11 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,20 (1H, m), 7,45-7,51 (2H, m), 7,63 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 7,91 (1H, br s), 8,09 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,40 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 427 $[M+H]^+$.

I - 159		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,34 (3H, s), 3,49-3,53 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,71-3,76 (2H, m), 4,18 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,69 (1H, dd, *J*=2,3, 10,5 Hz), 6,76 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,24-7,29 (1H, m), 7,54 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=2,3, 7,4 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 435 $[M+H]^+$.
I - 160		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,47 (1H, t, *J*=2,3 Hz), 3,71 (3H, s), 4,22 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 4,26 (2H, d, *J*=2,3 Hz), 6,96 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,06 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=5,0, 8,3 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,8, 8,2 Hz), 7,56 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 397 $[M+H]^+$.

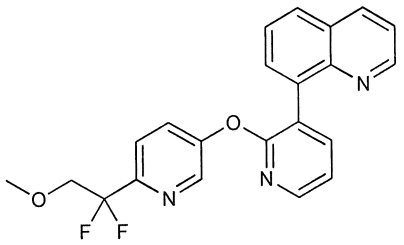
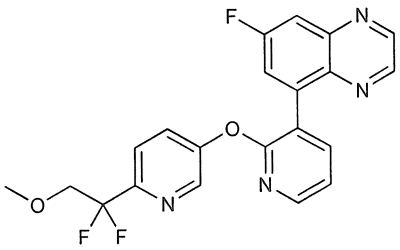
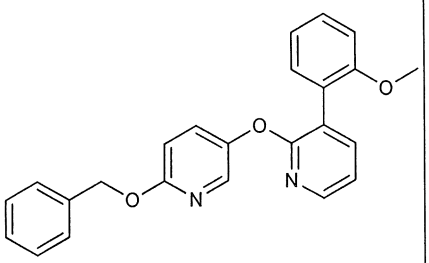
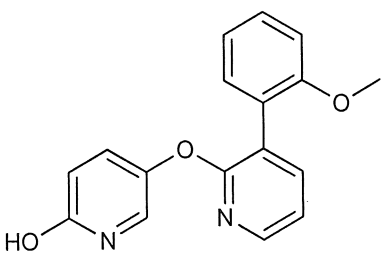
Bảng 21

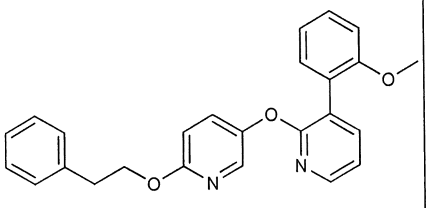
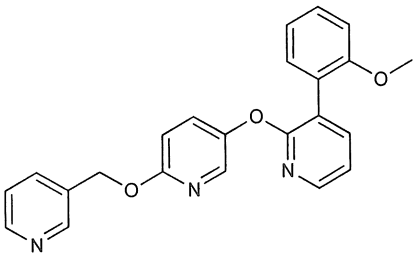
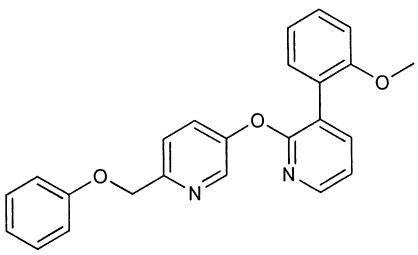
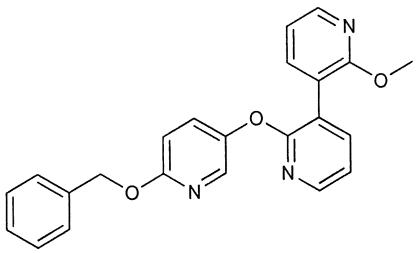
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 161		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,44 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,07 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,69 (1H, dd, *J*=2,3, 10,5 Hz), 6,76 (1H, dt, *J*=2,3, 8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,26 (1H, dd, *J*=6,2, 8,7 Hz), 7,54 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,8, 5,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$.
I - 162		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,44 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,09 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,88 (1H, dd, *J*=4,6, 8,6 Hz), 7,05-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,56 (1H, dd, *J*=1,8, 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,46 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 391 $[M+H]^+$.
I - 163		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,71 (3H, s), 4,08 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,30 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 7,34 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,67-7,74 (2H, m), 8,17 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 407, 409 $[M+H]^+$.

I - 164		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,33 (1H, t, *J*=6,9 Hz), 3,91 (3H, s), 4,20-4,29 (2H, m), 6,95-7,03 (2H, m), 7,20 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,64 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,75-7,78 (2H, m), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	-
I - 165		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,90 (3H, s), 4,08 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,94-7,05 (2H, m), 7,19 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,60 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$.
I - 166		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,26 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 3,42 (3H, s), 4,09 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 4,52 (2H, t, *J*=8,7 Hz), 6,94 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,21-7,30 (2H, m), 7,60 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,87 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,50 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$.
I - 167		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,43 (3H, s), 4,05 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,61 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,91 (1H, dd, *J*=0,9, 6,7 Hz), 7,19-7,28 (2H, m), 7,60-7,71 (3H, m), 7,91 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,01 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,28 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,48 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 383 $[M+H]^+$.

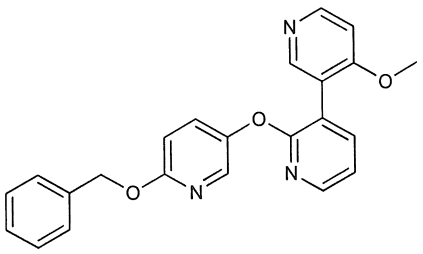
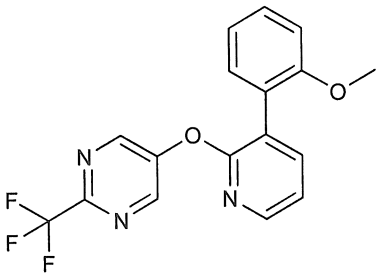
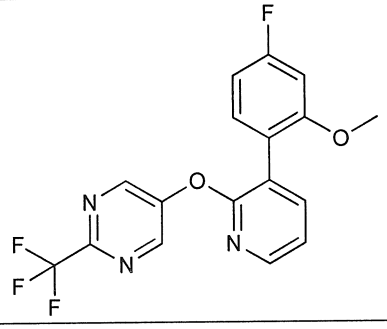
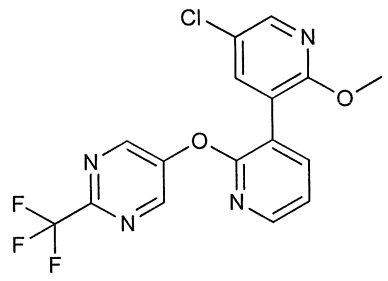
I - 168		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,43 (3H, s), 4,05 (2H, t, J=13,3 Hz), 7,26 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,58 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,67 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,84-7,90 (2H, m), 8,20 (1H, dd, J=2,3, 7,8 Hz), 8,27 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d J=2,7 Hz), 8,69 (1H, d J=1,8 Hz), 8,76 (1H, d, J=1,4 Hz), 8,85 (1H, d J=1,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 395 $[M+H]^+$.

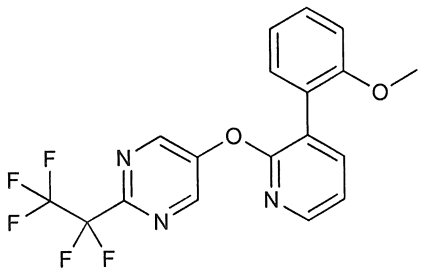
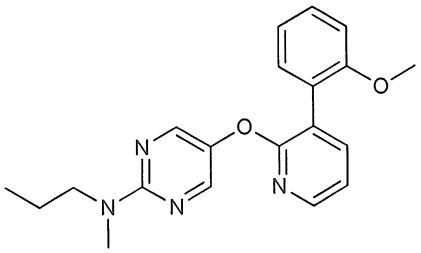
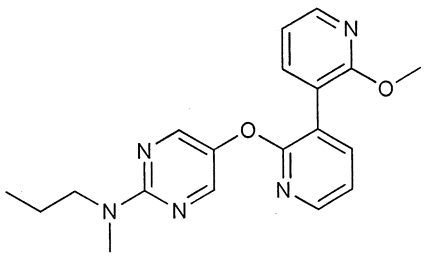
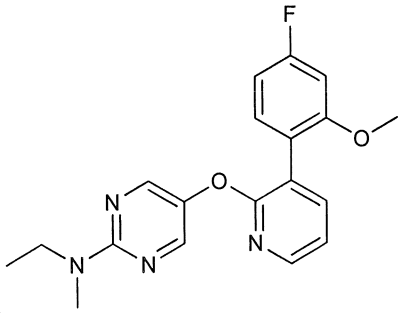
Bảng 22

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 169		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,43 (3H, s), 4,04 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,40 (1H, dd, *J*=4,1, 8,2 Hz), 7,60-7,67 (3H, m), 7,80 (1H, dd, *J*=1,4, 6,7 Hz), 7,88-7,92 (2H, m), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 8,2 Hz), 8,25 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 8,83 (1H, d, *J*=1,8, 4,1 Hz).	ESI-MS *m/z*: 394 $[M+H]^+$.
I - 170		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,43 (3H, s), 4,05 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,58 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,65-7,74 (2H, m), 7,88 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=5,5, 9,2 Hz), 8,29 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,80 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 8,85 (1H, d, *J*=1,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 413 $[M+H]^+$.
I - 171		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,81 (3H, s), 5,35 (2H, s), 6,82 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 7,00 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 7,30-7,47 (8H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 6,9 Hz), 7,99 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$.
I - 172		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 6,58 (1H, d, *J*=10,1 Hz), 7,00 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,04-7,11 (2H, m), 7,25 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 7,36-7,42 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 295 $[M+H]^+$.

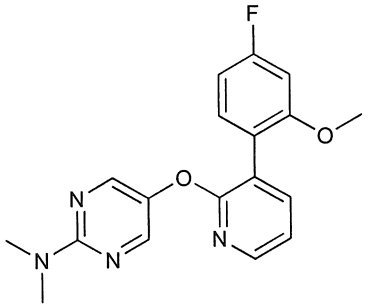
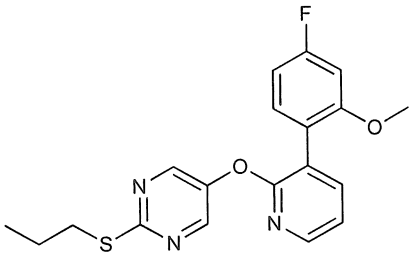
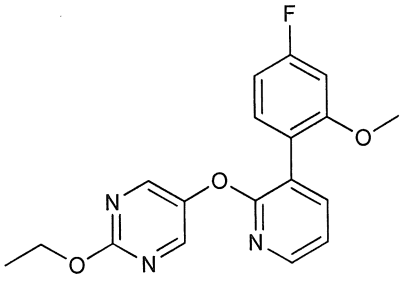
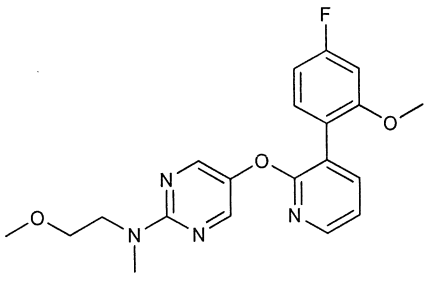
I - 173		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,08 (2H, t, *J*=6,9 Hz), 3,80 (3H, s), 4,49 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 6,73 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 6,99 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,21-7,24 (1H, m), 7,28-7,41 (7H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,95 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,11 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 399 $[M+H]^+$.
I - 174		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 5,38 (2H, s), 6,81 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 7,00 (1H, d, *J*=8,4 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,33-7,44 (4H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,79 (1H, d, *J*=7,4 Hz), 7,98 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,56 (1H, s), 8,71 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$.
I - 175		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,76 (3H, s), 5,20 (2H, s), 6,95-7,00 (3H, m), 7,06 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,28-7,55 (7H, m), 7,72 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,42 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$.
I - 176		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,95 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,84 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,01 (1H, t, *J*=6,1 Hz), 7,10 (1H, t, *J*=6,2 Hz), 7,30-7,47 (6H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 8,00 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,9, 5,1 Hz), 8,23 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$.

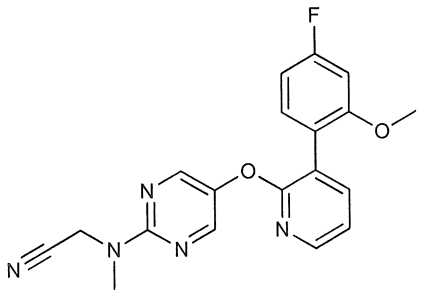
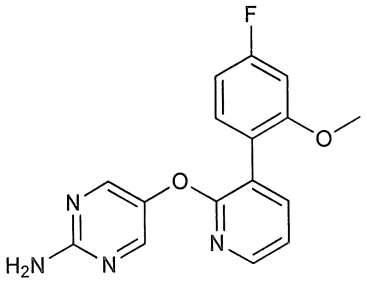
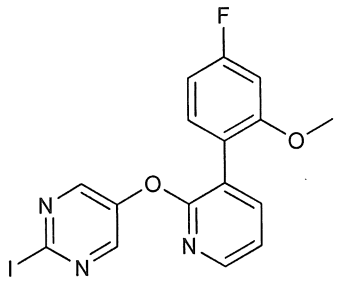
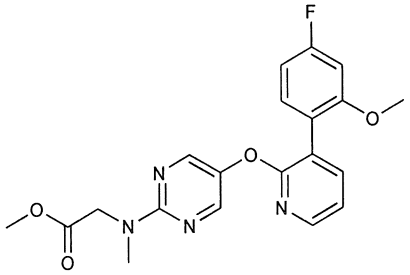
Bảng 23

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 177		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (3H, s), 5,36 (2H, s), 6,83 (1H, d, *J*=8,8 Hz), 6,92 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,11 (1H, t, *J*=6,1 Hz), 7,30-7,52 (6H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=2,7, 7,4 Hz), 7,98 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,6, 4,9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J*=5,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$.
I - 178		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,72 (3H, s), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,09 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,20-7,29 (1H, m), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,42 (1H, dt, *J*=1,8, 8,2 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,72 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 179		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,72 (3H, s), 6,71 (1H, dd, *J*=2,3, 10,5 Hz), 6,79 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,22-7,31 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,73 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$.
I - 180		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (3H, s), 7,23-7,29 (1H, m), 7,64 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16-8,23 (2H, m), 8,76 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 383, 385 $[M+H]^+$.

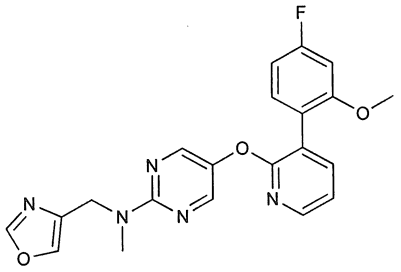
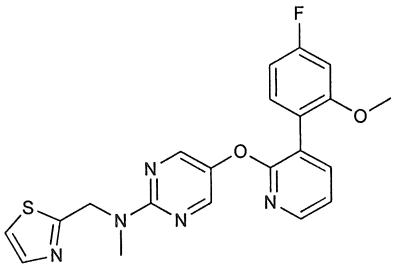
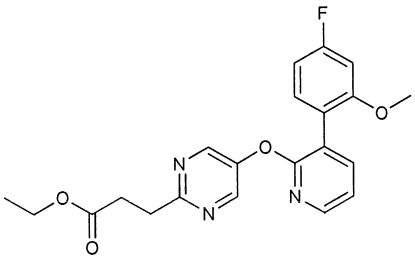
I - 181		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,70 (3H, s), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,08 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,23-7,29 (1H, m), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,42 (1H, dt, *J*=1,8, 8,2 Hz), 7,78 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,75 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$.
I - 182		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 1,53-1,69 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,56 (2H, t, *J*=7,8 Hz), 3,83 (3H, s), 7,00 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,34 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,18 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 351 $[M+H]^+$.
I - 183		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 1,59-1,60 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,57 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,97 (3H, s), 7,00-7,03 (1H, m), 7,06-7,09 (1H, m), 7,66-7,69 (2H, m), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,18 (2H, s), 8,23 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 352 $[M+H]^+$.
I - 184		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, t, *J*=6,8 Hz), 3,13 (3H, s), 3,67 (2H, q, *J*=6,8 Hz), 3,81 (3H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,17 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 355 $[M+H]^+$.

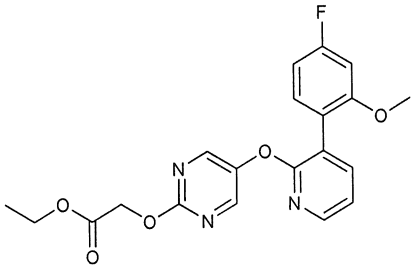
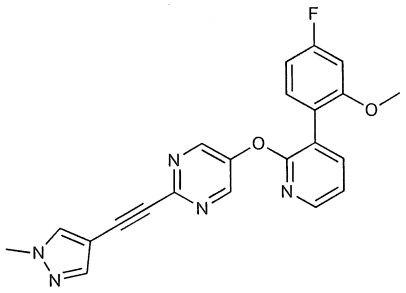
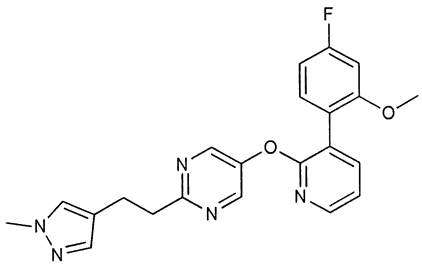
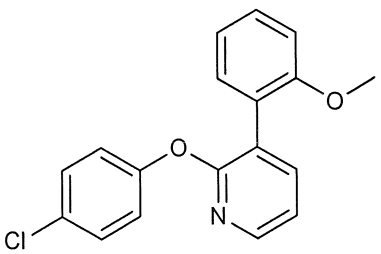
Bảng 24

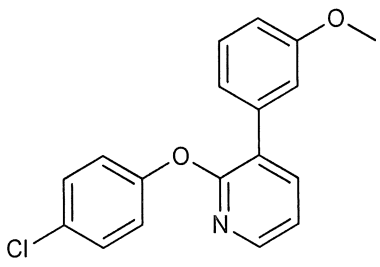
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 185		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,19 (6H, s), 3,81 (3H, s), 6,71-6,80 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,18 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$.
I - 186		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,06 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 1,78 (2H, sext, *J*=7,3 Hz), 3,13 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,77 (3H, s), 6,70-6,80 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, *J*=6,4, 8,2 Hz), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,39 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 372 $[M+H]^+$.
I - 187		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,44 (3H, t, *J*=6,9 Hz), 3,79 (3H, s), 4,41 (2H, q, *J*=6,9 Hz), 6,71-6,80 (2H, m), 7,10-7,14 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,35 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 342 $[M+H]^+$.
I - 188		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,21 (3H, s), 3,36 (3H, s), 3,61 (2H, t, *J*=6,0 Hz), 3,80-3,82 (5H, m), 6,71-6,79 (2H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=6,7, 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,17 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$.

I - 189		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,28 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,59 (2H, s), 6,72-6,80 (2H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=6,4, 8,2 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,23 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$.
I - 190		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 4,93 (2H, br s), 6,72-6,79 (2H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,26-7,29 (1H, m), 7,64 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 8,10 (1H, d, *J*=4,8 Hz), 8,16 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 313 $[M+H]^+$.
I - 191		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 6,71 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,75-6,81 (1H, m), 7,20 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,25 (1H, dd, *J*=6,4, 8,3 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,36 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 424 $[M+H]^+$.
I - 192		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,25 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,38 (2H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 399 $[M+H]^+$.

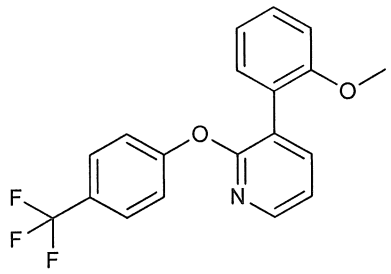
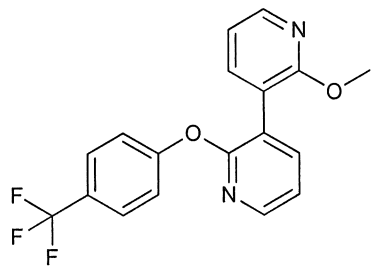
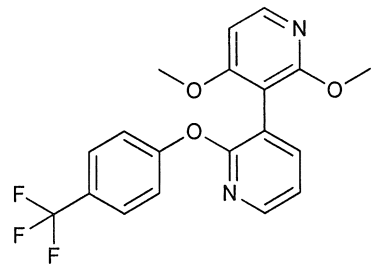
Bảng 25

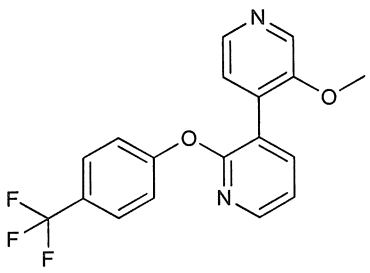
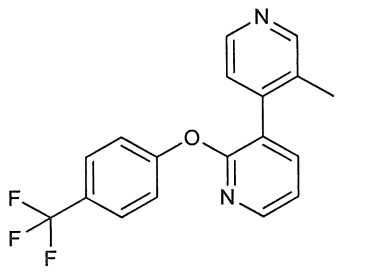
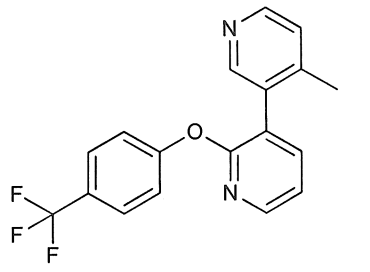
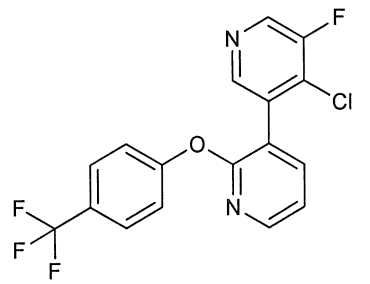
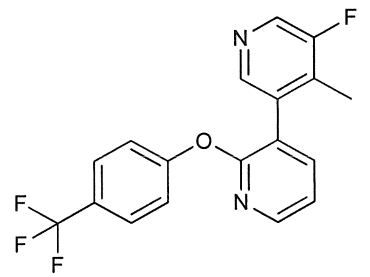
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 193		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,23 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,80 (2H, s), 6,72 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,06 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=6,9, 8,2 Hz), 7,57 (1H, s), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,84 (1H, s), 8,09 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 408 $[M+H]^+$.
I - 194		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,26 (3H, s), 3,81 (3H, s), 5,16 (2H, s), 6,74 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,25 (1H, d, *J*=3,2 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=6,9, 8,2 Hz), 7,63 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,73 (1H, d, *J*=3,2 Hz), 8,11 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 424 $[M+H]^+$.
I - 195		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 2,88 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,31 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,76 (3H, s), 4,15 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 6,71 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,15 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, *J*=6,9, 8,2 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,50 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 398 $[M+H]^+$.

I - 196		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 3,78 (3H, s), 4,23 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 4,92 (2H, s), 6,72 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,12 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, *J*=6,9, 8,2 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,35 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 400 $[M+H]^+$.
I - 197		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,72 (1H, d, *J*=11,0 Hz), 6,75-6,81 (1H, m), 7,25-7,29 (1H, m), 7,27 (1H, t, *J*=6,9 Hz), 7,67 (1H, s), 7,71 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,75 (1H, s), 8,15-8,16 (1H, m), 8,56 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 402 $[M+H]^+$.
I - 198		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,99-3,03 (2H, m), 3,20-3,23 (2H, m), 3,76 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,72 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,78 (1H, dt, *J*=2,3, 8,2 Hz), 7,14-7,17 (2H, m), 7,28-7,31 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,51 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 406 $[M+H]^+$.
I - 199		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,75 (3H, s), 6,97 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,01-7,07 (3H, m), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,27-7,34 (3H, m), 7,38 (1H, ddd, *J*=1,8, 7,3, 8,2 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 312, 314 $[M+H]^+$.

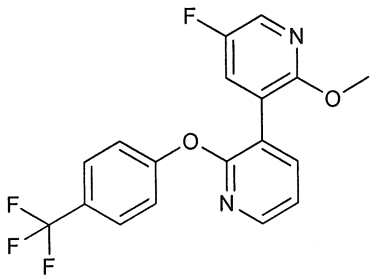
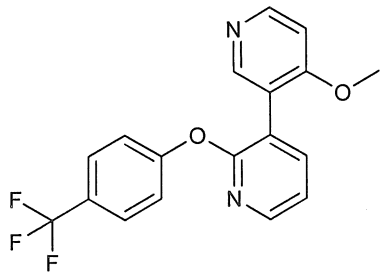
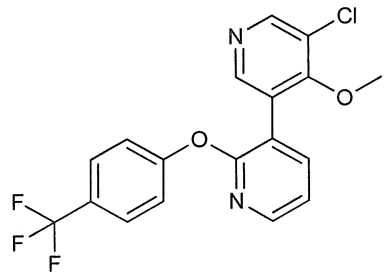
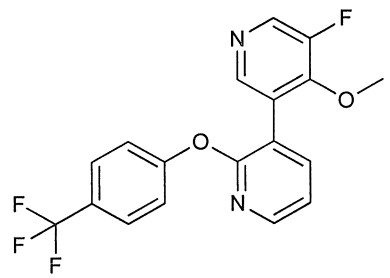
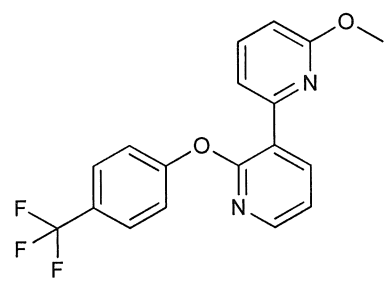
I - 200		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 6,93 (1H, ddd, J=0,9, 2,3, 8,2 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,18 (1H, dd, J=1,8, 2,3 Hz), 7,19-7,23 (1H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,77 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz).	ESI-MS m/z: 312, 314 $[M+H]^+$.

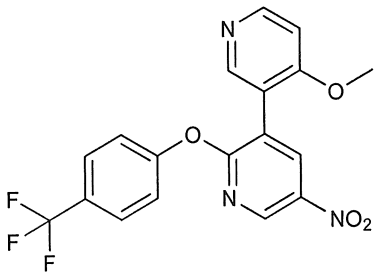
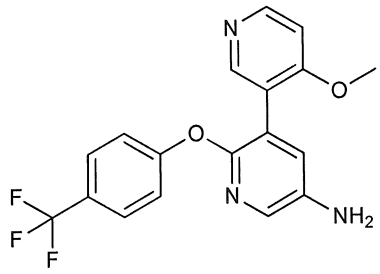
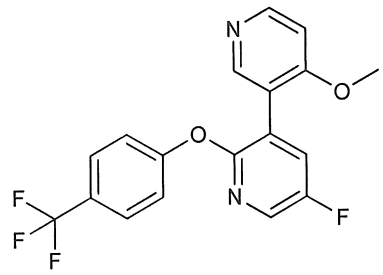
Bảng 26

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 201		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,71 (3H, s), 6,96 (1H, d, J=7,4 Hz), 7,03-7,07 (1H, m), 7,10-7,16 (1H, m), 7,18 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,34-7,40 (1H, m), 7,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 346 $[M+H]^+$.
I - 202		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (3H, s), 6,99 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,19 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,62 (2H, d, J=7,5 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,0, 7,4 Hz), 7,75 (1H, d, J=2,0, 7,4 Hz), 8,14-8,23 (2H, m).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.
I - 203		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,76 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,61 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,13-7,16 (3H, m), 7,59 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,70 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, d, J=5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 377 $[M+H]^+$.

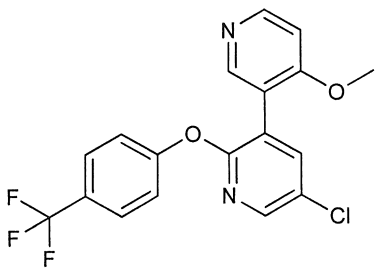
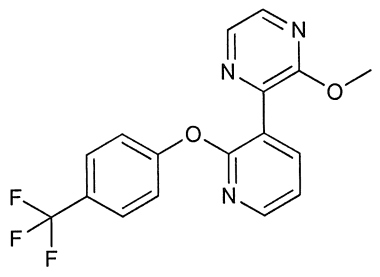
I - 204		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 7,18 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,28 (1H, d, *J*=4,7 Hz), 7,62-7,64 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,35 (1H, d, *J*=4,7 Hz), 8,38 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 205		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,28 (3H, s), 7,17-7,20 (4H, m), 7,62-7,65 (3H, m), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,51 (1H, d, *J*=4,9 Hz), 8,55 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$.
I - 206		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,30 (3H, s), 7,15-7,25 (4H, m), 7,61-7,63 (2H, d, *J*=8,5 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$.
I - 207		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,20-7,25 (3H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 7,73 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,28 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,55 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 369, 371 $[M+H]^+$.
I - 208		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 (3H, d, *J*=1,9 Hz), 7,16-7,23 (3H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,25 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,31 (1H, s), 8,43 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 349 $[M+H]^+$.

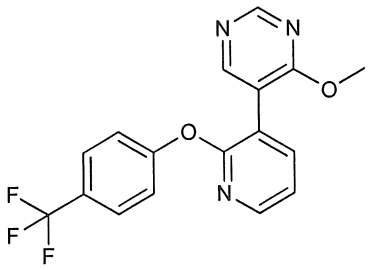
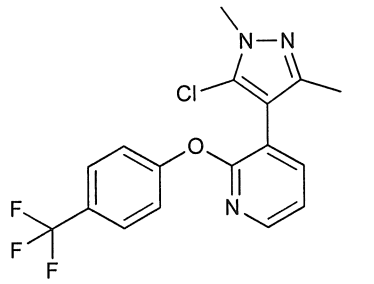
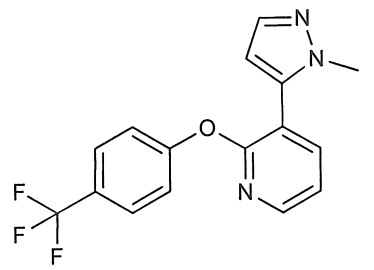
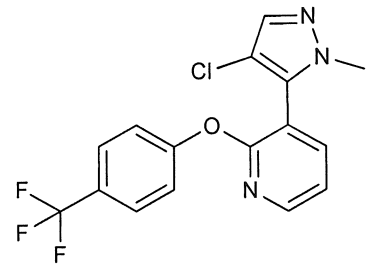
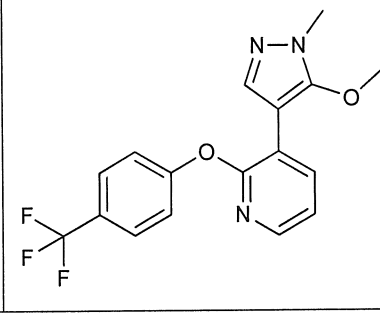
Bảng 27

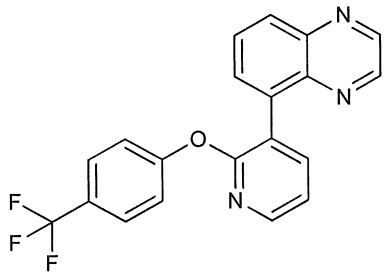
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 209		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,86 (3H, s), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,20 (2H, d, *J*=8,7 Hz), 7,47 (1H, dd, *J*=2,7, 7,8 Hz), 7,63 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,05 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.
I - 210		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,87 (3H, s), 6,99 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16-7,21 (2H, m), 7,60-7,64 (2H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19-8,23 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 211		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,81 (3H, s), 7,17-7,22 (3H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,25 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,44 (1H, s), 8,58 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 381, 383 $[M+H]^+$.
I - 212		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,04 (3H, d, *J*=4,6 Hz), 7,16-7,21 (3H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 7,70 (1H, dd, *J*=1,9, 8,6 Hz), 8,23 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,29 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J*=4,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.
I - 213		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,00 (3H, s), 6,74 (1H, dd, *J*=1,0, 8,0 Hz), 7,20-7,28 (3H, m), 7,63-7,70 (4H, m), 8,19 (1H, dd, *J*=1,9, 4,8 Hz), 8,52 (1H, dd, *J*=1,9, 7,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.

I - 214		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,89 (3H, s), 6,97 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 7,69-7,71 (2H, m), 8,53 (2H, m), 8,61 (1H, d, J=5,8 Hz), 9,06 (1H, d, J=2,8 Hz).	ESI-MS m/z: 392 $[M+H]^+$.
I - 215		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,68 (5H, s), 6,83 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,06-7,08 (2H, m), 7,11 (1H, d, J=3,0 Hz), 7,54-7,56 (2H, m), 7,76 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,39 (1H, s), 8,49 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 216		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,79 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,53 (1H, dd, J=3,0, 7,8 Hz), 7,60-7,63 (2H, m), 8,07 (1H, d, J=3,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.

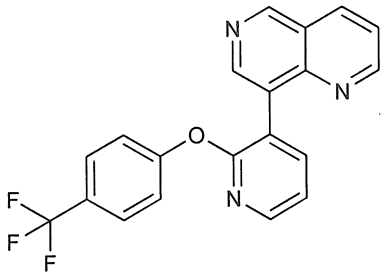
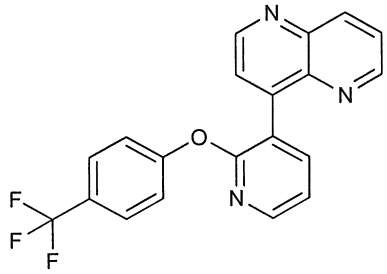
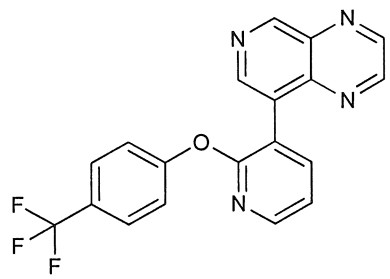
Bảng 28

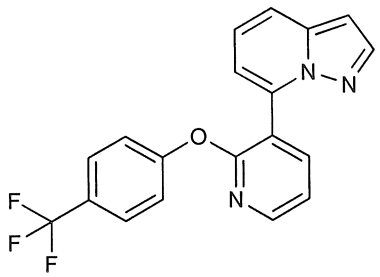
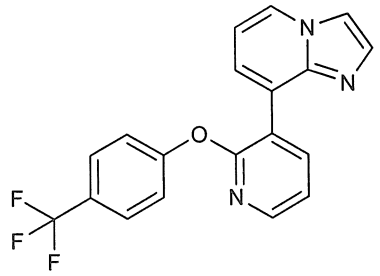
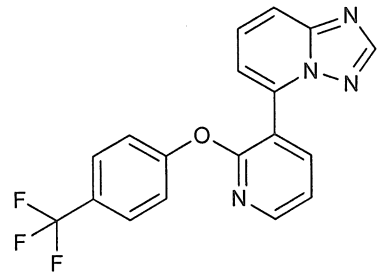
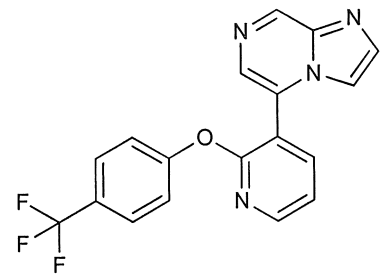
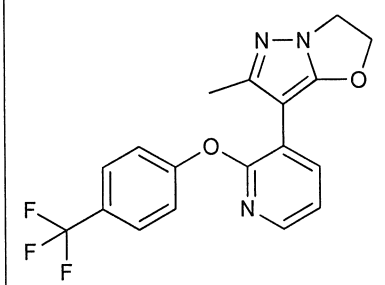
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 217		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,81 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,16-7,18 (2H, m), 7,62-7,64 (2H, m), 7,72 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,15 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,45 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 381, 383 $[M+H]^+$.
I - 218		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,88 (3H, s), 7,20-7,31 (3H, m), 7,64 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,93 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,25-8,30 (2H, m).	ESI-MS m/z: 348 $[M+H]^+$.

I - 219		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,96 (3H, s), 7,19 (1H, dd, *J*=2,7, 7,3 Hz), 7,20 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,64 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,77 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, s), 8,82 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 220		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 (3H, s), 3,85 (3H, s), 7,14 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,20-7,22 (2H, m), 7,62-7,64 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 368, 370 $[M+H]^+$.
I - 221		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,89 (3H, s), 6,38 (1H, d, *J*=1,9 Hz), 7,17 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,21-7,23 (2H, m), 7,56 (1H, d, *J*=1,9 Hz), 7,64-7,66 (2H, m), 7,75 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 320 $[M+H]^+$.
I - 222		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,85 (3H, s), 7,23 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 7,54 (1H, s), 7,64-7,67 (2H, m), 7,79 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,30 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354, 356 $[M+H]^+$.
I - 223		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,76 (3H, s), 3,83 (3H, s), 7,12 (1H, dd, *J*=4,8, 7,5 Hz), 7,23-7,25 (2H, m), 7,64-7,66 (2H, m), 7,72 (1H, s), 7,97 (1H, dd, *J*=1,9, 7,5 Hz), 8,07 (1H, dd, *J*=1,9, 4,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 350 $[M+H]^+$.

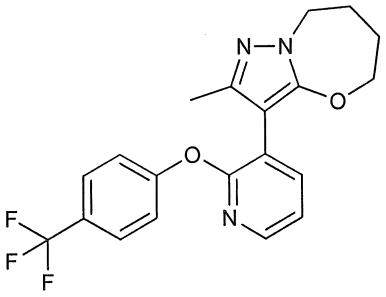
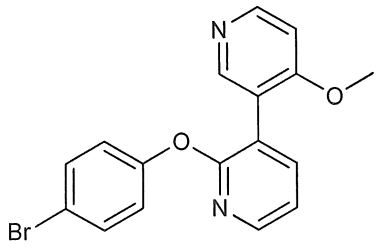
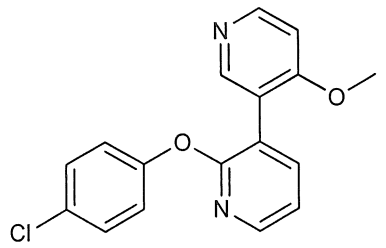
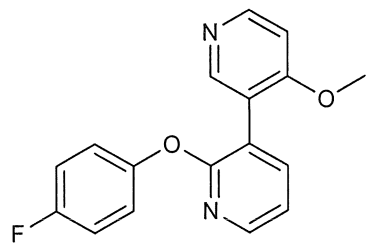
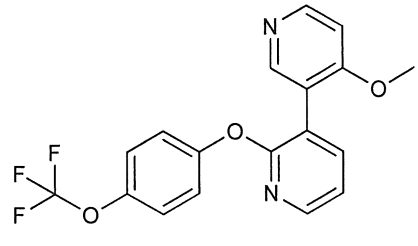
I - 224		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,18-7,20 (2H, m), 7,25 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,56-7,58 (2H, m), 7,85-7,88 (3H, m), 8,17-8,21 (1H, m), 8,30 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,77 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,85 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 368 $[M+H]^+$.

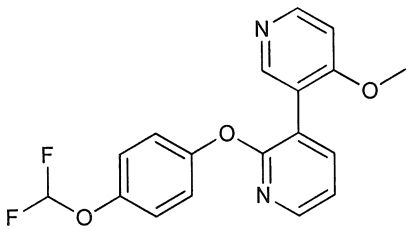
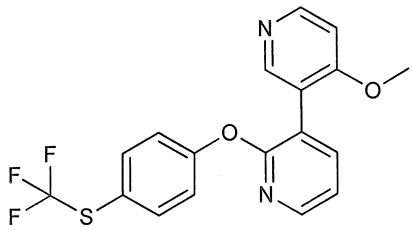
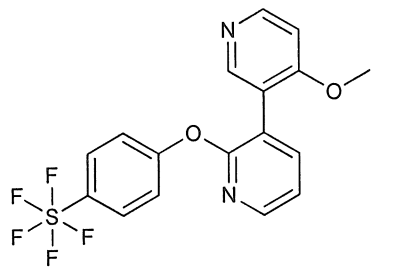
Bảng 29

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 225		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,20-7,23 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J=4,2, 8,3 Hz), 7,57-7,59 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,31 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,35 (1H, dd, J=1,8, 8,3 Hz), 8,86 (1H, s), 9,03 (1H, dd, J=1,8, 4,3 Hz), 9,33 (1H, s).	ESI-MS m/z: 368 $[M+H]^+$.
I - 226		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,21-7,23 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,58-7,59 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J=4,1, 8,5 Hz), 7,74 (1H, d, J=4,3 Hz), 7,93 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,32 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,46 (1H, dd, J=1,8, 8,5 Hz), 8,92 (1H, dd, J=1,8, 4,2 Hz), 9,07 (1H, d, J=4,3 Hz).	ESI-MS m/z: 368 $[M+H]^+$.
I - 227		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,19-7,22 (2H, m), 7,26 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,59-7,61 (2H, m), 7,91 (1H, dd, J=1,8, 7,4 Hz), 8,31 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,96 (2H, d, J=6,8 Hz), 8,96-8,98 (1H, m), 9,63 (1H, s).	ESI-MS m/z: 369 $[M+H]^+$.

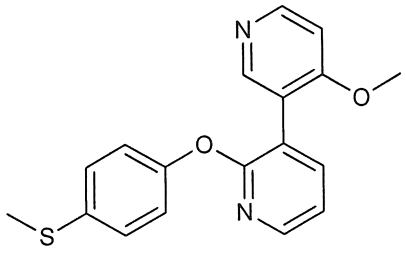
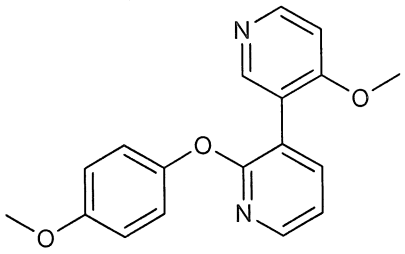
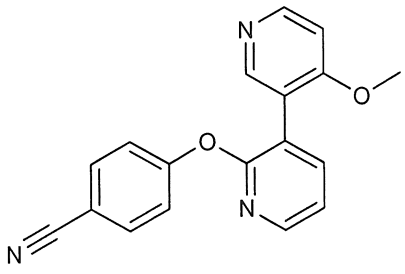
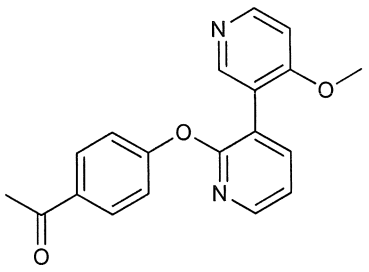
I - 228		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,61 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,91 (1H, dd, J=1,3, 6,8 Hz), 7,18-7,25 (4H, m), 7,58-7,60 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=1,4, 8,7 Hz), 7,93 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,02 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 356 $[M+H]^+$.
I - 229		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,89 (1H, t, J=6,9 Hz), 7,21-7,27 (3H, m), 7,46 (1H, dd, J=1,2, 7,0 Hz), 7,61 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,66-7,68 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J=1,2, 6,8 Hz), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,31 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz).	ESI-MS m/z: 356 $[M+H]^+$.
I - 230		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,21-7,27 (4H, m), 7,62-7,67 (3H, m), 7,85 (1H, dd, J=1,0, 9,0 Hz), 8,05 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,33-8,35 (2H, m).	ESI-MS m/z: 357 $[M+H]^+$.
I - 231		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,19-7,21 (2H, m), 7,30 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,57-7,58 (1H, m), 7,63-7,65 (2H, m), 7,88 (1H, d, J=1,1 Hz), 7,95-7,99 (2H, m), 8,39 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 9,18 (1H, d, J=0,4 Hz).	ESI-MS m/z: 357 $[M+H]^+$.
I - 232		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,31 (3H, s), 4,29 (2H, d, J=8,3 Hz), 5,03 (2H, t, J=8,3 Hz), 7,09 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,22-7,24 (2H, m), 7,62-7,65 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,08 (1H, d, J=1,9, 4,9 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.

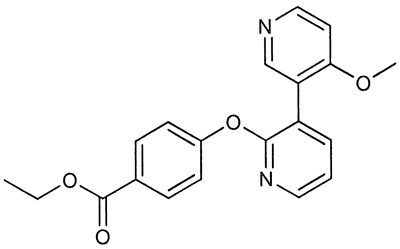
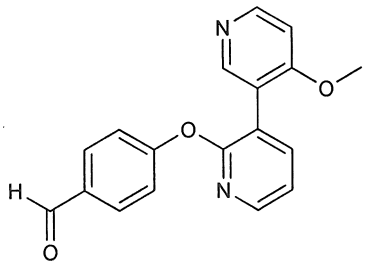
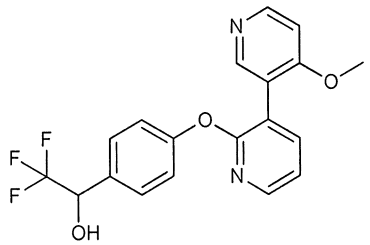
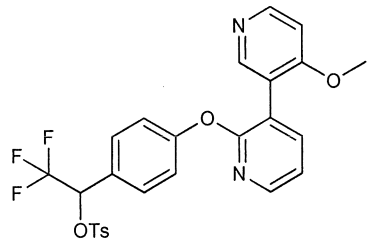
Bảng 30

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 233		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24-1,32 (4H, m), 2,22 (3H, s), 3,96-3,98 (2H, m), 4,18-4,21 (2H, m), 7,11 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,62-7,64 (3H, m), 8,11 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 390 $[M+H]^+$.
I - 234		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 6,90 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,96-7,00 (2H, m), 7,12 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,70 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 357, 359 $[M+H]^+$.
I - 235		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,12 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 313, 315 $[M+H]^+$.
I - 236		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 6,90 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,04-7,06 (4H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 297 $[M+H]^+$.
I - 237		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,5 Hz), 7,09-7,16 (3H, m), 7,19-7,24 (2H, m), 7,71 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$.

I - 238		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 6,48 (1H, t, J=73,7 Hz), 6,91 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,06-7,16 (4H, m), 7,70 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,46 (1H, s), 8,46 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,5 Hz).	ESI-MS m/z: 345 $[M+H]^+$.
I - 239		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,76 (3H, s), 6,87 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,12-7,14 (2H, m), 7,19 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,62-7,64 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 379 $[M+H]^+$.
I - 240		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,78 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,14-7,16 (2H, m), 7,20 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,72-7,77 (3H, m), 8,24 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,44 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 405 $[M+H]^+$.

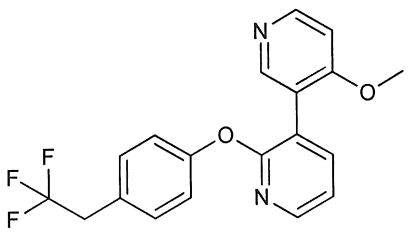
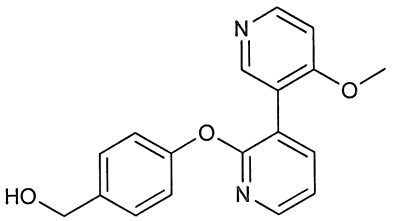
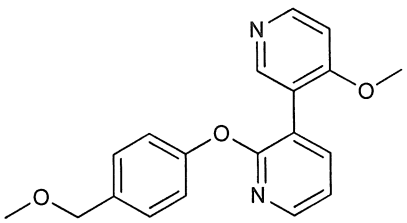
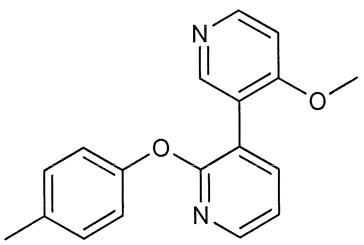
Bảng 31

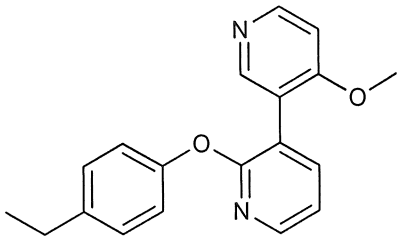
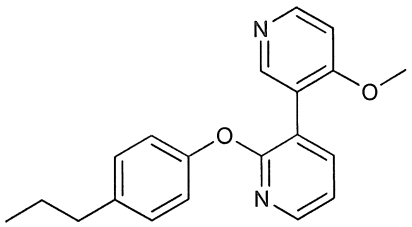
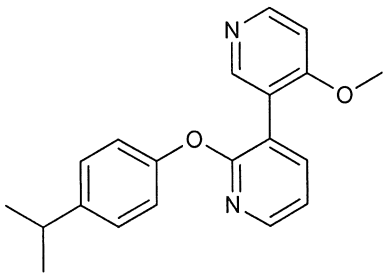
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 241		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,47 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,90 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,27-7,31 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 325 $[M+H]^+$.
I - 242		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,84-6,91 (3H, m), 7,00-7,03 (2H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=4,8, 7,3 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,9, 4,8 Hz), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 309 $[M+H]^+$.
I - 243		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,76 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,21 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,64-7,67 (2H, m), 7,76 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J*=5,1 Hz).	ESI-MS *m/z*: 304 $[M+H]^+$.
I - 244		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,59 (3H, s), 3,77 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,13-7,17 (2H, m), 7,18 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 7,97-8,00 (2H, m), 8,24 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 321 $[M+H]^+$.

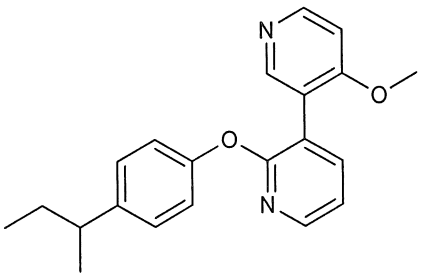
I - 245		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t, *J*=7,1 Hz), 3,77 (3H, s), 4,36 (2H, q, *J*=7,1 Hz), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,10-7,14 (2H, m), 7,17 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,04-8,09 (2H, m), 8,24 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 351 $[M+H]^+$.
I - 246		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,75 (3H, s), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,19-7,24 (3H, m), 7,76 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 7,88-7,91 (2H, m), 8,26 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 9,96 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.
I - 247		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,65 (1H, br s), 3,80 (3H, s), 4,95 (1H, q, *J*=6,8 Hz), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,09-7,12 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,44-7,46 (2H, m), 7,71 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,42 (1H, s), 8,49 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 377 $[M+H]^+$.
I - 248		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,39 (3H, s), 3,75 (3H, s), 5,66 (1H, q, *J*=6,3 Hz), 6,87 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,17 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,25-7,27 (2H, m), 7,31-7,33 (2H, m), 7,66-7,69 (2H, m), 7,73 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,43 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 531 $[M+H]^+$.

Bảng 32

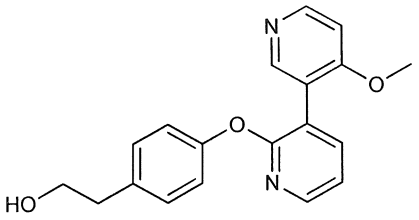
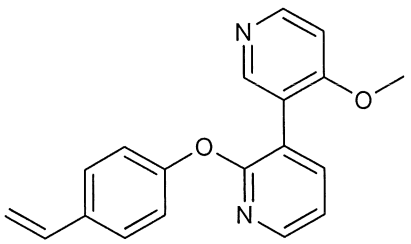
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS

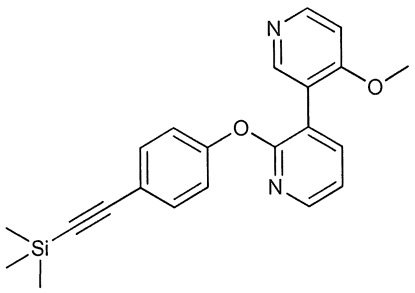
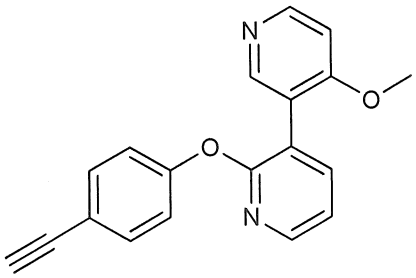
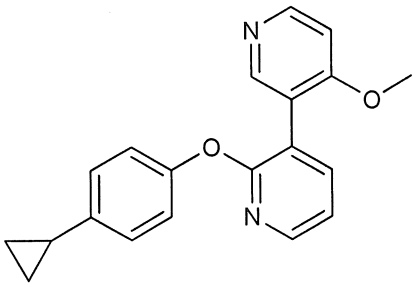
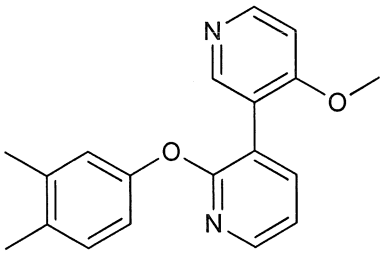
I - 249		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,35 (2H, q, J=10,8 Hz), 3,81 (3H, s), 6,88 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,27-7,29 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,21 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 361 $[M+H]^+$.
I - 250		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 4,68 (2H, s), 6,90 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,06-7,11 (3H, m), 7,35-7,38 (2H, m), 7,69 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 309 $[M+H]^+$.
I - 251		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,38 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,44 (2H, s), 6,89 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,05-7,11 (3H, m), 7,31-7,36 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,45-8,57 (2H, m).	ESI-MS m/z: 323 $[M+H]^+$.
I - 252		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, s), 3,85 (3H, s), 6,90 (1H, d, J=6,0 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,14-7,19 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, d, J=6,0 Hz).	ESI-MS m/z: 293 $[M+H]^+$.

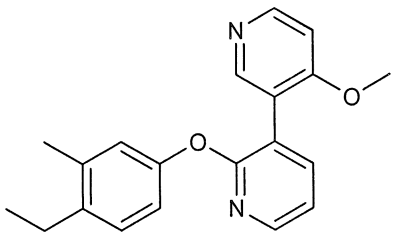
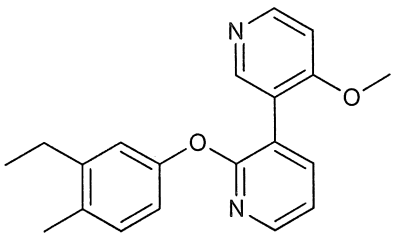
I - 253		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,64 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,84 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.
I - 254		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 1,63 (2H, sext, *J*=7,3 Hz), 2,57 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,84 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16-7,20 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 321 $[M+H]^+$.
I - 255		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, d, *J*=6,9 Hz), 2,90 (1H, sep, *J*=6,9 Hz), 3,84 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 321 $[M+H]^+$.

I - 256		^{1}H-NMR(400 MHz, $CDCl_3$)δ: 0,83 (3H, t, *J*=7,4 Hz), 1,22 (3H, d, *J*=7,3 Hz), 1,55-1,60 (2H, m), 2,59 (1H, sext, *J*=7,3 Hz), 3,84 (3H, s), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,14-7,17 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$.

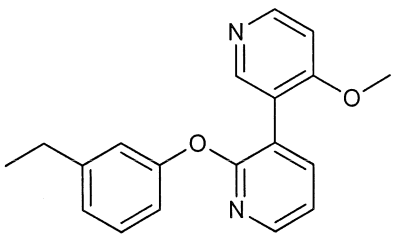
Bảng 33

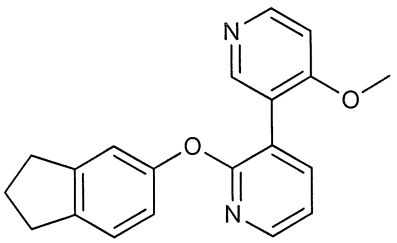
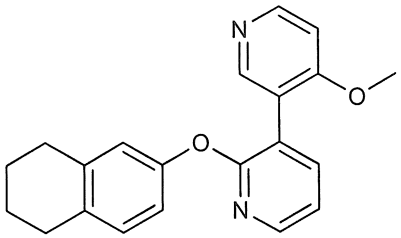
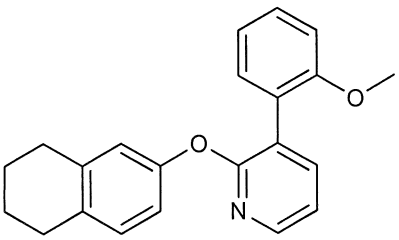
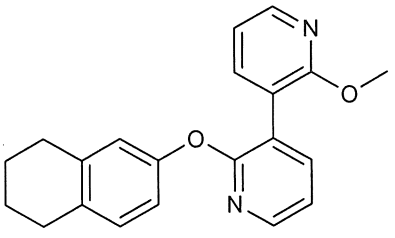
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 257		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,86 (2H, t, *J*=6,4 Hz), 3,84 (3H, s), 3,86 (2H, t, *J*=6,4 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=6,1 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,21-7,26 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=6,1 Hz).	ESI-MS *m/z*: 323 $[M+H]^+$.
I - 258		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,83 (1H, s), 5,20 (1H, dd, *J*=0,9, 10,9 Hz), 5,67 (1H, dd, *J*=0,9, 17,6 Hz), 6,70 (1H, dd, *J*=10,9, 17,6 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,02-7,06 (2H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,39-7,42 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 305 $[M+H]^+$.

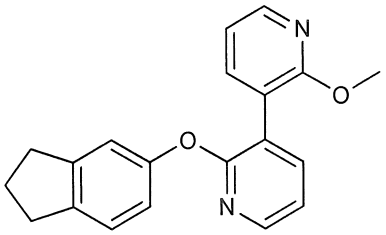
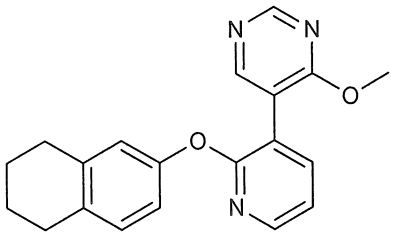
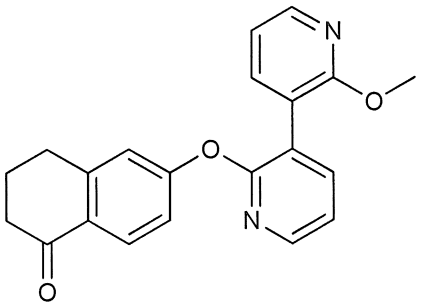
I - 259		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,24 (9H, s), 3,78 (3H, s), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,43-7,47 (2H, m), 7,70 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz),8,21 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 375 $[M+H]^+$.
I - 260		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,03 (1H, s), 3,79 (3H, s), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,02-7,06 (2H, m), 7,14 (1H, dd, 4,9, 7,4 Hz), 7,46-7,51 (2H, m), 7,71 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$.
I - 261		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,64-0,68 (2H, m), 0,88-0,95 (2H, m), 1,85-1,92 (1H, m), 3,84 (3H, s), 6,88 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,95-7,00 (2H, m), 7,05-7,08 (3H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$.
I - 262		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,23 (3H, s), 2,24 (3H, s), 3,86 (3H, s), 6,82 (1H, dd, *J*=2,5, 8,0 Hz), 6,87 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=5,5 Hz), 7,06 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,12 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, s), 8,51 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.

I - 263		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,27 (3H, s), 2,59 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,85 (3H, s), 6,85-6,89 (3H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,12-7,15 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 321 $[M+H]^+$.
I - 264		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, t, *J*=7,5 Hz), 2,26 (3H, s), 2,60 (2H, q, *J*=7,5 Hz), 3,86 (3H, s), 6,82 (1H, dd, *J*=2,5, 8,1 Hz), 6,88-6,90 (2H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,12 (1H, *d*, J=8,1 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 321 $[M+H]^+$.

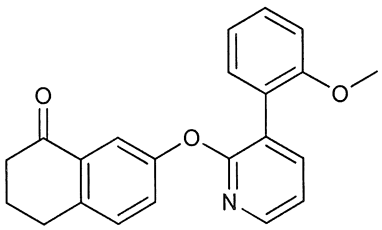
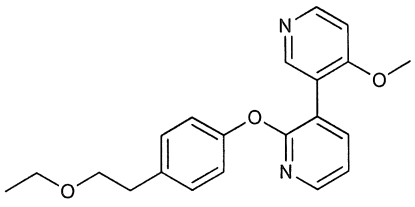
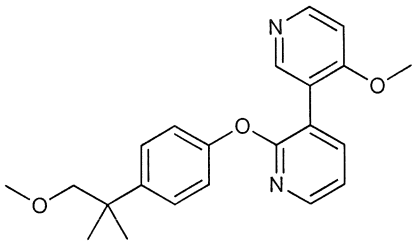
Bảng 34

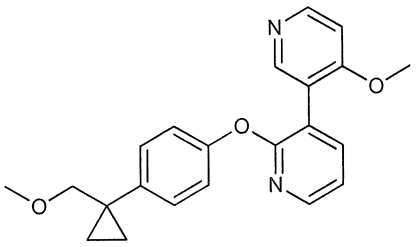
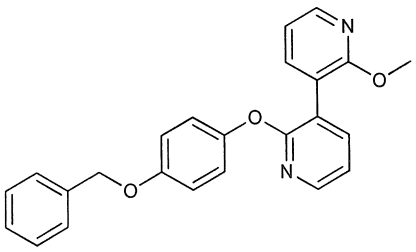
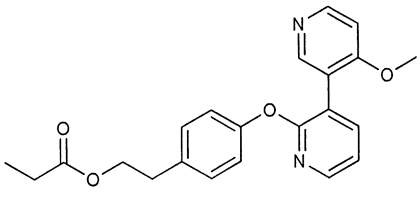
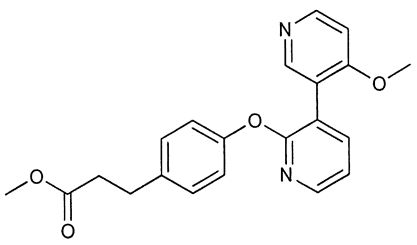
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 265		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, *J*=6,4 Hz), 2,64 (2H, q, *J*=6,4 Hz), 3,84 (3H, s), 6,88-6,91 (3H, m), 6,98-7,00 (1H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,23-7,27 (1H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 4,9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.

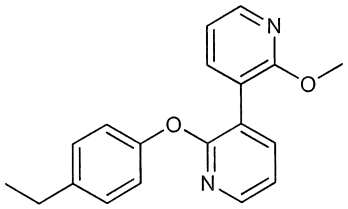
I - 266		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,08 (2H, quin, *J*=7,3 Hz), 2,85-2,93 (4H, m), 3,86 (3H, s), 6,84 (1H, dd, *J*=2,3, 8,2 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=5,5 Hz), 6,94 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,06 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$.
I - 267		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,77 (4H, q, *J*=3,3 Hz), 2,74 (4H, t, *J*=3,3 Hz), 3,85 (3H, s), 6,78-6,82 (2H, m), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,04-7,08 (1H, m), 7,66 (2H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$.
I - 268		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,70-1,84 (4H, m), 2,67-2,80 (4H, m), 3,79 (3H, s), 6,74-6,88 (2H, m), 6,97 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,00-7,10 (3H, m), 7,30-7,38 (2H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 332 $[M+H]^+$.
I - 269		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,70-1,86 (4H, m), 2,65-2,83 (4H, m), 3,94 (3H, s), 6,75-6,84 (2H, m), 6,94-7,00 (1H, m), 7,00-7,10 (2H, m), 7,60-7,75 (2H, m), 8,10-8,21 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$.

I - 270		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,08 (2H, quin, *J*=7,3 Hz), 2,84-2,92 (4H, m), 3,95 (3H, s), 6,85 (1H, dd, *J*=2,3, 8,2 Hz), 6,94-7,00 (3H, m), 7,05 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, *J*=7,7 Hz), 7,67-7,72 (2H, m), 8,15-8,21 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$.
I - 271		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,71-1,82 (4H, m), 2,74 (4H, m), 4,01 (3H, s), 6,78-6,83 (2H, m), 7,05-7,07 (1H, m), 7,07 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,55 (1H, s), 8,80 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 334 $[M+H]^+$.
I - 272		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,13 (2H, quint., *J*=6,0 Hz), 2,63 (2H, t, *J*=6,0 Hz), 2,94 (2H, t, *J*=6,0 Hz), 3,86 (3H, s), 6,94-7,02 (3H, m), 7,14-7,19 (1H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,06 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,23 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.

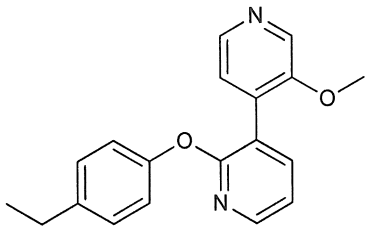
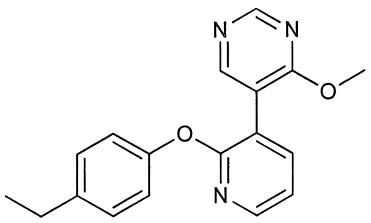
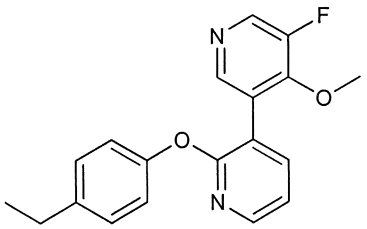
Bảng 35

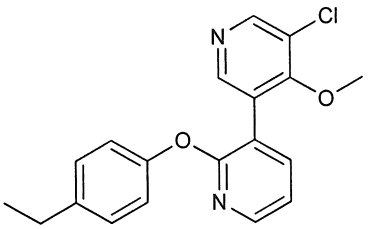
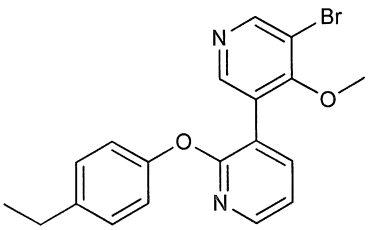
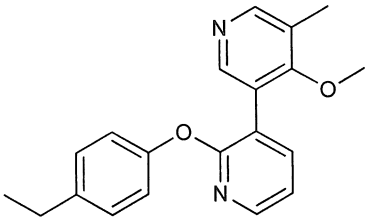
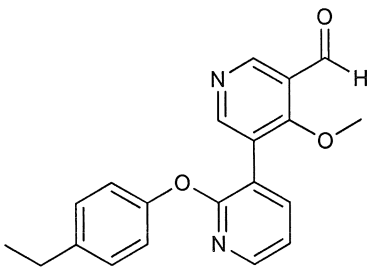
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 273		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,08-2,16 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=6,0 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,70 (3H, s), 6,93-7,07 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,31 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,37 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 8,04 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 346 $[M+H]^+$.
I - 274		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20 (3H, t, J=7,0 Hz), 2,88 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,51 (2H, q, J=7,0 Hz), 3,63 (2H, t, 7,3 Hz), 3,84 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=5,8 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 351 $[M+H]^+$.
I - 275		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,32 (6H, s), 3,31 (3H, s), 3,37 (2H, s), 3,84 (3H, s), 6,88 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,34-7,38 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=6,0 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.

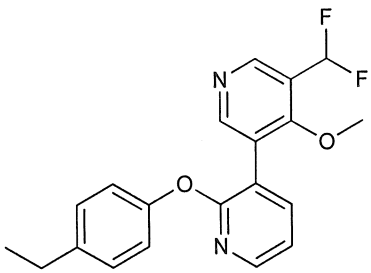
I - 276		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,83-0,89 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,83 (3H, s), 6,88 (1H, d, *J*=5,5 Hz), 6,98-7,02 (2H, m), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,30-7,34 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$.
I - 277		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,94 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,91-7,10 (6H, m), 7,28-7,48 (5H, m), 7,64-7,72 (2H, m), 8,16 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$.
I - 278		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,13 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 2,32 (2H, q, J=7,3 Hz), 2,93 (2H, t, *J*=6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 4,28 (2H, t, *J*=6,8 Hz), 6,91 (1H, d, *J*=4,6 Hz), 7,00-7,03 (2H, d, *J*=8,7 Hz), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,24 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,40-8,60 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$.
I - 279		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,63 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 2,94 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,84 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=6,0 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,09 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,46 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=6,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.

I - 280		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,64 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,93 (3H, s), 6,96-7,03 (3H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,17-7,21 (2H, m), 7,67-7,72 (2H, m), 8,17 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.

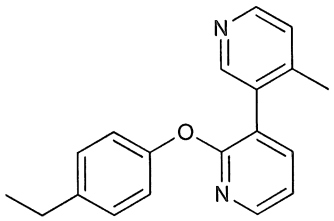
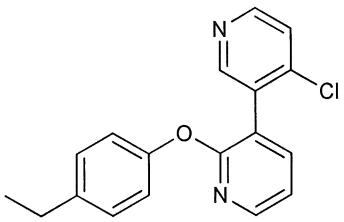
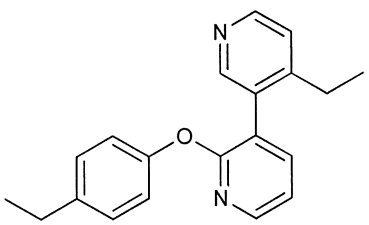
Bảng 36

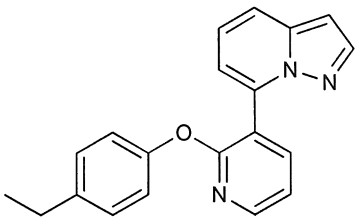
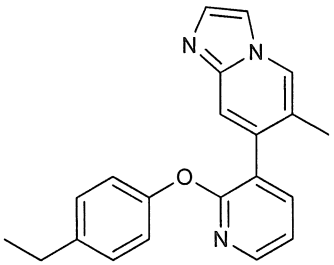
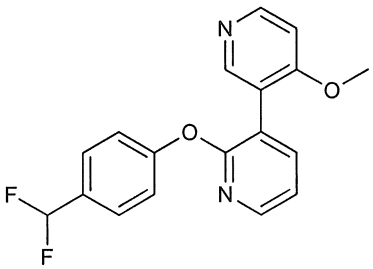
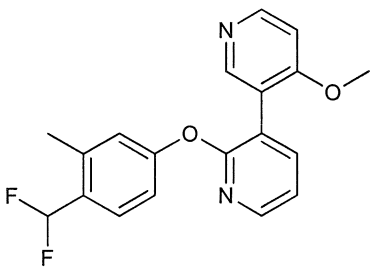
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 281		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,64 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,90 (3H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,18-7,21 (2H, m), 7,31 (1H, dd, *J*=0,4, 4,8 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,33 (1H, d, *J*=4,8 Hz), 8,38 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 307 $[M+H]^+$.
I - 282		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 4,00 (3H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,70 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,54 (1H, s), 8,80 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 308 $[M+H]^+$.
I - 283		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 4,07 (3H, d, *J*=4,4 Hz), 6,99-7,01 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,29 (1H, s), 8,41 (1H, d, *J*=4,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 325 $[M+H]^+$.

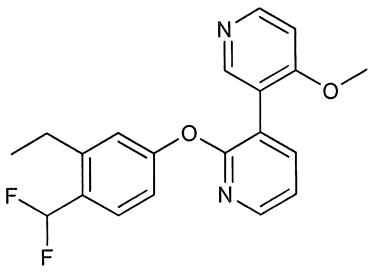
I - 284		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,55 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 341, 343 $[M+H]^+$.
I - 285		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,75 (3H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,10 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,71 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,49 (1H, s), 8,68 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 385, 387 $[M+H]^+$.
I - 286		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,31 (3H, s), 2,64 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,62 (3H, s), 7,00-7,02 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,18-7,20 (2H, m), 7,70 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,38 (1H, s), 8,41 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 321 $[M+H]^+$.
I - 287		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,80 (3H, s), 6,99-7,02 (2H, m), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,22 (2H, m), 7,73 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,25 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,71 (1H, s), 8,97 (1H, s), 10,48 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 335 $[M+H]^+$.

I - 288		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,6 Hz), 3,65 (3H, s), 7,02 (1H, t, J=64,3 Hz), 6,99-7,02 (2H, m), 7,12 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,22 (2H, m), 7,74 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,68 (1H, s), 8,76 (1H, s).	ESI-MS m/z: 357 $[M+H]^+$.

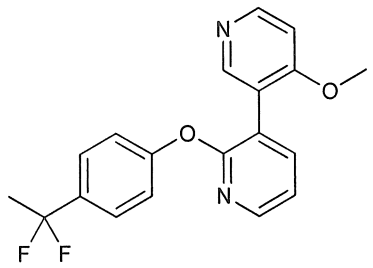
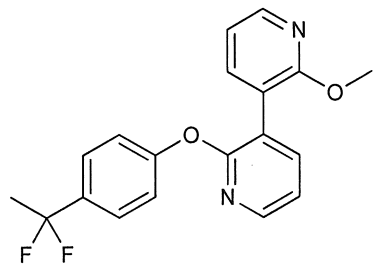
Bảng 37

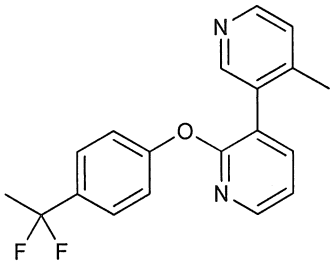
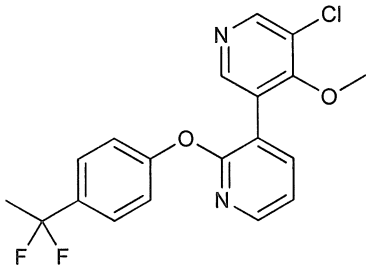
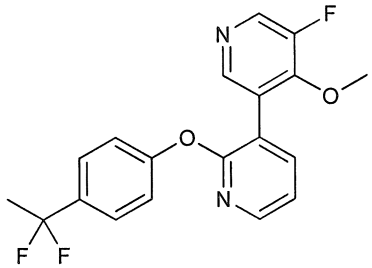
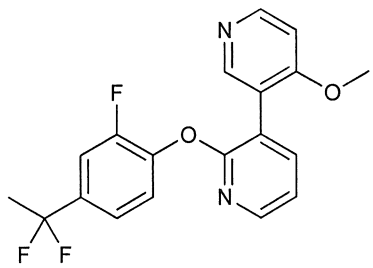
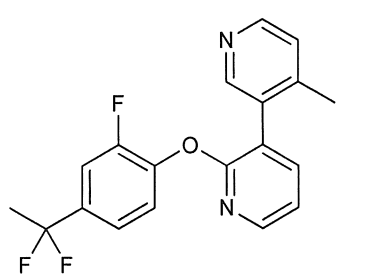
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 289		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,32 (3H, s), 2,64 (2H, q, J=6,4 Hz), 6,97-6,99 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,22 (3H, m), 7,60 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,48 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 291 $[M+H]^+$.
I - 290		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,64 (2H, q, J=7,6 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,19-7,21 (2H, m), 7,44 (1H, d, J=5,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,52 (1H, d, J=5,3 Hz), 8,62 (1H, s).	ESI-MS m/z: 311, 313 $[M+H]^+$.
I - 291		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,17 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,23 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,61-2,66 (4H, m), 6,95-6,98 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,19 (2H, m), 7,25-7,26 (1H, m), 7,59 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,44 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,2 Hz).	ESI-MS m/z: 305 $[M+H]^+$.

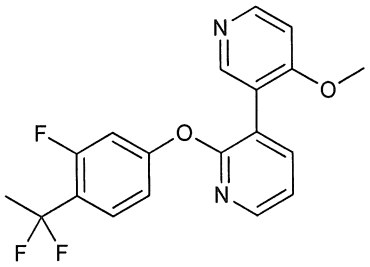
I - 292		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,61 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 6,60 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,95 (1H, dd, *J*=1,4, 6,8 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,12-7,16 (3H, m), 7,20 (1H, dd, *J*=6,8, 8,7 Hz), 7,61 (1H, dd, *J*=1,4, 8,7 Hz), 7,96 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,00 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,27 (1H, d, *J*=2,3, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 316 $[M+H]^+$.
I - 293		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,25 (3H, d, *J*=0,9 Hz), 2,63 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,23 (2H, m), 7,53-7,54 (2H, m), 7,61-7,64 (2H, m), 8,01 (1H, t, *J*=1,0 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 330 $[M+H]^+$.
I - 294		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 6,64 (1H, t, *J*=56,8 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=6,0 Hz), 7,17 (3H, m), 7,49-7,52 (2H, m), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,54 (1H, d, *J*=5,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 329 $[M+H]^+$.
I - 295		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,41 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,73 (1H, t, *J*=55,4 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=6,0 Hz), 6,94-6,99 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,49 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=6,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$.

I - 296		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,5 Hz), 2,75 (2H, q, *J*=7,5 Hz), 3,81 (3H, s), 6,77 (1H, t, *J*=55,7 Hz), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,97-7,01 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,50-7,54 (1H, m), 7,72 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,46 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$.

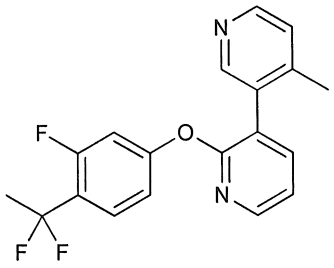
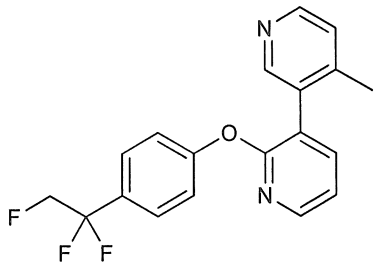
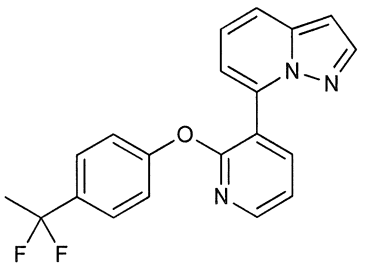
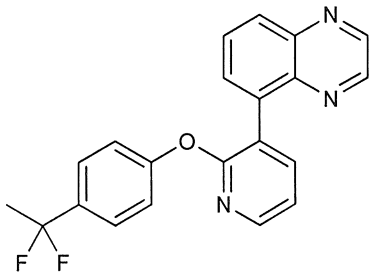
Bảng 38

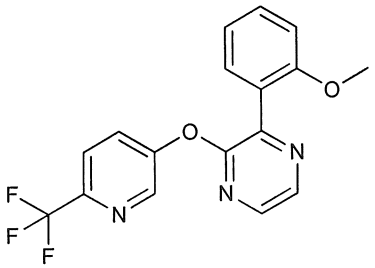
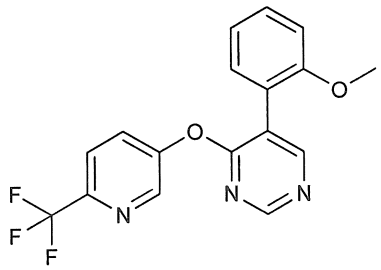
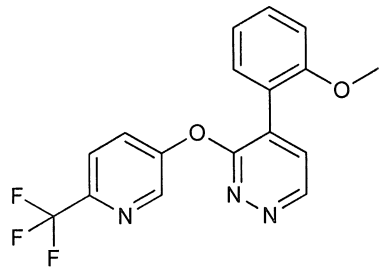
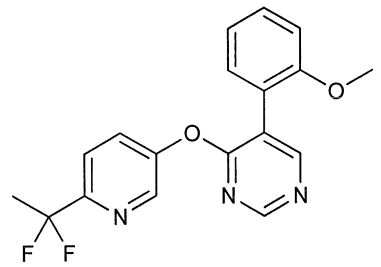
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 297		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, *J*=18,1 Hz), 3,80 (3H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,11-7,14 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,48-7,52 (2H, m), 7,72 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$.
I - 298		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, *J*=18,1 Hz), 3,89 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,4 Hz), 7,13-7,15 (2H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=2,0, 3,9 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=2,0, 4,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$.

I - 299		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, J=18,1 Hz), 2,31 (3H, s), 7,10-7,13 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,49-7,52 (2H, d, J=8,8 Hz), 7,64 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 327 $[M+H]^+$.
I - 300		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, J=18,1 Hz), 3,82 (3H, s), 7,11-7,18 (3H, m), 7,52 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,25 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,57 (1H, s).	ESI-MS m/z: 377, 379 $[M+H]^+$.
I - 301		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,93 (3H, t, J=18,1 Hz), 4,04 (3H, d, J=4,6 Hz), 7,12-7,17 (3H, m), 7,52 (2H, d, J=8,9 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,28 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=4,4 Hz).	ESI-MS m/z: 361 $[M+H]^+$.
I - 302		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,99 (3H, dt, J=1,1, 18,5 Hz), 3,79 (3H, s), 6,87-6,93 (3H, m), 7,19 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,51 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,43 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 361 $[M+H]^+$.
I - 303		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,98 (3H, dt, J=1,1, 18,6 Hz), 2,29 (3H, s), 6,87-6,90 (1H, m), 6,90-6,92 (1H, m), 7,20 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,22-7,24 (1H, m), 7,51 (1H, t, J=8,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,26 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 345 $[M+H]^+$.

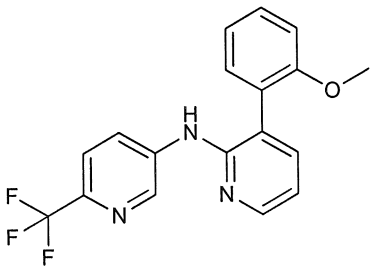
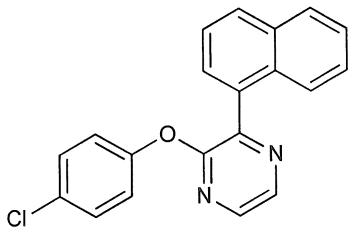
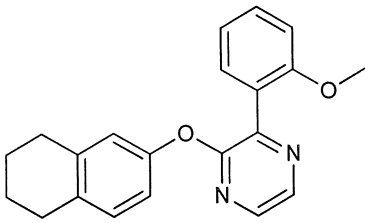
I - 304		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, J=18,1 Hz), 3,87 (3H, s), 6,92 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,13 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,19-7,23 (1H, m), 7,26-7,34 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,49 (1H, s), 8,54 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 361 $[M+H]^+$.

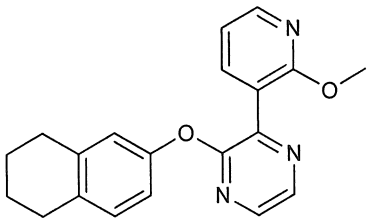
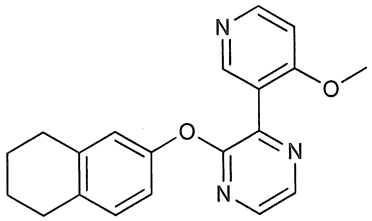
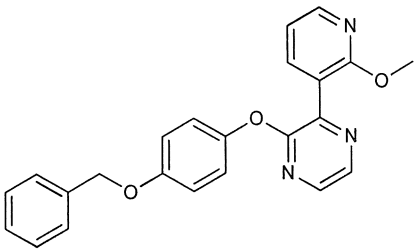
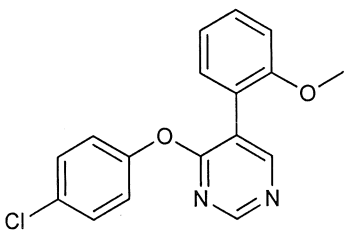
Bảng 39

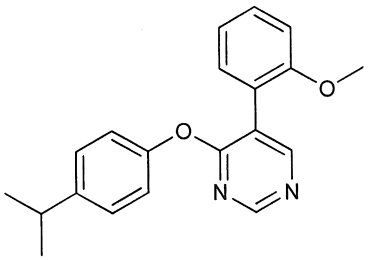
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 305		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,92 (3H, t, *J*=18,1 Hz), 2,33 (3H, s), 7,16 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,25 (1H, m), 7,23 (1H, td, *J*=0,6, 5,1 Hz), 7,27-7,34 (2H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,48 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$.
I - 306		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,31 (3H, s), 4,62 (2H, td, *J*=12,2, 46,6 Hz), 7,17-7,22 (2H, m), 7,17-7,19 (2H, m), 7,52-7,54 (2H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$.
I - 307		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,90 (3H, t, *J*=18,1 Hz), 6,61 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,92 (1H, dd, *J*=1,2, 6,9 Hz), 7,17-7,19 (2H, d, *J*=8,9 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,46-7,49 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=1,3, 8,9 Hz), 7,94 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,02 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,30 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 352 $[M+H]^+$.
I - 308		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,90 (3H, t, *J*=18,1 Hz), 7,12-7,15 (2H, m), 7,21 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,45-7,47 (2H, m), 7,85 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 7,87 (1H, d, *J*=1,3 Hz), 7,88 (1H, s), 8,16-8,20 (1H, m), 8,29 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,79 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 8,85 (1H, d, *J*=1,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 364 $[M+H]^+$.

I - 309		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 7,00 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 7,14 (1H, dt, *J*=0,9, 7,8 Hz), 7,48 (1H, ddd, *J*=1,8, 7,3, 7,8 Hz), 7,53 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,66 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,74 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 8,10 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,49 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,56 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z:* 348 $[M+H]^+$.
I - 310		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 7,03 (1H, d, *J*=8,3 Hz), 7,09 (1H, dd, *J*=1,0, 8,4 Hz), 7,36 (1H, dd, *J*=1,7, 7,5 Hz), 7,46 (1H, dt, *J*=0,9, 7,5 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=2,5, 8,5 Hz), 7,75 (1H, d, *J*=2,5 Hz), 8,56 (1H, d, *J*=2,6 Hz), 8,65 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 311		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3,78 (3H, s), 7,02 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,11 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,36 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,48 (1H, dt, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,54 (1H, d, *J*=4,6 Hz), 7,72-7,77 (2H, m), 8,57 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 9,05 (1H, d, *J*=4,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 312		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, t, *J*=18,9 Hz), 3,83 (3H, s), 7,03 (1H, dd, *J*=0,7, 8,4 Hz), 7,10 (1H, dt, *J*=1,0, 7,5 Hz), 7,37 (1H, dd, *J*=1,7, 7,5 Hz), 7,43-7,48 (1H, m), 7,60 (1H, dd, *J*=2,6, 8,6 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=0,6, 8,6 Hz), 8,48 (1H, dd, *J*=0,5, 2,6 Hz), 8,63 (1H, s), 8,73 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 344 $[M+H]^+$.

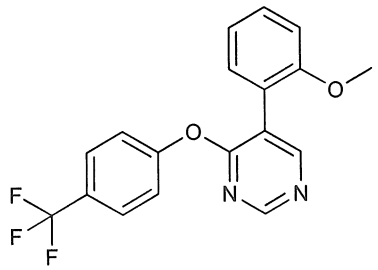
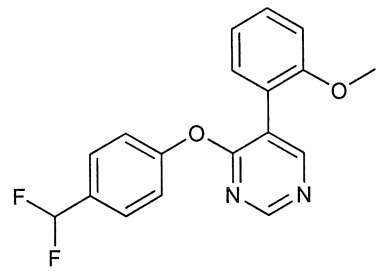
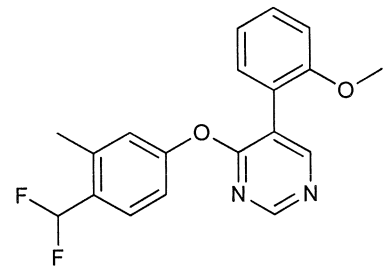
Bảng 40

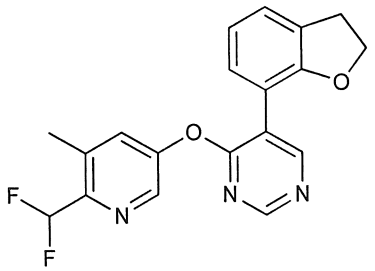
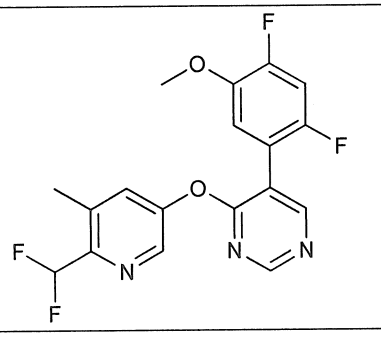
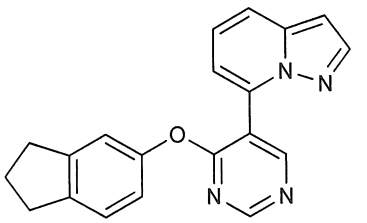
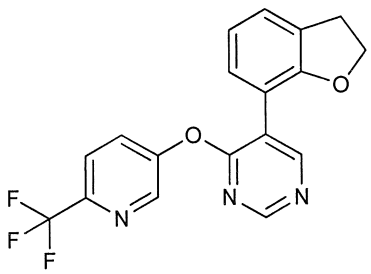
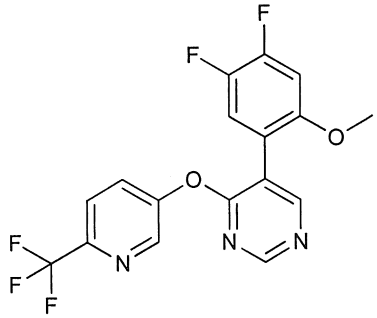
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 313		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 6,72 (1H, br s), 6,98 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,09 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,14 (1H, t, *J*=7,8 Hz), 7,28 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 7,42-7,62 (3H, m), 8,30 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,41-8,49 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 346 $[M+H]^+$.
I - 314		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,00-7,05 (2H, m), 7,27-7,37 (2H, m), 7,45-7,55 (2H, m), 7,60 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,71 (1H, d, *J*=6,9 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=0,8, 7,3 Hz), 7,93 (1H, dd, *J*=2,3, 6,9 Hz), 7,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 8,17 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,48 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 333, 335 $[M+H]^+$
I - 315		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,73-1,84 (4H, m), 2,69-2,81 (4H, m), 3,82 (3H, s), 6,79-6,87 (2H, m), 7,00 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,04-7,14 (2H, m), 7,43 (1H, dt, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,50 (1H, dd, *J*=1,8, 7,8 Hz), 8,07 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,32 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 333 $[M+H]^+$.

I - 316		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74-1,85 (4H, m), 2,71-2,81 (4H, m), 3,96 (3H, s), 6,82 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,85 (1H, dd, *J*=2,7, 8,2 Hz), 7,05 (1H, dd, *J*=5,0, 6,9 Hz), 7,09 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,83 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,27 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,32 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 334 $[M+H]^+$.
I - 317		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,74-1,86 (4H, m), 2,71-2,81 (4H, m), 3,88 (3H, s), 6,80 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,83 (1H, dd, *J*=2,7, 8,2 Hz), 6,92 (1H, d, *J*=5,5 Hz), 7,09 (1H, d, *J*=7,8 Hz), 8,12 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,35 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,58 (1H, d, *J*=6,0 Hz), 8,62 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 334 $[M+H]^+$.
I - 318		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,97 (3H, s), 5,06 (2H, s), 6,97-7,10 (5H, m), 7,31-7,47 (5H, m), 7,84 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,28 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,33 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 386 $[M+H]^+$.
I - 319		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 7,01-7,09 (4H, m), 7,33-7,46 (4H, m), 8,57 (1H, s), 8,72 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 313, 315 $[M+H]^+$.

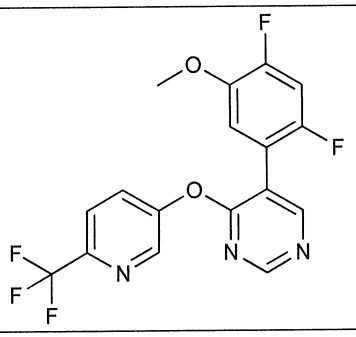
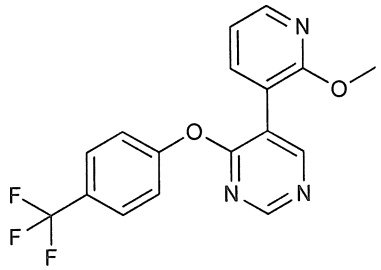
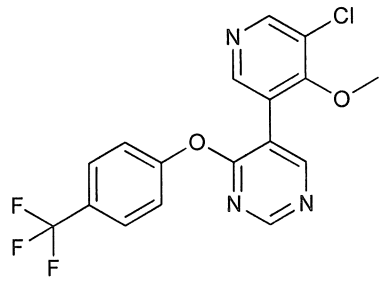
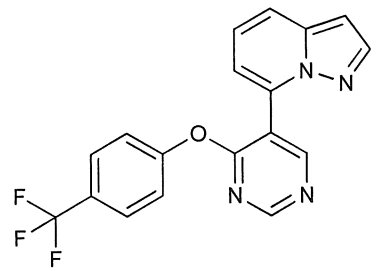
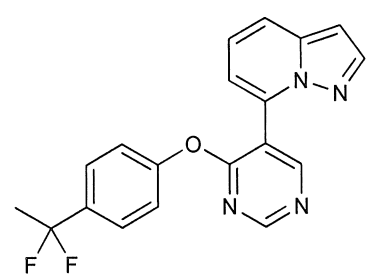
I - 320		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,94 (1H, sep, J=6,8 Hz), 3,82 (3H, s), 6,94-7,09 (4H, m), 7,25 (2H, d, J=8,2 Hz), 7,30-7,42 (2H, m), 8,55 (1H, s), 8,72 (1H, s).	ESI-MS m/z: 321 $[M+H]^+$.

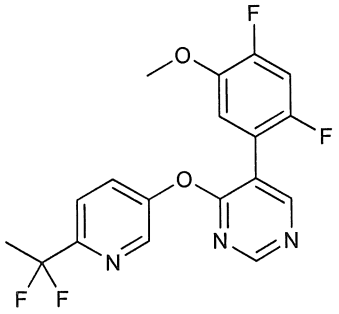
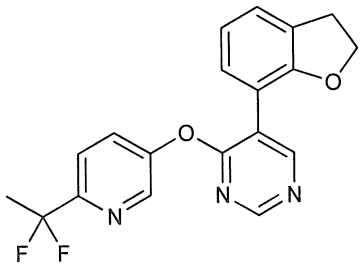
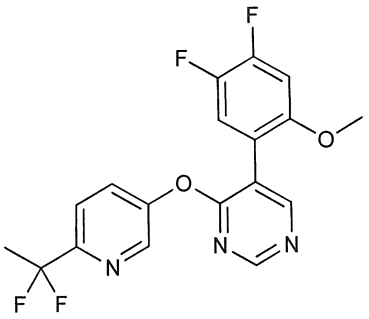
Bảng 41

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 321		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,81 (3H, s), 7,01 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,09 (1H, dt, J=1,0, 7,3 Hz), 7,25 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,44 (1H, dt, J=1,8, 7,3 Hz), 7,67 (2H, d, J=8,3 Hz), 8,61 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.
I - 322		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 6,66 (1H, t, J=56,5 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,09 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Hz), 7,21-7,23 (2H, m), 7,37 (1H, dd, J=1,7, 7,5 Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,55-7,57 (2H, m), 8,60 (1H, s), 8,73 (1H, s).	ESI-MS m/z: 329 $[M+H]^+$.
I - 323		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,44 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,75 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,99-7,05 (3H, m), 7,08 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,7, 7,5 Hz), 7,40-7,46 (1H, m), 7,55 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,59 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 343 $[M+H]^+$.

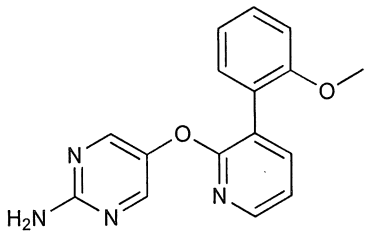
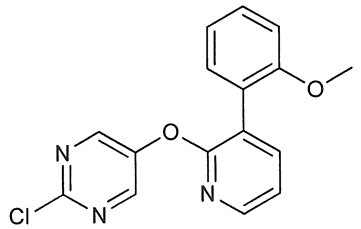
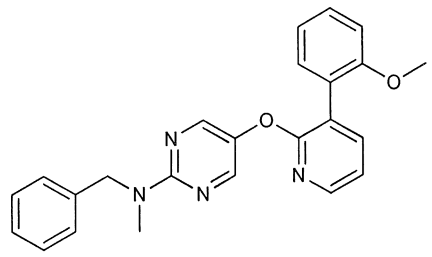
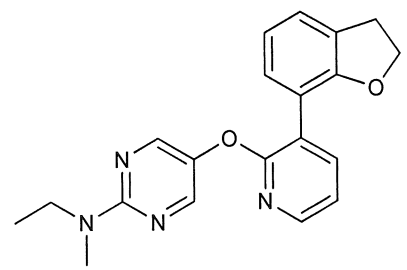
I - 324		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,55 (3H, s), 3,31 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,61 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,72 (1H, t, J=54,5 Hz), 6,98 (1H, t, J=7,5 Hz), 7,28-7,31 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,33 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,71 (1H, s), 8,77 (1H, s).	ESI-MS m/z: 356 $[M+H]^+$.
I - 325		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,56 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,72 (1H, t, J=54,5 Hz), 7,00-7,05 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,66 (1H, s), 8,77 (1H, s).	ESI-MS m/z: 380 $[M+H]^+$.
I - 326		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,09 (2H, quint, J=7,6 Hz), 2,85-2,94 (4H, m), 6,64 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,89-6,93 (1H, m), 6,96 (1H, dd, J=1,2, 6,9 Hz), 6,99-7,03 (1H, m), 7,19-7,24 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J=1,2, 9,0 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,87 (2H, br s).	ESI-MS m/z: 329 $[M+H]^+$.
I - 327		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,31 (2H, d, J=8,7 Hz), 4,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,99 (1H, t, J=7,4 Hz), 7,28-7,32 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=2,3, 8,6 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,61 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,71 (1H, s), 8,78 (1H, s).	ESI-MS m/z: 360 $[M+H]^+$.
I - 328		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,79 (3H, s), 6,86 (1H, dd, J=6,5, 12,0 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,6, 10,2 Hz), 7,68 (1H, dd, J=2,5, 8,6 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,6 Hz), 8,56 (1H, d, J=2,5 Hz), 8,62 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 384 $[M+H]^+$.

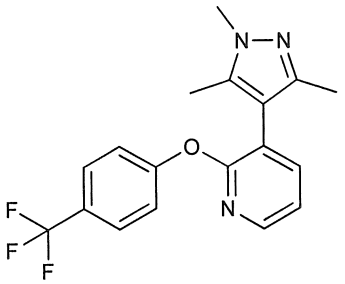
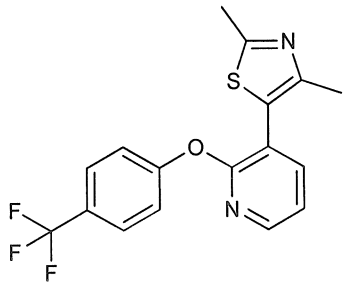
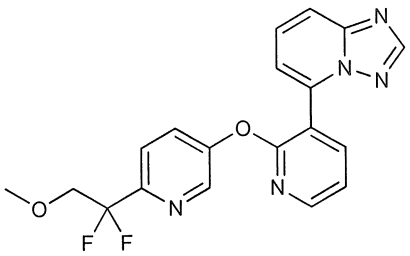
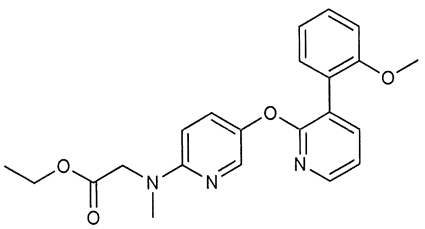
Bảng 42

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 329		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,94 (3H, s), 7,01-7,06 (2H, m), 7,72 (1H, dd, *J*=2,4, 8,5 Hz), 7,79 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 8,60 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,68 (1H, s), 8,78 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$.
I - 330		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,96 (3H, s), 7,04 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,25 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,68-7,71 (3H, m), 8,27 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz), 8,64 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 331		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,92 (3H, s), 7,23-7,28 (2H, m), 7,70-7,72 (2H, m), 8,48 (1H, s), 8,64 (2H, m), 8,81 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 382, 384 $[M+H]^+$.
I - 332		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,65 (1H, d, *J*=2,2 Hz), 6,95 (1H, dd, *J*=1,2, 6,8 Hz), 7,24 (1H, dd, *J*=6,8, 8,3 Hz), 7,30 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,66 (2H, d, *J*=8,3 Hz), 7,70 (1H, d, *J*=1,3 Hz), 7,96 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,87 (1H, s), 8,88 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 357 $[M+H]^+$.
I - 333		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:1,92 (3H, t, *J*=18,1 Hz), 6,65 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,96 (1H, dd, *J*=1,2, 6,8 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,24 (1H, d, *J*=8,9 Hz), 7,53-7,55 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,3, 8,9 Hz), 7,97 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,87 (1H, s), 8,88 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 353 $[M+H]^+$.

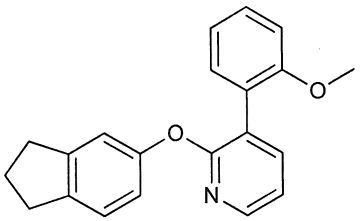
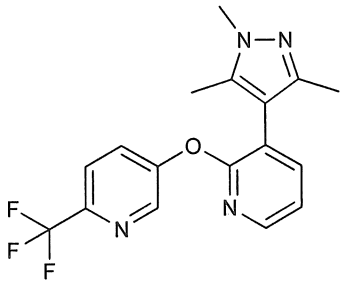
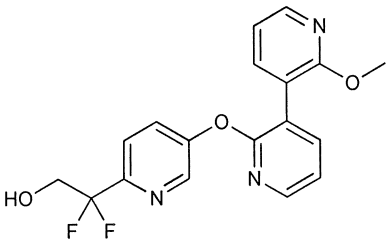
I - 334		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,94 (3H, s), 7,01-7,06 (2H,m), 7,64 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 8,51 (1H, dd, J=0,5, 2,6 Hz), 8,66 (1H, s), 8,77 (1H, s).	ESI-MS m/z: 380 $[M+H]^+$.
I - 335		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,31 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,61 (2H, t, J=8,8 Hz), 6,99 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,27-7,32 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 8,52 (1H, dd, J=0,6, 2,6 Hz), 8,71 (1H, s), 8,77 (1H, s).	ESI-MS m/z: 356 $[M+H]^+$.
I - 336		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,80 (3H, s), 6,85 (1H, dd, J=6,6, 11,9 Hz), 7,23 (1H, dd, J=8,7, 10,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,74 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 8,47 (1H, dd, J=0,6, 2,6 Hz), 8,60 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 380 $[M+H]^+$.

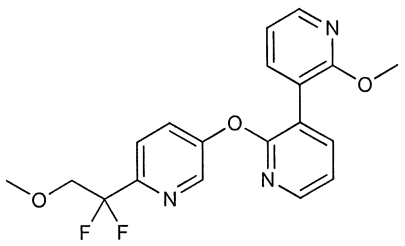
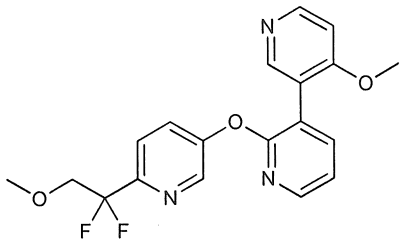
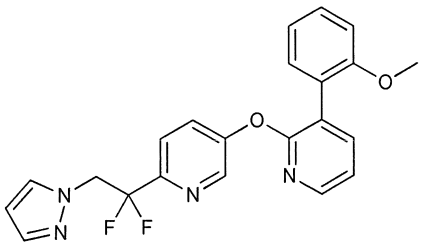
Bảng 43

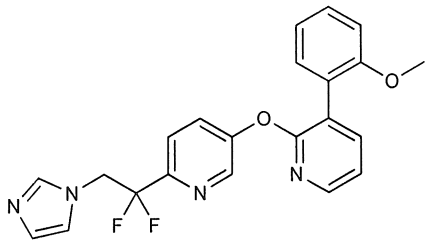
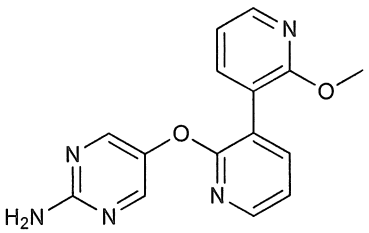
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 337		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,78 (3H, s), 6,58 (2H, s), 7,05 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,12 (1H, d, J=7,9 Hz), 7,17-7,20 (1H, m), 7,36 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,40 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,06 (2H, s), 8,08 (1H, dd, J=1,8, 4,5 Hz).	ESI-MS m/z: 295 $[M+H]^+$.
I - 338		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,75 (3H, s), 6,99 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,06-7,10 (1H, m), 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,40-7,45 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,50 (2H, s).	ESI-MS m/z: 314, 316 $[M+H]^+$.
I - 339		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,13 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,90 (2H, s), 7,00 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,04-7,09 (2H, m), 7,24-7,35 (6H, m), 7,40 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,3, 7,3 Hz), 8,11 (1H, d, J=3,5 Hz), 8,22 (2H, s).	ESI-MS m/z: 399 $[M+H]^+$.
I - 340		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, t, J=6,8 Hz), 3,14 (3H, s), 3,30 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,68 (2H, q, J=6,9 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,96 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,23-7,32 (2H, m), 7,79 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,09 (1H, d, J=4,6 Hz), 8,23 (2H, s).	ESI-MS m/z: 349 $[M+H]^+$.

I - 341		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,20 (3H, s), 2,21 (3H, s), 3,78 (3H, s), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,18 (2H, d, *J*=8,7 Hz), 7,59 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,82 (2H, d, *J*=8,7 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.
I - 342		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 2,70 (3H, s), 7,14 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,23 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 7,65 (2H, d, *J*=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 351 $[M+H]^+$.
I - 343		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,44 (3H, s), 4,07 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 7,22 (1H, dd, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,62-7,74 (3H, m), 7,86 (1H, dd, *J*=0,9, 8,7 Hz), 8,04 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,32 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,33 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$.
I - 344		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 3,10 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,18 (2H, q, J= 7,3 Hz), 4,32 (3H, s), 6,56 (1H, d, *J*= 9,2 Hz), 6,98-7,08 (3H, m), 7,30-7,40 (3H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,96 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,10 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 394 $[M+H]^+$.

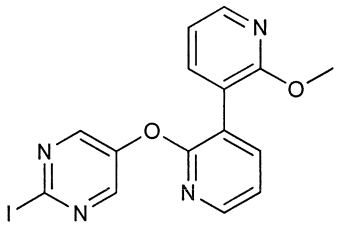
Bảng 44

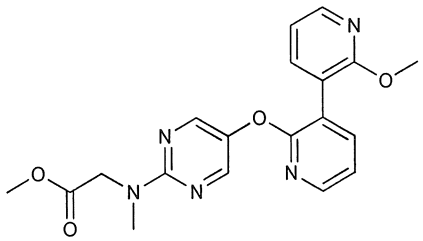
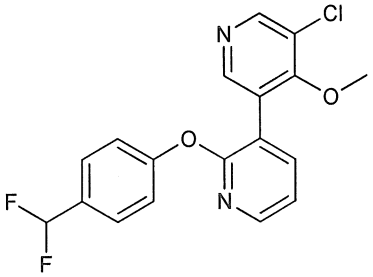
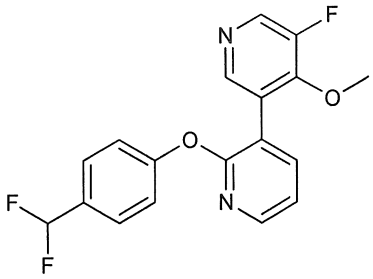
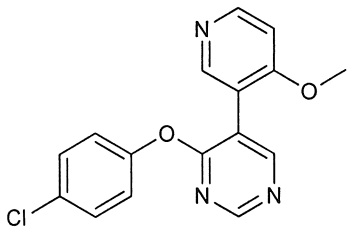
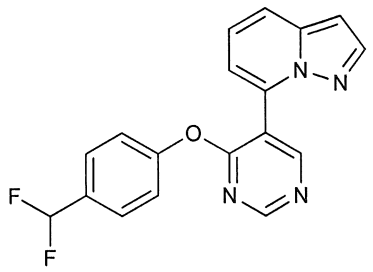
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 345		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,08 (2H, quin, J=7,3 Hz), 2,83-2,91 (4H, m), 3,80 (3H, s), 6,85 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 6,94-7,06 (4H, m), 7,18 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,32-7,39 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 318 $[M+H]^+$.
I - 346		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,21 (6H, s), 3,80 (3H, s), 7,18 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,58-7,66 (2H, m), 7,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 349 $[M+H]^+$.
I - 347		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,85 (1H, t, J=7,3 Hz), 3,87 (3H, s), 4,20 (2H, dt, J=7,3, 12,8 Hz), 7,01 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J=2,3, 7,4 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,41 (1H, d J=2,8 Hz).	ESI-MS m/z: 360 $[M+H]^+$.

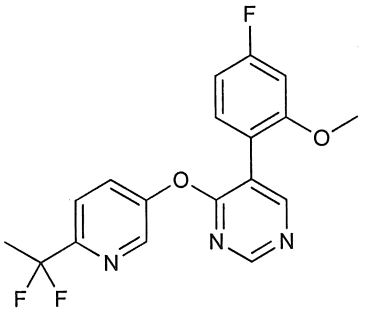
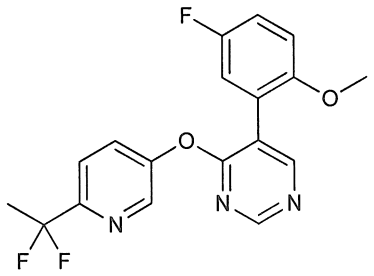
I - 348		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,07 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 7,01 (1H, dd, *J*=5,1, 6,9 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=5,1, 7,3 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=2,3, 8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,70 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,76 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,8, 5,1 Hz), 8,47 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$.
I - 349		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,08 (2H, t, *J*=13,3 Hz), 6,90 (1H, d, *J*=6,0 Hz), 7,20 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,56 (1H, dd, *J*=2,7, 8,7 Hz), 7,70 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=2,7, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,42-8,48 (2H, m), 8,53 (1H, d, *J*=5,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 374 $[M+H]^+$.
I - 350		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,70 (3H, s), 5,00 (2H, t, *J*=13,7 Hz), 6,24 (1H, t, *J*=2,3 Hz), 6,96 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,00 (1H, dt, *J*=0,9, 7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,8, 8,3 Hz), 7,44 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,49-7,53 (2H, m), 7,56 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,48 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 409 $[M+H]^+$.

I - 351		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,68 (3H, s), 4,79 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,90 (1H, s), 6,95-7,01 (2H, m), 7,06 (1H, dt, J=0,9, 7,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,31 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, dt, J=1,8, 8,3 Hz), 7,45 (1H, s), 7,52 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,56 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,48 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 409 $[M+H]^+$.
I - 352		^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 3,88 (3H, s), 6,61 (2H, s), 7,10-7,13 (1H, m), 7,20-7,23 (1H, m), 7,84 (2H, dt, J=1,8, 7,8 Hz), 8,09 (2H, s), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,23 (1H, dd, J=2,2, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 296 $[M+H]^+$.

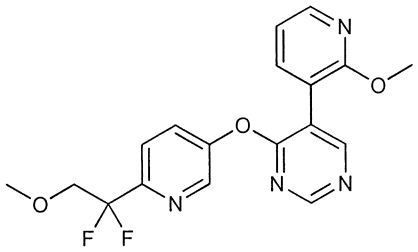
Bảng 45

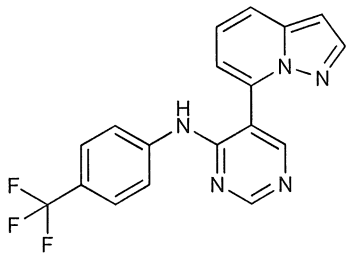
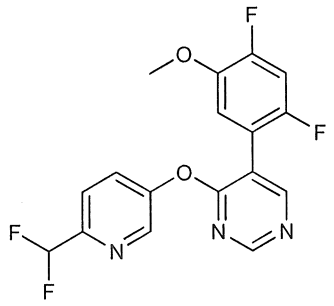
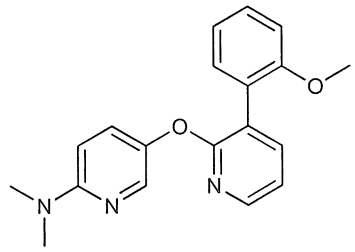
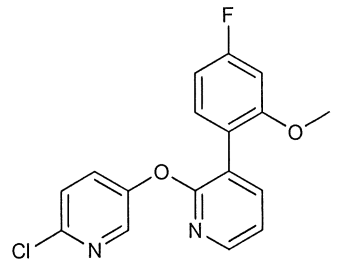
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 353		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,89 (3H, s), 7,03 (1H, dd, J=5,0, 6,9 Hz), 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,76 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,25 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,39 (2H, s).	ESI-MS m/z: 407 $[M+H]^+$

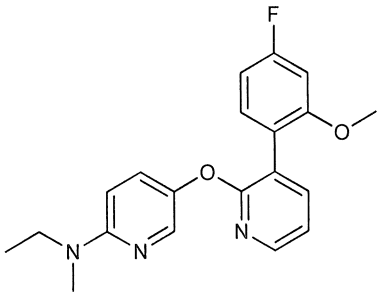
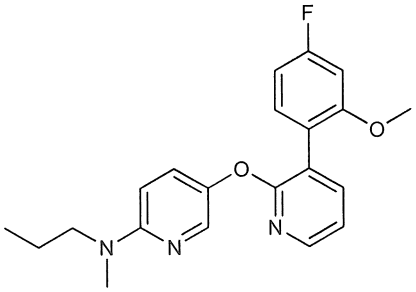
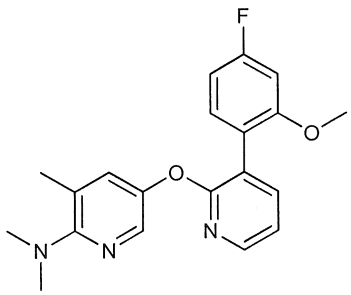
I - 354		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,26 (3H, s), 3,74 (3H, s), 3,96 (3H, s), 4,38 (2H, s), 7,01 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,09 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,65-7,70 (2H, m), 8,11 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,21 (2H, s), 8,23 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 382 $[M+H]^+$.
I - 355		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 6,65 (1H, t, *J*=56,6 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,52-7,54 (2H, m), 7,74 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,57 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 363, 365 $[M+H]^+$.
I - 356		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,05 (3H, d, *J*=4,6 Hz), 6,65 (1H, t, *J*=56,8 Hz), 7,14-7,19 (3H, m), 7,52-7,54 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 8,22 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,29 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J*=4,4 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 357		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,96 (3H, s), 6,95 (1H, d, *J*=5,9 Hz), 7,06 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 7,39 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 8,49 (1H, s), 8,56-8,59 (2H, m), 8,76 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 314, 316 $[M+H]^+$.
I - 358		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,65 (1H, s), 6,65 (1H, t, *J*=58,1 Hz), 6,96 (1H, dd, *J*=1,2, 6,8 Hz), 7,21-7,29 (3H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,3, 8,9 Hz), 7,97 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,86 (1H, s), 8,87 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 339 $[M+H]^+$.

I - 359		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,5 Hz), 3,82 (3H, s), 6,76 (1H, dd, J=2,4, 10,7 Hz), 6,81 (1H, dt, J=2,4, 8,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J=6,5, 8,4 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 8,47 (1H, dd, J=0,6, 2,6 Hz), 8,60 (1H, s), 8,73 (1H, s).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 360		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,80 (3H, s), 6,96 (1H, dd, J=4,3, 9,0 Hz), 7,10-7,17 (2H, m), 7,61 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,73 (1H, dd, J=0,6, 8,6 Hz), 8,47 (1H, dd, J=0,6, 2,6 Hz), 8,63 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.

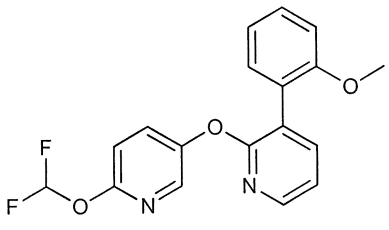
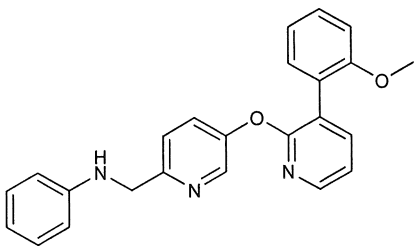
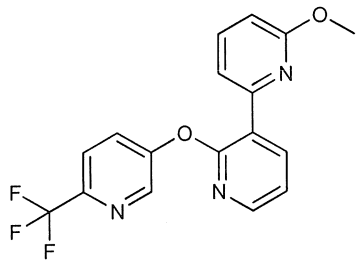
Bảng 46

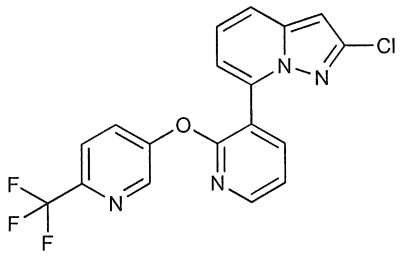
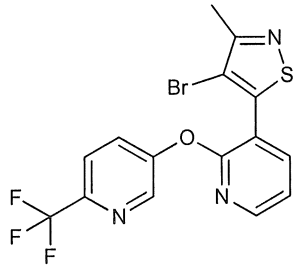
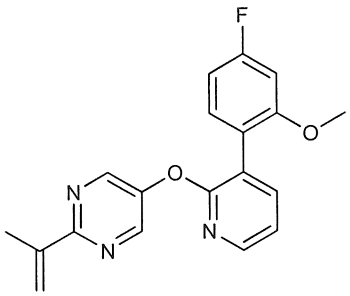
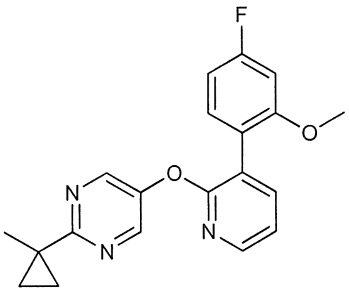
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 361		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,46 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=13,2 Hz), 7,04-7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,77 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,28 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,51 (1H, dd, J=2,3 Hz), 8,66 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 375 $[M+H]^+$.

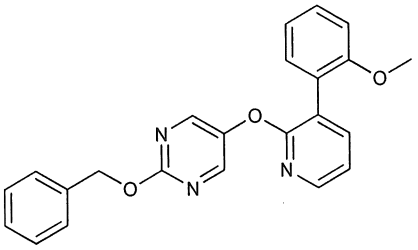
I - 362		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,78 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 6,96 (1H, dd, *J*=1,2, 6,9 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=7,0, 8,9 Hz), 7,55 (4H, s), 7,76 (1H, dd, *J*=1,2, 8,9 Hz), 8,15 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,22 (1H, br s), 8,59 (1H, s), 8,89 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 356 $[M+H]^+$.
I - 363		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,94 (3H, s), 6,68 (1H, t, *J*=55,5 Hz), 7,00-7,07 (2H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=2,4, 8,6 Hz), 7,74 (1H, d, *J*=8,5 Hz), 8,53 (1H, d, *J*=2,4 Hz), 8,67 (1H, s), 8,77 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 366 $[M+H]^+$.
I - 365		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,07 (6H, s), 3,83 (3H, s), 6,53 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 6,99-7,08 (3H, m), 7,26-7,40 (3H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=1,4, 7,3 Hz), 8,01 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz).	ESI-MS *m/z*: 322 $[M+H]^+$.
I - 366		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 6,71 (1H, dd, *J*=2,3, 10,5 Hz), 6,77 (1H, dt, *J*=2,3, 10,3 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,25-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,45 (1H, dd, *J*=2,7, 8,2 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,20 (1H, d, *J*=3,2 Hz).	ESI-MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$.

I - 367		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, t, *J*=7,9 Hz), 3,02 (3H, s), 3,56 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 3,81 (3H, s), 6,70-6,78 (2H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,98 (1H, d, *J*=3,2 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$.
I - 368		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 1,61 (2H, sext., *J*=7,8 Hz), 3,03 (3H, s), 3,43 (2H, t, *J*=7,8 Hz), 3,81 (1H, s), 6,48 (1H, d, *J*=9,2 Hz), 6,70-6,78 (2H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=1,8, 7,4 Hz), 7,97 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 368 $[M+H]^+$.
I - 369		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,89 (3H, s), 2,81 (6H, s), 3,78 (3H, s), 6,68-6,78 (2H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,26-7,30 (1H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,95 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 354 $[M+H]^+$.

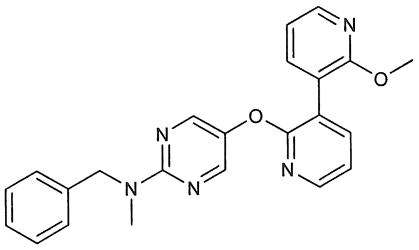
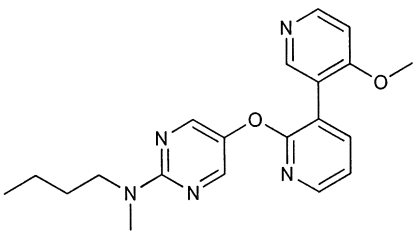
Bảng 47

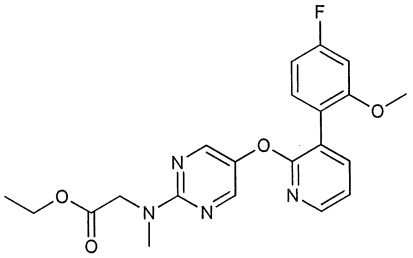
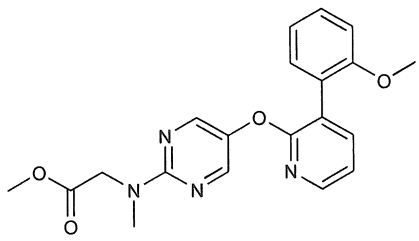
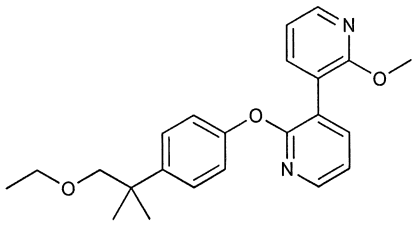
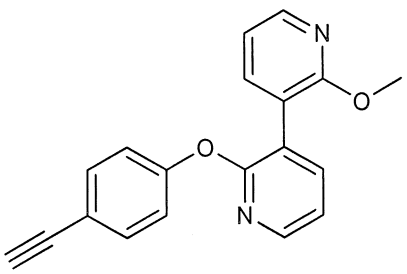
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 370		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,78 (3H, s), 6,91 (1H, dd, *J*=0,5, 8,8 Hz), 6,99 (1H, dd, *J*=0,8, 8,3 Hz), 7,07 (1H, dt, *J*=1,0, 7,5 Hz), 7,12 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,33 (1H, dd, *J*=1,7, 7,5 Hz), 7,39 (1H, dt, *J*=1,9, 7,6 Hz), 7,40 (1H, t, *J*=73,2 Hz), 7,52 (1H, dd, *J*=2,9, 8,8 Hz), 7,70 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,00 (1H, d, *J*=2,8 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 345 $[M+H]^+$.
I - 371		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,76 (3H, s), 4,45 (2H, s), 4,75 (1H, br s), 6,68 (2H, d, *J*=8,2 Hz), 6,72 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 6,98 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,06 (1H, t, *J*=7,3 Hz), 7,12 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,18 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 7,31-7,44(4H, m), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,40 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 384 $[M+H]^+$.
I - 374		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,00 (3H, s), 6,74-6,80 (1H, m), 7,26 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,64-7,70 (3H, m), 7,74 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 8,26 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,52 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,62 (1H, d, *J*=2,4 Hz).	ESI-MS *m/z*: 348 $[M+H]^+$.

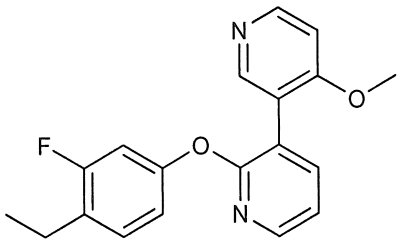
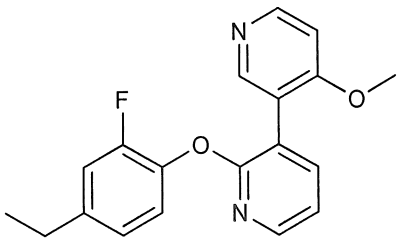
I - 375		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,96 (1H, d, *J*=6,4 Hz), 7,26-7,34 (2H, m), 7,63-7,68 (3H, m), 7,85 (1H, s), 7,97-7,99 (1H, m), 8,29-8,32 (1H, m), 8,54 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 391, 393 $[M+H]^+$.
I - 377		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,60 (3H, s), 7,25 (1H, dd, *J*=4,9, 7,5 Hz), 7,70-7,77 (2H, m), 8,05 (1H, dd, *J*=1,9, 7,5 Hz), 8,23 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,63 (1H, d, *J*=2,2 Hz).	ESI-MS *m/z*: 416, 418 $[M+H]^+$.
I - 378		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,26 (3H, s), 3,37 (3H, s), 5,49-5,51 (1H, m), 6,35 (1H, br s), 6,72 (1H, dd, *J*=2,3, 10,0 Hz), 6,78 (1H, ddd, *J*=2,7, 8,2, 8,2 Hz), 7,16 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,26-7,31 (1H, m), 7,69 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,55 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 338 $[M+H]^+$.
I - 379		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,88-0,92 (2H, m), 1,24-1,28 (1H, m), 1,35-1,37 (2H, m), 3,77 (3H, s), 6,72 (1H, dd, *J*=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, ddd, *J*=2,3, 8,2, 8,2 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=4,6, 7,3 Hz), 7,26-7,30 (1H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, *J*=1,8, 4,6 Hz), 8,43 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 352 $[M+H]^+$.

I - 380		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,79 (3H, s), 5,43 (2H, s), 7,01 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,08 (1H, dt, J=0,9, 7,3), 7,13 (1H, m), 7,29-7,43 (5H, m), 7,49 (2H, d, J=6,9 Hz), 7,70 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,38 (2H, s).	ESI-MS m/z: 386 $[M+H]^+$.

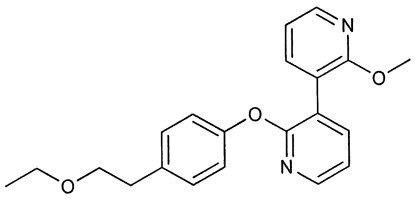
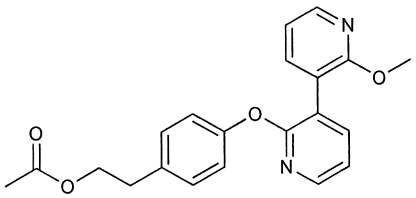
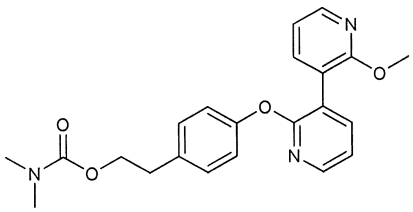
Bảng 48

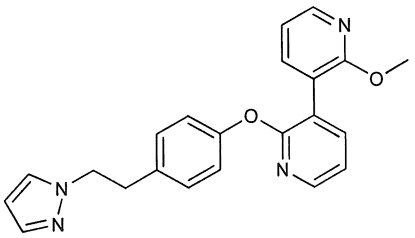
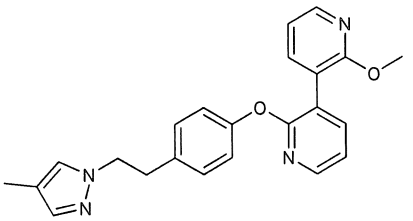
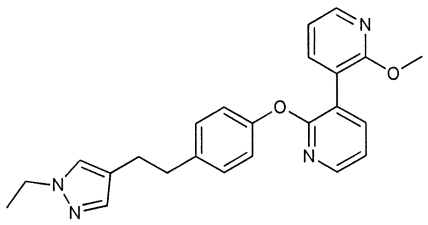
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 381		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,14 (3H, s), 3,97 (3H, s), 4,91 (2H, s), 7,01 (1H, dd, J=5,0, 6,9 Hz), 7,09 (1H, dd, J=5,0, 6,9 Hz), 7,23-7,34 (5H, m), 7,66-7,70 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,22 (2H, s), 8,23 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 400 $[M+H]^+$.
I - 384		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,31-1,40 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,60 (2H, J= 7,3 Hz), 3,89 (3H, s), 6,92 (1H, d, J=5,9 Hz), 7,10 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,14-8,17 (3H, m), 8,46 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=5,5 Hz).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.

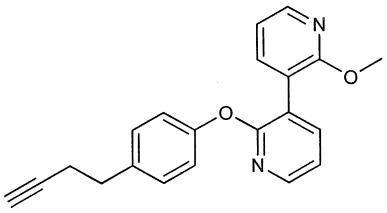
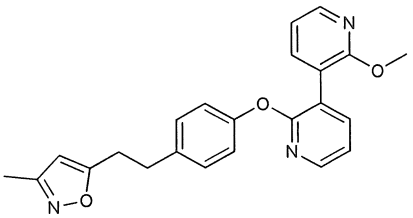
I - 386		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,26 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 3,25 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,20 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 4,36 (2H, s), 6,70-6,79 (2H, m), 7,06 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, *J*=6,4, 8,2 Hz), 7,62 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 413 $[M+H]^+$.
I - 387		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,25 (3H, s), 3,73 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,38 (2H, s), 7,00 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,32-7,34 (1H, m), 7,37-7,42 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,08-8,10 (1H, m), 8,20 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 381 $[M+H]^+$.
I - 388		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,14 (3H, t., *J*=6,8 Hz), 1,32 (6H, s), 3,39 (2H, s), 3,44 (2H, q, *J*=6,8 Hz), 3,93 (3H, s), 6,95-7,09 (4H, m), 7,36-7,40 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17-8,20 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 379 $[M+H]^+$.
I - 390		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,03 (1H, s), 3,88 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,03-7,06 (2H, m), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,47-7,52 (2H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,18-8,22 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 303 $[M+H]^+$.

I - 392		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,64 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,88 (3H, s), 6,91 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 6,95-7,09 (4H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,50 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 325 $[M+H]^+$.
I - 394		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,22 (3H, t, *J*=7,6 Hz), 2,64 (2H, q, *J*=7,6 Hz), 3,83 (3H, s), 6,77-6,82 (1H, m), 6,80 (1H, s), 6,89 (1H, d, *J*=5,8 Hz), 7,12 (1H, dd, *J*=4,9, 7,3 Hz), 7,17 (1H, t, *J*=8,5 Hz), 7,69 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,52 (1H, d, *J*=5,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 325 $[M+H]^+$.

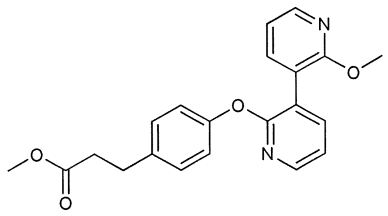
Bảng 49

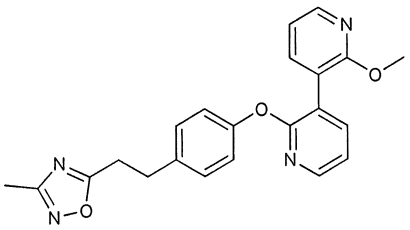
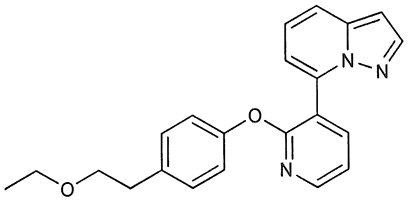
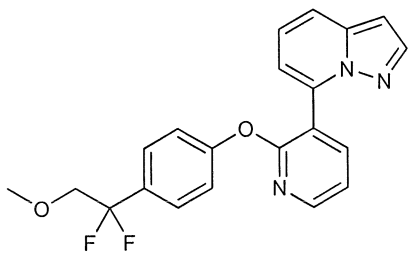
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 396		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,21 (3H, t., J=6,8 Hz), 2,88 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,51 (2H, q, J=6,8 Hz), 3,63 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,93 (3H, s), 6,99 (1H, dd, J=5,0. 7,3 Hz), 6,99-7,04 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 351 $[M+H]^+$.
I - 397		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, s), 2,93 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,92 (3H, s), 4,28 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J=5,0. 7,3 Hz), 7,02-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,24 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 398		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,86-2,95 (8H, m), 3,92 (3H, s), 4,27 (2H, t, J= 7,3 Hz), 6,98 (1H, dd, J=5,0. 7,3 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,21-7,24 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 394 $[M+H]^+$.

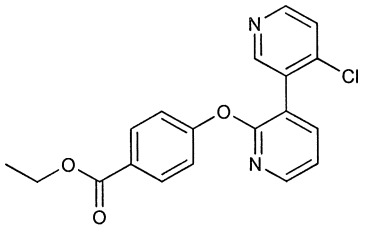
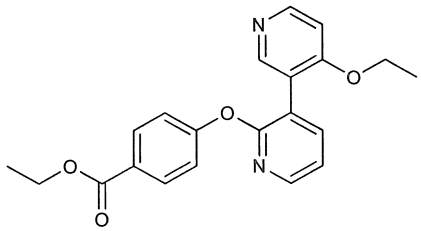
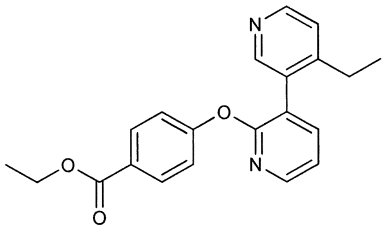
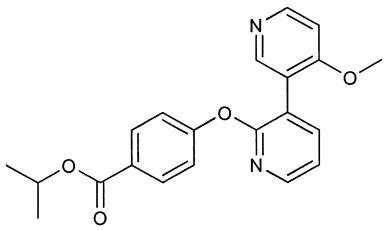
I - 400		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,15 (2H, t., J=7,3 Hz), 3,91 (3H, s), 4,34 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,18 (1H, dd, J=1,8, 1,8 Hz), 6,96-7,02 (3H, m), 7,06-7,10 (3H, m), 7,21 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,53 (1H, d, J=1,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 373 $[M+H]^+$.
I - 401		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,03 (3H, s), 3,12 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,92 (3H, s), 4,26 (2H, t, J=7,3 Hz), 6,97-7,03 (4H, m), 7,06-7,12 (3H, m), 7,32 (1H, s), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 387 $[M+H]^+$.
I - 404		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,45 (3H, t, J=7,3 Hz), 2,74-2,79 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,94 (3H, s), 4,11 (2H, q, J=7,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 6,99-7,04 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,11 (1H, s), 7,15-7,19 (2H, m), 7,33 (1H, s), 7,68 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 401 $[M+H]^+$

I - 407		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,98 (1H, t, *J*=2,7 Hz), 2,46-2,51 (2H, dt, *J*= 2,7, 7,3 Hz), 2,84 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,93 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,25 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 331 $[M+H]^+$.
I - 408		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,25 (3H, s), 2,97-3,04 (4H, m), 3,92 (3H, s), 5,78 (1H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 388 $[M+H]^+$.

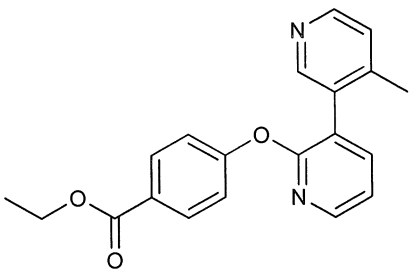
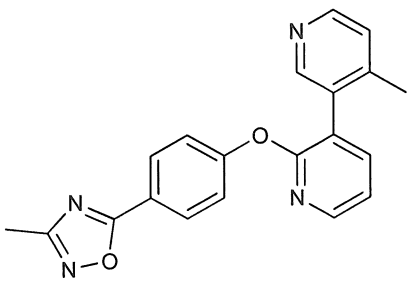
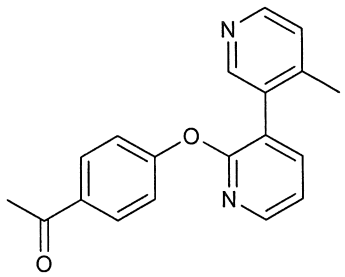
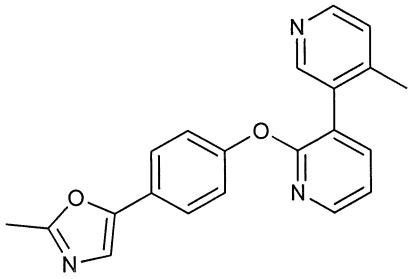
Bảng 50

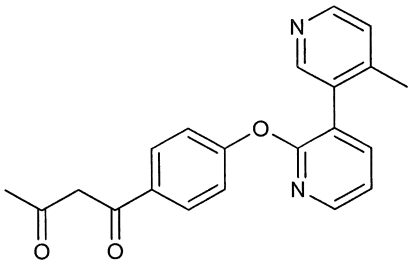
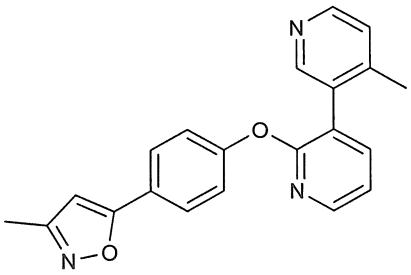
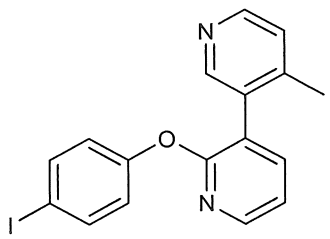
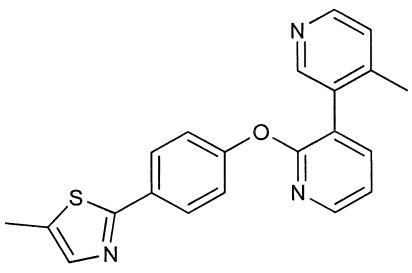
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 409		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,65 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 2,94 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 3,68 (3H, s), 3,92 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,00-7,04 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,18-7,23 (2H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 365 $[M+H]^+$.

I - 411		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,38 (3H, s), 3,11-3,19 (4H, s), 3,92 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,02-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,19-7,23 (2H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$.
I - 412		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (3H, t, *J*=7,3 Hz), 2,86 (2H, t., *J*=7,3 Hz), 3,50 (2H, q, *J*=7,3 Hz), 3,61 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 6,61 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,93 (1H, dd, *J*=1,4, 6,9 Hz), 7,04-7,08 (2H, m), 7,15 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,18-7,22 (3H, m), 7,60 (1H, dd, *J*=1,4, 8,3 Hz), 7,96 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,00 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,28 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$.
I - 413		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,43 (3H, s), 3,78 (2H, t, *J*=13,2 Hz), 6,61 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,91 (1H, dd, *J*=1,2, 6,9 Hz), 7,18-7,22 (4H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,61 (1H, dd, *J*=1,3, 8,9 Hz), 7,94 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,02 (1H, dd, *J*=2,0, 7,4 Hz), 8,30 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 382 $[M+H]^+$.

I - 414		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t., J=7,1 Hz), 4,35 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,14-7,20 (3H, m), 7,45-7,46 (1H, m), 7,71 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,05-8,09 (2H, m), 8,26 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,53 (1H, d, J=5,4 Hz), 8,61 (1H, s).	ESI-MS m/z: 355, 357 $[M+H]^+$.
I - 415		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,27 (3H, t., J=7,0 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,08 (2H, q, J=7,0 Hz), 4,36 (2H, q, J=7,1 Hz), 6,86 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,12-7,18 (3H, m), 7,73 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,03-8,07 (2H, m), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,43 (1H, s), 8,49 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 416		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,16 (3H, t, J=7,6 Hz), 1,38 (3H, t, J=7,1 Hz), 2,59-2,64 (2H, m), 4,36 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,08-7,12 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,26-7,29 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,03-8,07 (2H, m), 8,24 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,44 (1H, s), 8,55 (1H, d, J=5,1 Hz).	ESI-MS m/z: 349 $[M+H]^+$
I - 418		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,35 (6H, d, J=6,2 Hz), 3,78 (3H, s), 5,24 (1H, quint, J=6,2 Hz), 6,89 (1H, d, J=5,7 Hz), 7,10-7,13 (2H, m), 7,17 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,03-8,06 (2H, m), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,52-8,55 (1H, m).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.

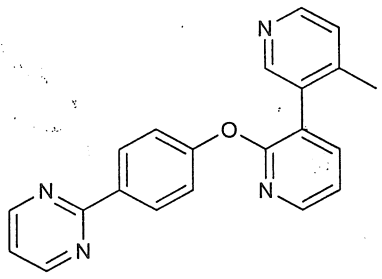
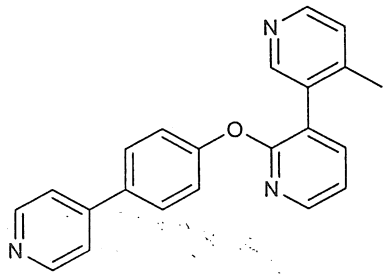
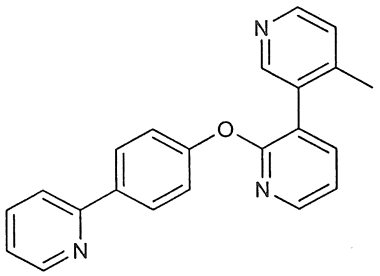
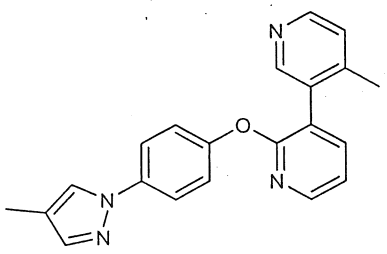
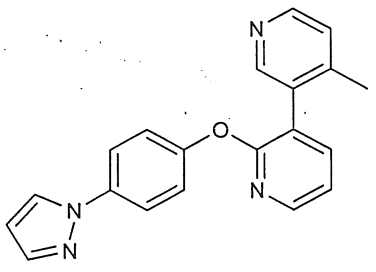
Bảng 51

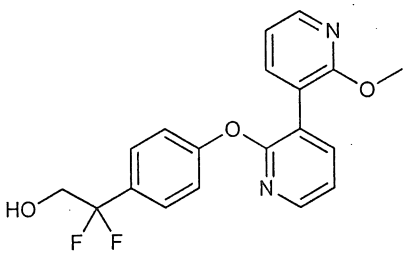
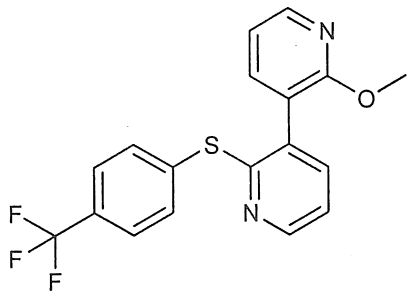
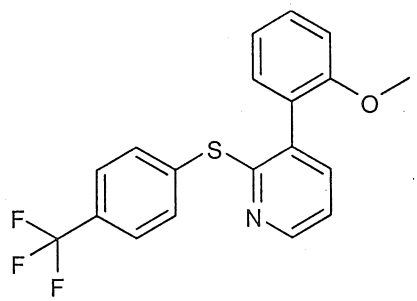
hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 419		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,38 (3H, t, J=7,1 Hz), 1,61 (3H, s), 2,31 (H, t, J=6,0 Hz), 4,36 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,09-7,13 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,04-8,07 (2H, m), 8,24 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=5,1 Hz).	ESI-MS m/z: 335 $[M+H]^+$.
I - 421		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, s), 2,39 (3H, s), 7,12-7,17 (3H, m), 7,61 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 7,92-7,98 (2H, m), 8,03-8,07 (2H, m), 8,19 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,41-8,50 (1H, m).	ESI-MS m/z: 345 $[M+H]^+$
I - 422		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, s), 2,61 (3H, s), 7,15-7,18 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,25 (1H, d, J=5,1 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 7,99-8,02 (2H, m), 8,27 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,48 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,1 Hz).	ESI-MS m/z: 305 $[M+H]^+$.
I - 423		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,35 (3H, s), 2,54 (3H, s), 7,12-7,19 (4H, m), 7,25 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,61-7,64 (2H, m), 7,66 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,26 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.

I - 424		^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 2,19 (3H, s), 2,31 (3H, s), 6,13 (1H, s), 7,12-7,16 (2H, m), 7,19 (1H, dd, *J*=4,9, 7,4 Hz), 7,22-7,23 (1H, m), 7,66 (1H, dd, *J*=1,9, 7,4 Hz), 7,88-7,92 (2H, m), 8,25 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 347 $[M+H]^+$.
I - 425		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,35 (3H, s), 2,37 (3H, s), 6,33 (1H, s), 7,16-7,21 (3H, m), 7,25 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,68 (1H, dd, *J*=1,9, 7,3 Hz), 7,76-7,80 (2H, m), 8,26 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,50 (1H, s), 8,53 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 344 $[M+H]^+$.
I - 426		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,30 (3H, s), 6,83-6,87 (2H, m), 7,14 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,63 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 7,64-7,68 (2H, m), 8,21 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 389 $[M+H]^+$.
I - 428		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, s), 2,50 (3H, d, *J*=1,2 Hz), 7,12-7,17 (3H, m), 7,23 (1H, d, *J*=5,1 Hz), 7,47 (1H, m), 7,64 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 7,87-7,91 (2H, m), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,50 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$.

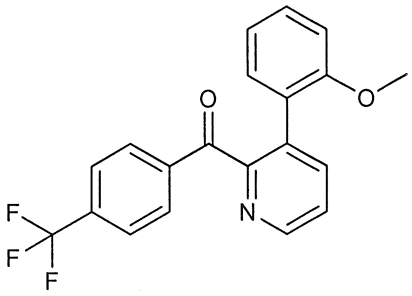
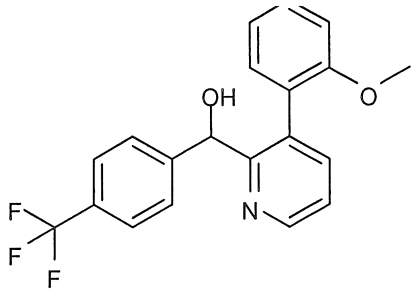
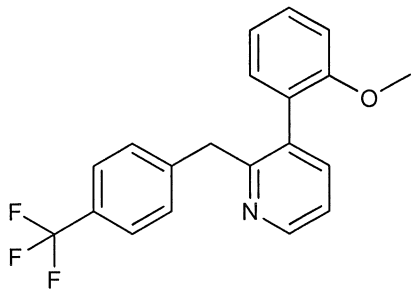
Bảng 52

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS

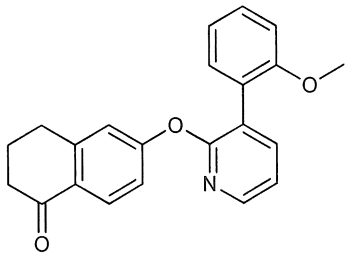
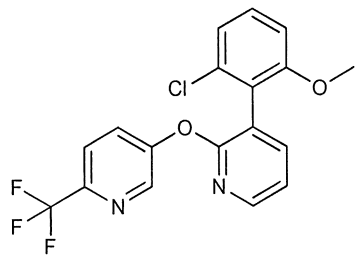
I - 429		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, s), 7,15-7,20 (4H, m), 7,23 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 8,25 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,45-8,51 (4H, m), 8,78 (1H, s), 8,79 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 341 $[M+H]^+$.
I - 430		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, s), 7,12-7,22 (3H, m), 7,24 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,63-7,67 (3H, m), 8,26 (1H, dd, *J*=2,0, 5,0 Hz), 8,49 (1H, s), 8,51 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 8,64-8,65 (2H, m).	ESI-MS *m/z*: 340 $[M+H]^+$.
I - 431		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,27 (3H, s), 7,06-7,15 (4H, m), 7,16 (1H, d, *J*=4,9 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 7,61-7,69 (2H, m), 7,92-7,96 (2H, m), 8,18 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,42 (1H, s), 8,43 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 8,59-8,61 (1H, m).	ESI-MS *m/z*: 340 $[M+H]^+$.
I - 432		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,08 (3H, s), 2,26 (3H, s), 7,06-7,09 (3H, m), 7,17 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,44 (1H, s), 7,55-7,58 (4H, m), 8,16 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 343 $[M+H]^+$.
I - 433		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,27 (3H, s), 6,39 (1H, dd, *J*=1,8, 2,4 Hz), 7,06-7,12 (3H, m), 7,17 (1H, d, *J*=5,0 Hz), 7,57 (1H, dd, *J*=2,0, 7,3 Hz), 7,60-7,64 (3H, m), 7,81 (1H, dd, *J*=0,5, 2,5 Hz), 8,16 (1H, dd, *J*=1,9, 4,9 Hz), 8,41 (1H, s), 8,44 (1H, d, *J*=5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 329 $[M+H]^+$.

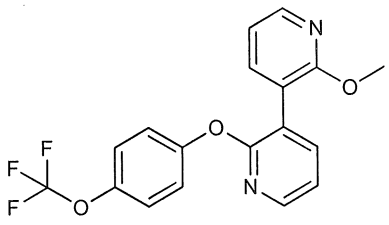
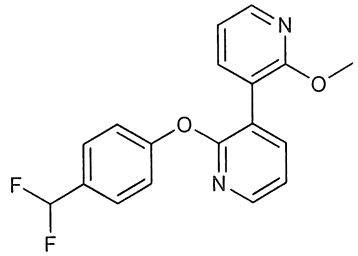
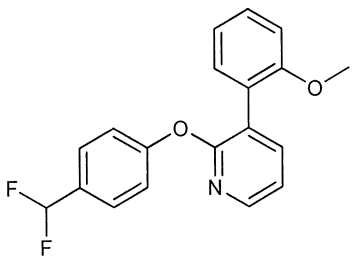
I - 434		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,38 (1H, t, *J*=6,9 Hz), 3,83 (2H, dt, *J*=6,9, 13,7 Hz), 3,88 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,12-7,15 (3H, m), 7,48-7,50 (2H, m), 7,65 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 359 $[M+H]^+$.
I - 435		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,91 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0, 7,2 Hz), 7,22 (1H, dd, *J*=4,8, 7,6 Hz), 7,45-7,56 (6H, m), 8,24 (1H, dd, *J*=1,9, 5,0 Hz), 8,45 (1H, dd, *J*=1,8, 4,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 363 $[M+H]^+$.
I - 436		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 7,00 (1H, dd, *J*=0,7, 8,3 Hz), 7,08 (1H, dt, *J*=1,0, 7,5 Hz), 7,23 (1H, dd, *J*=4,8, 7,6 Hz), 7,26-7,30 (1H, m), 7,42-7,46 (1H, m), 7,49-7,51 (2H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,58 (1H, dd, *J*=1,9, 7,6 Hz), 8,46 (1H, dd, *J*=1,8, 4,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 362 $[M+H]^+$.

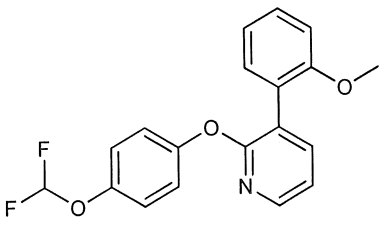
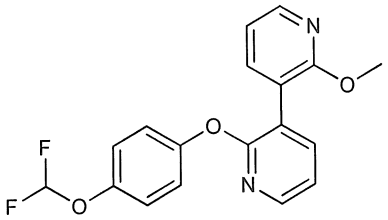
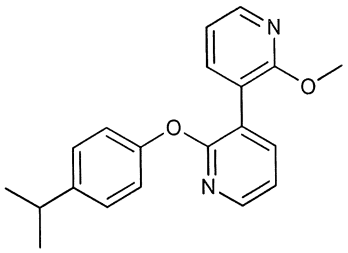
Bảng 53

hợp chất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 437		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,25 (3H, s), 6,79 (1H, d, *J*=8,0 Hz), 7,08 (1H, dt, *J*=0,8, 7,5 Hz), 7,31-7,36 (2H, m), 7,53 (1H, dd, *J*=4,8, 7,8 Hz), 7,71-7,73 (2H, m), 7,83 (1H, dd, *J*=1,5, 7,8 Hz), 8,05-8,07 (2H, m), 8,61 (1H, dd, *J*=1,5, 4,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 358 $[M+H]^+$.
I - 438		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,12 (1,5H, s), 3,84 (1,5H, s), 5,69-5,73 (1H, m), 5,92-6,02 (1H, m), 6,47-6,48, (0,5H, m), 6,63-6,65 (0,5H, m), 6,78-6,85 (2,5H, m), 7,00-7,04 (1H, m), 7,18-7,20 (0,5H, m), 7,28-7,38 (4H, m), 7,50 (1H, m), 8,62 (1H, dd, *J*=1,3, 4,8 Hz).	ESI-MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$.
I - 439		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,59 (3H, s), 4,07 (2H, q, *J*=12,8 Hz), 6,91 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 6,96-7,05 (4H, m), 7,23 (1H, dd, *J*=4,9, 7,6 Hz), 7,35-7,40 (3H, m), 7,50 (1H, dd, *J*=1,8, 7,6 Hz), 8,57 (1H, dd, *J*=1,8, 4,9 Hz).	ESI-MS *m/z*: 344 $[M+H]^+$.

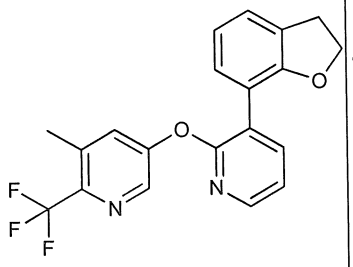
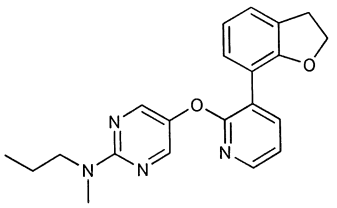
Bảng 54

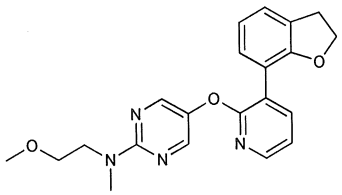
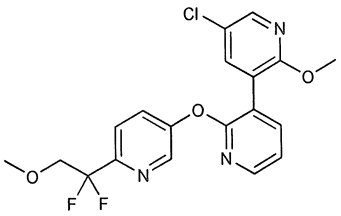
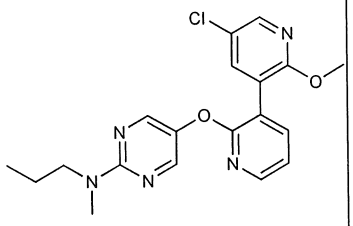
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 440	chất ban đầu: IV-68 hiệu suất: 37%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,09-2,05 (2H, m), 2,62 (2H, t, J=6,4 Hz), 2,92 (2H, t, J=6,0 Hz), 3,70 (3H, s), 6,94-7,06 (4H, m), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,30 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,34-7,39 (1H, m), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,04 (1H, s), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 346 $[M+H]^+$.
I - 441	chất ban đầu: IV-1 hiệu suất: 28%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 6,89 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,22 (1H, d, J=5,1, 7,3 Hz), 7,31 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,65-7,71 (2H, m), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,49 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 381, 383 $[M+H]^+$.

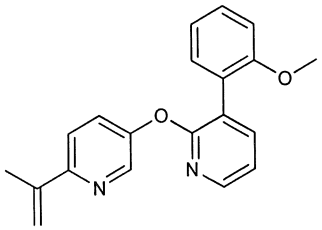
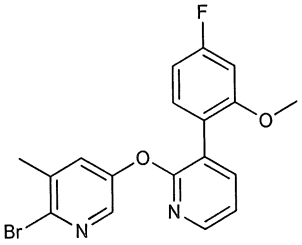
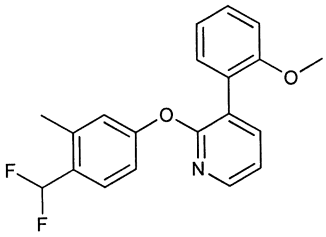
I - 442	chất ban đầu: IV-42 hiệu suất: 37%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,93 (3H, s), 6,99 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,10-7,15 (3H, m), 7,21-7,23 (2H, m), 7,65 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,18-8,22 (2H, m).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.
I - 443	chất ban đầu: IV-79 hiệu suất: 82%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,89 (3H, s), 6,64 (1H, t, J=56,8 Hz), 7,00 (1H, t, J=6,2 Hz), 7,13-7,19 (3H, m), 7,52 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19-8,22 (2H, m).	ESI-MS m/z: 329 $[M+H]^+$.
I - 444	chất ban đầu: IV-79 hiệu suất: 89%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 6,63 (1H, t, J=56,8 Hz), 6,97 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,11-7,18 (3H, m), 7,33 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,38 (1H, dt, J=1,8, 8,2 Hz), 7,50 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 328 $[M+H]^+$.

I - 445	chất ban đầu: IV-43 hiệu suất: 85%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,77 (3H, s), 6,47 (1H, t, J=74,2 Hz), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,03-7,13 (6H, m), 7,33 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,38 (1H, dt, J=1,8, 8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.
I - 446	chất ban đầu: IV-43 hiệu suất: 80%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,92 (3H, s), 6,48 (1H, t, J=74,2 Hz), 6,98-7,02 (1H, m), 7,08-7,15 (5H, m), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 345 $[M+H]^+$.
I - 447	chất ban đầu: IV-56 hiệu suất: 76%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,90 (1H, d, J=6,9 Hz), 3,93 (3H, s), 6,95-7,03 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,21 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (2H, dt, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 321 $[M+H]^+$.

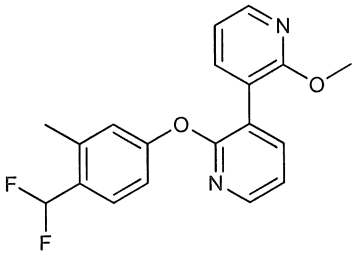
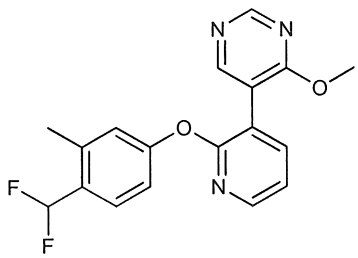
Bảng 55

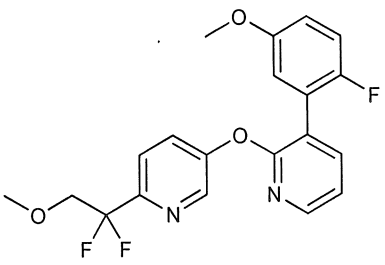
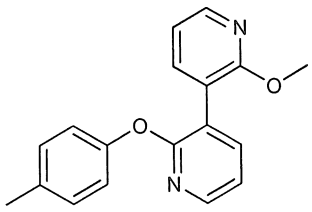
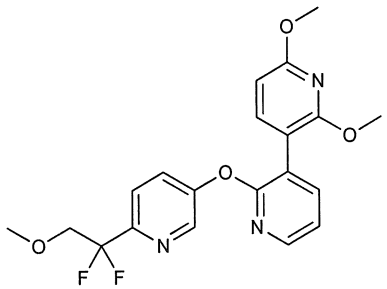
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 448	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 64%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,49 (3H, d, J=1,8 Hz), 3,27 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,53 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,24-7,26 (2H, m), 7,45 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,88 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,36 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 373 $[M+H]^+$.
I - 449	chất ban đầu: IV-30 hiệu suất: 94%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,63 (2H, sext, J=7,3 Hz), 3,14 (3H, s), 3,29 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,57 (2H, t, J=7,8 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,96 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,23-7,25 (1H, m), 7,30 (1H, d, J=6,8 Hz), 7,79 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,22 (2H, s).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.

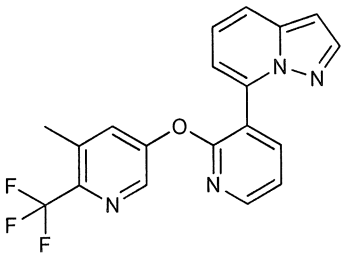
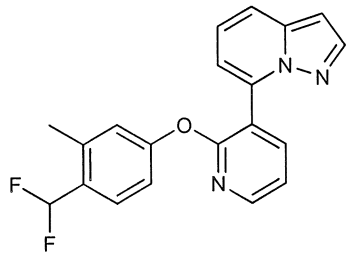
I - 450	chất ban đầu: IV-35 hiệu suất: định lượng		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,22 (3H, s), 3,29 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,37 (3H, s), 3,62 (2H, t, J=5,5 Hz), 3,82 (2H, t, J=5,5 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,96 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,06 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,24 (1H, dd, J=1,4, 7,3 Hz), 7,30 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,90 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,08 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,23 (2H, s).	ESI-MS m/z: 379 $[M+H]^+$.
I - 451	chất ban đầu: IV-24 hiệu suất: 60%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,87 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=13,3 Hz), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,58 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,72 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,75 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,16 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,48 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 408, 410 $[M+H]^+$.
I - 452	chất ban đầu: IV-30 hiệu suất: 72%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, J=7,5 Hz), 1,60-1,70 (2H, m), 3,15 (3H, s), 3,57 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,95 (3H, s), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,64 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,16 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,17 (2H, s).	ESI-MS m/z: 386, 388 $[M+H]^+$.

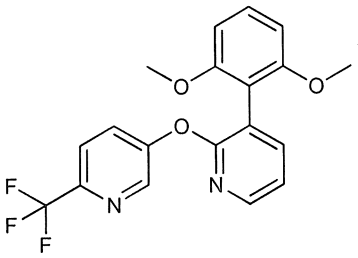
I - 453	chất ban đầu: I-521 hiệu suất: 74%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,21 (3H, s), 3,77 (3H, s), 5,24-5,27 (1H, m), 5,77-5,79 (1H, m), 6,99 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,04-7,09 (1H, m), 7,12 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,32-7,44 (3H, m), 7,50 (1H, d, *J*=8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,40 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 319 $[M+H]^+$.
I - 454	chất ban đầu: IV-15 hiệu suất: 17%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,38 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,70 (1H, d, *J*=11,0 Hz), 6,76 (1H, t, *J*=8,3 Hz), 7,13 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,24-7,28 (1H, m), 7,32 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,68 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 8,04 (1H, s), 8,14 (1H, d, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 389, 391 $[M+H]^+$.
I - 455	chất ban đầu: IV-81 hiệu suất: 85%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,41 (3H, s), 3,74 (3H, s), 6,73 (1H, t, *J*=55,9 Hz), 6,95-7,01 (3H, m), 7,13 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 7,49 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,65 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,46 (1H, d, *J*=8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 342 $[M+H]^+$.

Bảng 56

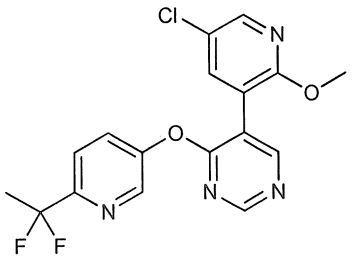
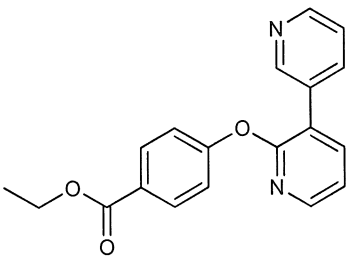
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 456	chất ban đầu: IV-81 hiệu suất: 87%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,41 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,73 (1H, t, J=55,9 Hz), 6,95-7,01 (3H, m), 7,13 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19-8,22 (2H, m).	ESI-MS m/z: 343 $[M+H]^+$.
I - 457	chất ban đầu: IV-81 hiệu suất: 42%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,43 (3H, s), 3,98 (3H, s), 6,74 (1H, t, J=55,9 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,51 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,53 (1H, s), 8,81 (1H, s).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.

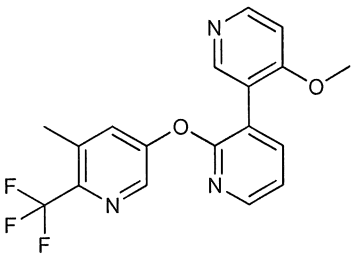
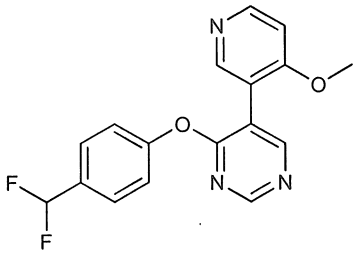
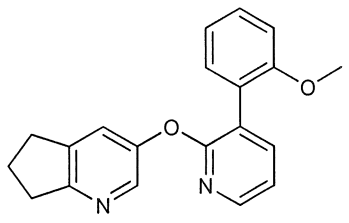
I - 458	chất ban đầu: IV-24 hiệu suất: 83%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,83 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,89-6,96 (2H, m), 7,08 (1H, t, J=9,2 Hz), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,61 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,71 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,78 (1H, dd, J=2,7, 8,2 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 391 $[M+H]^+$.
I - 459	chất ban đầu: IV-53 hiệu suất: 95%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,96-7,00 (3H, m), 7,06 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,15-7,18 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,70 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 293 $[M+H]^+$.
I - 460	chất ban đầu: IV-24 hiệu suất: 20%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,86 (3H, s), 3,95 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,41 (1H, d, J=7,8 Hz), 7,15 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,53-7,59 (2H, m), 7,69 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 404 $[M+H]^+$.

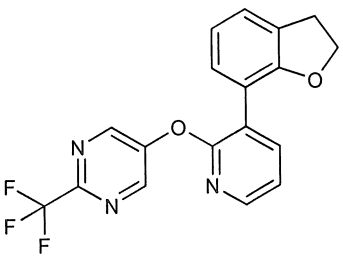
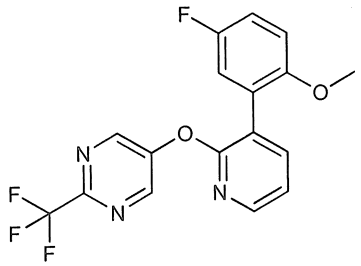
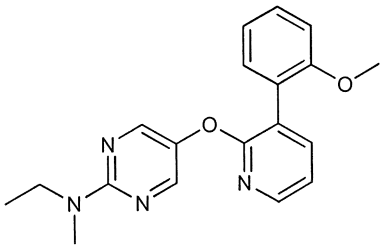
I - 461	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 19%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,46 (3H, s), 6,61 (1H, d, J=2,3 Hz), 6,90 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 7,22 (1H, dd, J=6,9, 9,2 Hz), 7,27 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,48 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,4, 8,3 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,30 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,34 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 371 $[M+H]^+$.
I - 462	chất ban đầu: IV-81 hiệu suất: 10%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 6,74 (1H, t, J=55,9 Hz), 6,61 (1H, J=2,3 Hz), 6,93 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 6,96-7,02 (2H, m), 7,15 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,51 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,60 (1H, dd, J=1,4, 8,3 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,96 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 352 $[M+H]^+$.

I - 463	chất ban đầu: IV-1 hiệu suất: 33%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,71 (6H, s), 6,64 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,33 (1H, t, J=8,4 Hz), 7,55-7,58 (1H, m), 7,64-7,66 (1H, m), 7,70-7,74 (2H, m), 8,45 (1H, d, J=2,5 Hz).	ESI-MS m/z: 377 $[M+H]^+$.

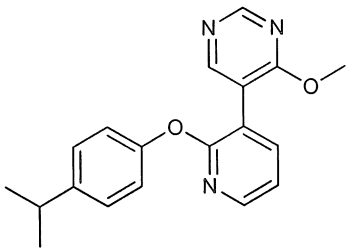
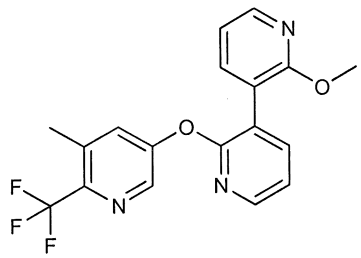
Bảng 57

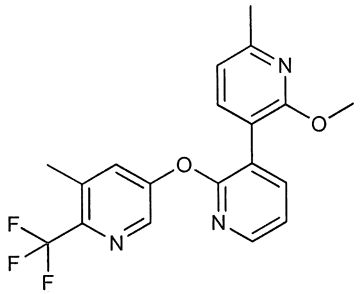
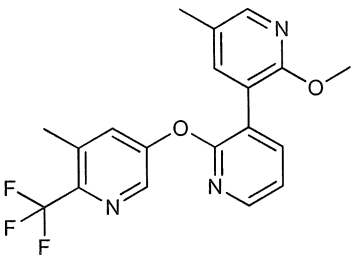
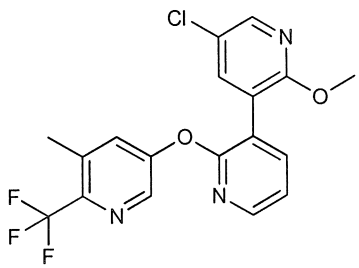
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 464	chất ban đầu: IV-100 hiệu suất: 87%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,05 (3H, t, J=18,6 Hz), 3,96 (3H, s), 7,61 (1H, dd, J=2,6, 8,6 Hz), 7,69 (1H, d, J=2,6 Hz), 7,75 (1H, dd, J=0,5, 8,6 Hz), 8,22 (1H, d, J=2,6 Hz), 8,48 (1H, dd, J=0,5, 2,6 Hz), 8,65 (1H, s), 8,76 (1H, s).	ESI-MS m/z: 379, 381 $[M+H]^+$.
I - 465	chất ban đầu: IV-50 hiệu suất: 67%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,39 (3H, t, J=7,1 Hz), 4,37 (2H, q, J=7,1 Hz), 7,15-7,21 (3H, m), 7,39 (1H, ddd, J=0,8, 4,8, 7,9 Hz), 7,82 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 7,97-8,00 (1H, m), 8,07-8,10 (2H, m), 8,22 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,63 (1H, dd, J=1,6, 4,8 Hz), 8,86-8,87 (1H, m).	ESI-MS m/z: 321 $[M+H]^+$.

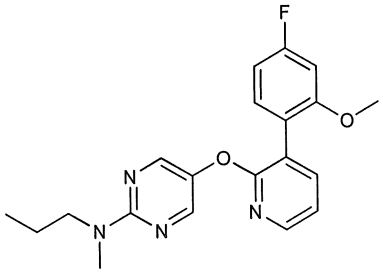
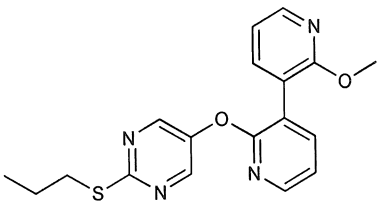
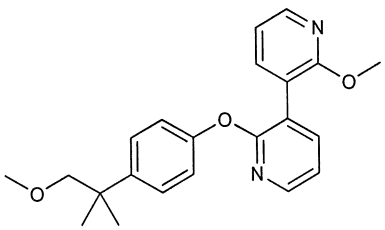
I - 466	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 8%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 (3H, d, J=1,8 Hz), 3,81 (3H, s), 6,91 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,22 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,7 Hz), 7,76 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,31 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,45 (1H, m), 8,56 (1H, d, J=4,6 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 467	chất ban đầu: IV-108 hiệu suất: 40%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,90 (3H, s), 6,67 (1H, t, J=56,5 Hz), 6,95 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,57-7,59 (2H, m), 8,51 (1H, s), 8,59 (1H, d, J=5,8 Hz), 8,61 (1H, s), 8,77 (1H, s).	ESI-MS m/z: 330 $[M+H]^+$.
I - 468	chất ban đầu: IV-23 hiệu suất: 98%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,16 (2H, quin, J=7,8 Hz), 2,93 (2H, t, J=7,8 Hz), 2,98 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,79 (3H, s), 6,99 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,02-7,12 (2H, m), 7,28 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,38 (1H, dt, J=1,8, 7,8 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11-8,27 (2H, m).	ESI-MS m/z: 319 $[M+H]^+$.

I - 469	chất ban đầu: IV-26 hiệu suất: 93%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,28 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,51 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,98 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,21-7,30 (3H, m), 7,89 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,78 (2H, s).	ESI-MS m/z: 360 $[M+H]^+$.
I - 470	chất ban đầu: IV-26 hiệu suất: 84%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,70 (3H, s), 6,91 (1H, dd, J=4,6, 9,2 Hz), 7,04-7,15 (2H, m), 7,23-7,29 (1H, m), 7,77 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,74 (2H, s).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.
I - 471	chất ban đầu: IV-31 hiệu suất: 98%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,18 (3H, t, J=6,9 Hz), 3,13 (3H, s), 3,67 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,83 (3H, s), 7,01 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 7,40 (1H, t, J= 8,2 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 4,5 Hz), 8,18 (2H, s).	ESI-MS m/z: 337 $[M+H]^+$.

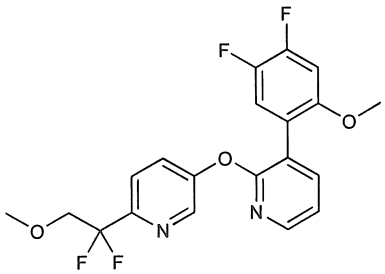
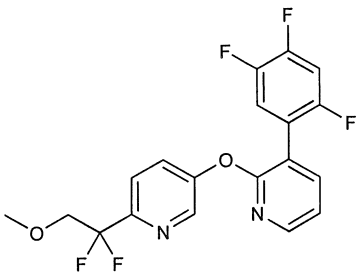
Bảng 58

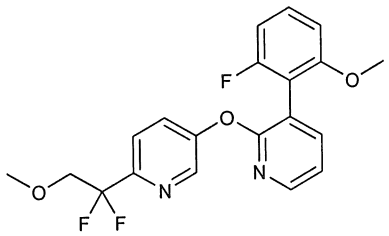
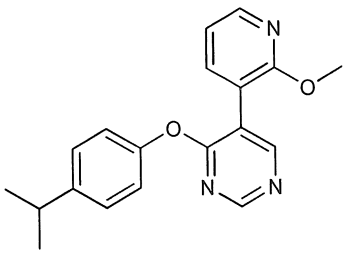
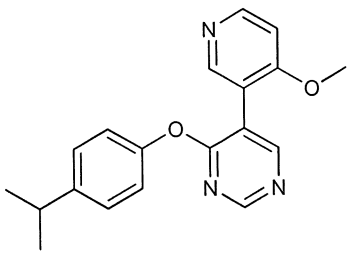
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 472	chất ban đầu: IV-56 hiệu suất: 15%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, d, J=6,8 Hz), 2,91 (1H, d, J=6,8 Hz), 4,00 (3H, s), 7,00 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,22 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,55 (1H, s), 8,80 (1H, s).	ESI-MS m/z: 322 $[M+H]^+$.
I - 473	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 79%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,50 (3H, s), 3,88 (3H, s), 7,02 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,20 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,42 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,77 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,23 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.

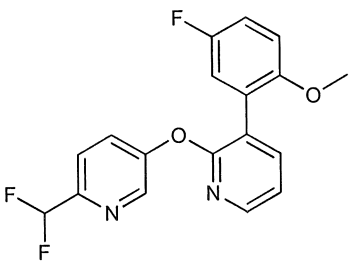
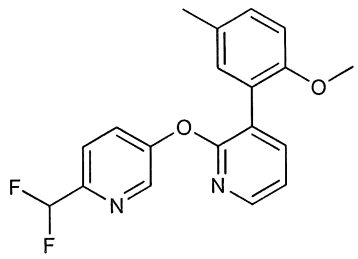
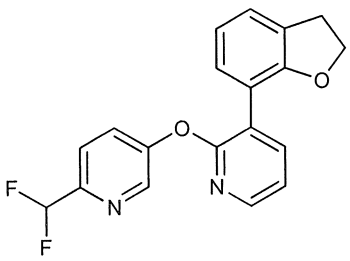
I - 474	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 68%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,46-2,53 (6H, m), 3,85 (3H, s), 6,85 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,41 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,52 (1H, d, *J*=7,3 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,32 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 376 $[M+H]^+$.
I - 475	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 64%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,32 (3H, s), 2,50 (3H, d, *J*=1,8 Hz), 3,84 (3H, s), 7,19 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,42 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 7,46 (1H, d, *J*=1,8 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,03 (1H, dd, *J*=0,9, 2,3 Hz), 8,18 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,32 (1H, d, *J*=2,7 Hz).	ESI-MS *m/z*: 376 $[M+H]^+$.
I - 476	chất ban đầu: IV-14 hiệu suất: 60%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,51 (3H, d, *J*=1,8 Hz), 3,86 (3H, s), 7,20 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,42 (1H, d, *J*=1,8), 7,63 (1H, d, *J*=2,7 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=2,3, 7,8 Hz), 8,17 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,32 (1H, d, *J*=2,3 Hz).	ESI-MS *m/z*: 396, 398 $[M+H]^+$.

I - 477	chất ban đầu: IV-30 hiệu suất: định lượng		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,93 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,60-1,69 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,57 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,81 (3H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,16 (2H, s).	ESI-MS m/z: 369 $[M+H]^+$.
I - 478	chất ban đầu: IV-33 hiệu suất: 60%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,06 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,78 (2H, sext, J=7,3 Hz), 3,13 (2H, t, J=7,3 Hz), 3,93 (3H, s), 7,02 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 4,5 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,41 (2H, s).	ESI-MS m/z: 355 $[M+H]^+$.
I - 479	chất ban đầu: IV-74 hiệu suất: 36%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,32 (6H, s), 3,31 (3H, s), 3,37 (2H, s), 3,93 (3H, s), 6,97 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,00-7,09 (3H, m), 7,34-7,39 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17-8,20 (2H, m).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$

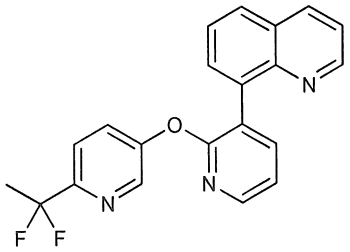
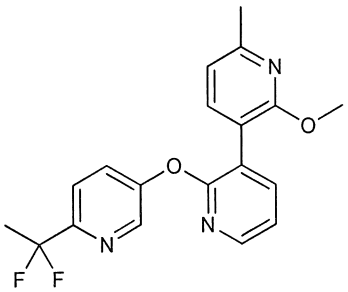
Bảng 59

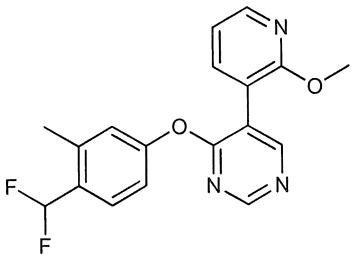
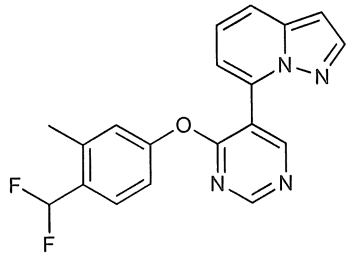
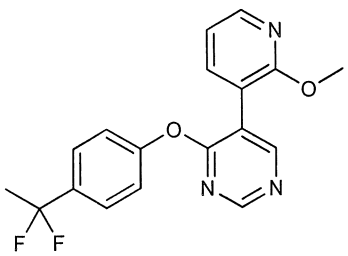
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 480	chất ban đầu: IV-24 hiệu suất: 51%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,44 (3H, s), 3,70 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,75-6,83 (1H, m), 7,13-7,21 (1H, m), 7,26 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,55 (1H, dd, J=2,8, 8,7 Hz), 7,66-7,73 (2H, m), 8,17 (1H, dd, J=2,8, 4,8 Hz), 8,45 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 409 $[M+H]^+$.
I - 481	chất ban đầu: IV-24 hiệu suất: 69%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 4,08 (2H, t, J=13,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J=2,8, 9,7 Hz), 7,17-7,21 (1H, m), 7,27 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,3, 8,3 Hz), 7,71-7,76 (1H, m), 7,72 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,19 (1H, dd, J=2,8, 5,1 Hz), 8,45 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 397 $[M+H]^+$.

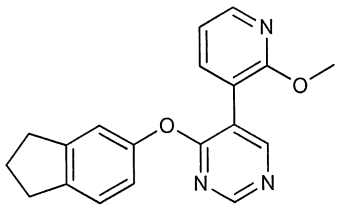
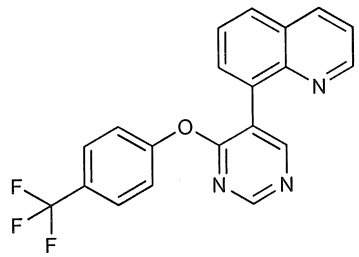
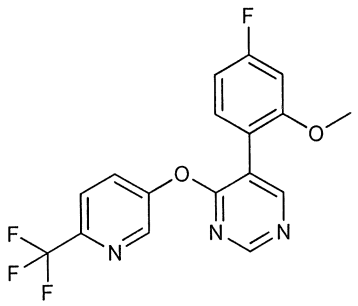
I - 482	chất ban đầu: IV-24 hiệu suất: 15%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,76 (3H, s), 4,07 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,74-6,86 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,30-7,38 (1H, m), 7,56 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,75 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 391 $[M+H]^+$.
I - 483	chất ban đầu: IV-105 hiệu suất: 96%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,93 (1H, sep, J=6,8 Hz), 3,98 (3H, s), 6,99-7,02 (1H, m), 7,05 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,26 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,59 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 322 $[M+H]^+$.
I - 484	chất ban đầu: IV-105 hiệu suất: 78%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,26 (6H, d, J=6,8 Hz), 2,93 (1H, sep, J=6,8 Hz), 3,90 (3H, s), 6,93 (1H, d, J=6,0 Hz), 7,03 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,27 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,49 (1H, s), 8,51-8,57 (2H, m), 8,77 (1H, s).	ESI-MS m/z: 322 $[M+H]^+$.

I - 485	chất ban đầu: IV-9 hiệu suất: 90%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,71 (3H, s), 6,65 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,86-6,94 (1H, m), 7,02-7,13 (2H, m), 7,18 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,66 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,45 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.
I - 486	chất ban đầu: IV-9 hiệu suất: 82%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,35 (3H, s), 3,68 (3H, s), 6,64 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,86 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,12 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,14-7,21 (2H, m), 7,59 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,64 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,45 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 343 $[M+H]^+$.
I - 487	chất ban đầu: IV-9 hiệu suất: 90%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,27 (2H, t, J=8,7 Hz), 4,53 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,65 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,95 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,21-7,30 (2H, m), 7,60-7,69 (2H, m), 7,87 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,50 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 341 $[M+H]^+$.

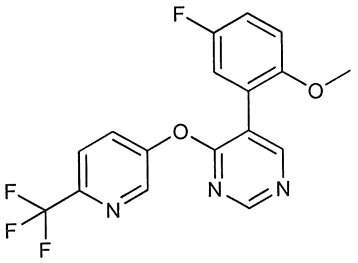
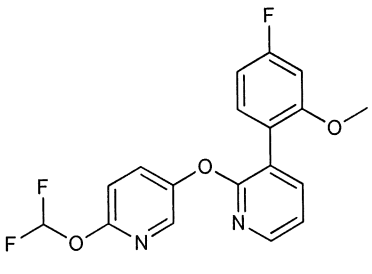
Bảng 60

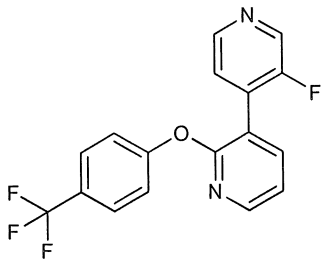
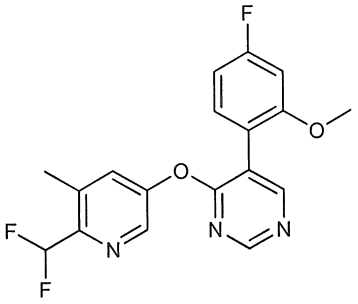
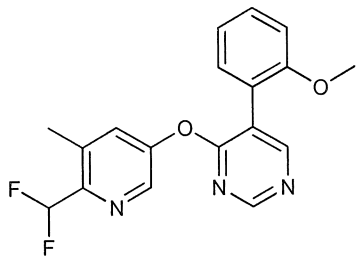
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 488	chất ban đầu: IV-13 hiệu suất: 57%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,99 (3H, t, J=18,8 Hz), 7,24 (1H, dd, J=4,5, 7,3 Hz), 7,40 (1H, dd, J=4,2, 8,3 Hz), 7,60-7,68 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,86-7,91 (3H, m), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 8,7 Hz), 8,24 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,43 (1H, br s), 8,83 (1H, dd J=1,9, 4,6 Hz).	ESI-MS m/z: 364 $[M+H]^+$.
I - 489	chất ban đầu: IV-13 hiệu suất: 45%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,06 (3H, t, J=18,6 Hz), 2,50 (3H, s), 3,87 (3H, s), 6,84 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,50-7,57 (2H, m), 7,65 (1H, d, J=8,6 Hz), 7,74 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (1H, d, J=3,2 Hz).	ESI-MS m/z: 358 $[M+H]^+$.

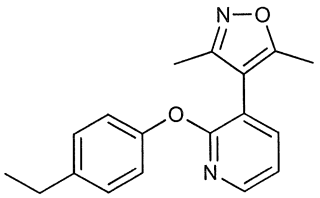
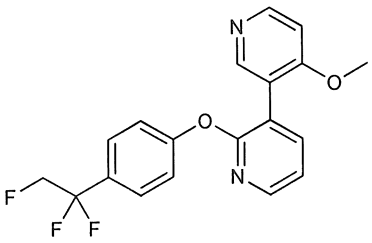
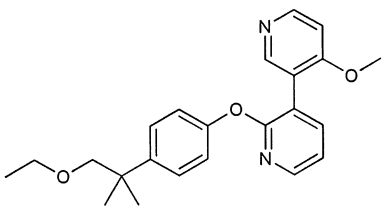
I - 490	chất ban đầu: IV-110 hiệu suất: 93%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,45 (3H, s), 3,97 (3H, s), 6,75 (1H, t, J=55,4 Hz), 7,00-7,06 (3H, m), 7,56 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,70 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,26 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,63 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.
I - 491	chất ban đầu: IV-110 hiệu suất: 95%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 6,65 (1H, d, J=55,6 Hz), 6,73 (1H, t, J=55,4 Hz), 6,95 (1H, dd, J=1,2, 6,9 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,21-7,26 (1H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,4, 8,9 Hz), 7,97 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,87 (1H, s), 8,87 (1H, s).	ESI-MS m/z: 353 $[M+H]^+$.
I - 492	chất ban đầu: IV-119 hiệu suất: 89%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:1,94 (3H, t, J=18,1 Hz) 3,97 (3H, s), 7,02 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,55-7,59 (2H, m), 7,71 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,27 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,63 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.

I - 493	chất ban đầu: IV-113 hiệu suất: 69%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,11 (2H, quint, J=7,7 Hz), 2,87-2,96 (4H, m), 3,99 (3H, s), 6,84-6,90 (1H, m), 6,95-6,98 (1H, m), 7,02 (1H, dd, J=5,0, 7,2 Hz), 7,24 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,9, 7,2 Hz), 8,25 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,59 (1H, br s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 320 $[M+H]^+$.
I - 494	chất ban đầu: IV-106 hiệu suất: 50%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,27-7,29 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J=4,2, 8,3 Hz), 7,63-7,65 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=7,2, 8,2 Hz), 7,85 (1H, dd, J=1,5, 7,1 Hz), 7,95 (1H, dd, J=1,4, 8,2 Hz), 8,23 (1H, dd, J=1,8, 8,3 Hz), 8,77 (1H, s), 8,84 (1H, s), 8,90 (1H, dd, J=1,8, 4,2 Hz).	ESI-MS m/z: 368 $[M+H]^+$.
I - 495	chất ban đầu: IV-95 hiệu suất: 40%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,81 (3H, s), 6,76 (1H, dd, J=2,3, 10,6 Hz), 6,82 (1H, dt, J=2,3, 8,4 Hz), 7,32 (1H, dd, J=6,5, 8,4 Hz), 7,67-7,70 (1H, m), 7,76 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,56 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,62 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.

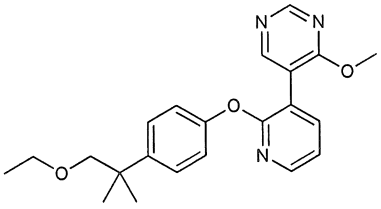
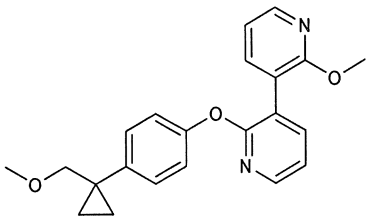
Bảng 61

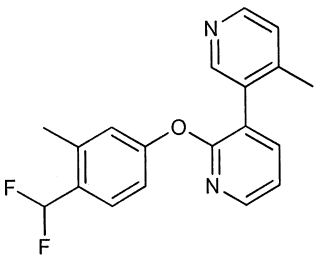
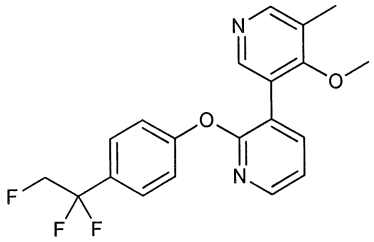
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 496	chất ban đầu: IV-95 hiệu suất: 91%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,80 (3H, s), 6,96 (1H, dd, J=4,2, 8,9 Hz), 7,07-7,18 (2H, m), 7,68-7,71 (1H, m), 7,77 (1H, d, J=8,5 Hz), 8,57 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,65 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.
I - 497	chất ban đầu: IV-128 hiệu suất: 50%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,77 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J=2,4, 10,8 Hz), 6,76 (1H, dt, J=2,4, 8,3 Hz), 6,91 (1H, dd, J=0,5, 8,8 Hz), 7,11 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J=6,6, 8,4 Hz), 7,31 (1H, t, J=73,5 Hz), 7,51 (1H, dd, J=2,9, 8,8 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 7,99 (1H, d, J=2,9 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.

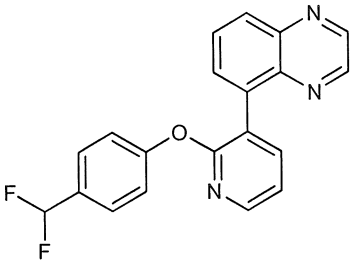
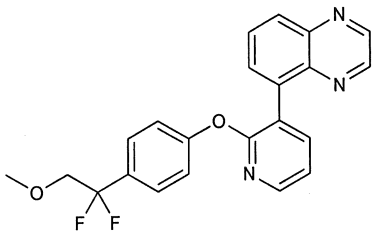
I - 498	chất ban đầu: IV-39 hiệu suất: 48%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,23-7,25 (2H, m), 7,45 (1H, dd, J=5,1, 6,0 Hz), 7,65-7,67 (2H, m), 7,79-7,82 (1H, m), 8,27 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,52 (1H, d, J=4,5 Hz), 8,57 (1H, d, J=1,6 Hz).	ESI-MS m/z: 335 $[M+H]^+$.
I - 499	chất ban đầu: IV-112 hiệu suất: 54%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,55 (3H, s), 3,81 (3H, s), 6,71 (1H, t, J=54,5 Hz), 6,75 (1H, dd, J=2,4, 10,8 Hz), 6,81 (1H, dt, J=2,4, 8,2 Hz), 7,31 (1H, dd, J=6,5, 8,4 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,28 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,59 (1H, s), 8,73 (1H, s).	ESI-MS m/z: 362 $[M+H]^+$.
I - 500	chất ban đầu: IV-112 hiệu suất: 40%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,54 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,71 (1H, t, J=54,5 Hz), 7,03 (1H, d, J=8,3 Hz), 6,81 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,7, 7,5 Hz), 7,41 (1H, d, J=2,3 Hz), 7,43-7,47 (1H, m), 8,29 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,63 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 344 $[M+H]^+$.

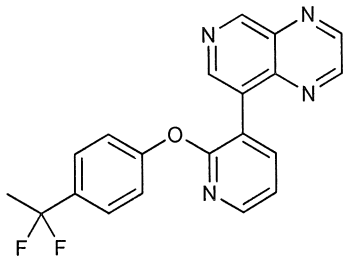
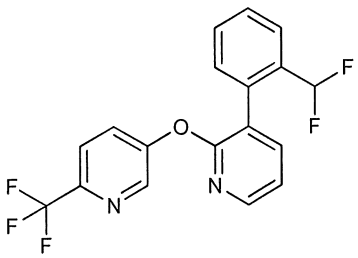
I - 501	chất ban đầu: IV-54 hiệu suất: 72%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,25 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,28 (3H, s), 2,40 (3H, s), 2,66 (2H, q, J=7,6 Hz), 6,98-7,01 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,20-7,23 (2H, m), 7,56 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 295 $[M+H]^+$.
I - 502	chất ban đầu: IV-93 hiệu suất: 21%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,79 (3H, s), 4,62 (2H, td, J=12,3, 46,6 Hz), 6,89 (1H, d, J=5,8 Hz), 7,15-7,17 (1H, m), 7,16-7,18 (2H, m), 7,51-7,53 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,45 (1H, s), 8,53 (1H, d, J=4,8 Hz).	ESI-MS m/z: 361 $[M+H]^+$.
I - 503	chất ban đầu: IV-131 hiệu suất: 79%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, t., J=6,8 Hz), 1,32 (6H, s), 3,39 (2H, s), 3,44 (2H, q, J=6,8 Hz), 3,84 (3H, s), 6,88 (1H, d, J=5,5 Hz), 6,95-7,04 (2H, m), 7,09 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,36-7,40 (2H, m), 7,68 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,20 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,46 (1H, s), 8,51 (1H, d, J=5,8 Hz).	ESI-MS m/z: 379 $[M+H]^+$.

Bảng 62

hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 504	chất ban đầu: IV-131 hiệu suất: 35%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,15 (3H, t., J=6,8 Hz), 1,33 (6H, s), 3,40 (2H, s), 3,43 (2H, q, J=6,8 Hz), 4,00 (3H, s), 7,00-7,04 (2H, m), 7,10 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,38-7,42 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,54 (1H, s), 8,80 (1H, s).	ESI-MS m/z: 380 $[M+H]^+$.
I - 505	chất ban đầu: IV-77 hiệu suất: 59%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,82-0,89 (4H, m), 3,30 (3H, s), 3,45 (2H, s), 3,93 (3H, s), 6,97 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 6,99-7,03 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,31-7,34 (2H, m), 7,67 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16-8,20 (2H, m).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.

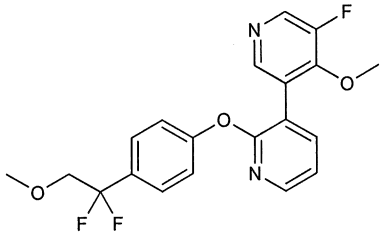
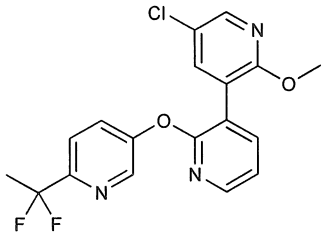
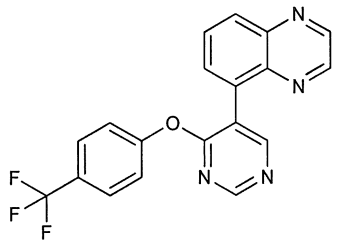
I - 506	chất ban đầu: IV-81 hiệu suất: 31%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,31 (3H, s), 2,41 (3H, s), 6,72 (1H, t, J=55,5 Hz), 6,94-6,98 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,22 (1H, d, J=5,0 Hz), 7,49 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,64 (1H, dd, J=2,0, 7,32 Hz), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 327 $[M+H]^+$.
I - 507	chất ban đầu: I-537 hiệu suất: 86%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,31 (3H, s), 3,60 (3H, s), 4,62 (2H, td, J=12,3, 46,6 Hz), 7,15-7,21 (2H, m), 7,52-7,54 (3H, m), 7,76 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,23 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,38-8,40 (2H, m).	ESI-MS m/z: 375 $[M+H]^+$.

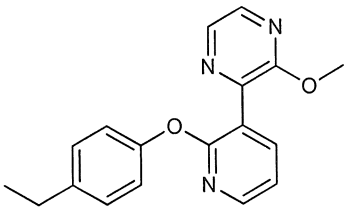
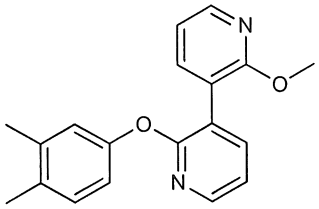
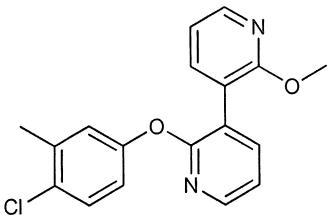
I - 508	chất ban đầu: VIa-9 hiệu suất: 6%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,60 (1H, t, J=56,5 Hz), 7,17 (2H, d, J=8,5 Hz), 7,22 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,46 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,84 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 7,87 (2H, d, J=5,0 Hz), 8,18 (1H, t, J=5,0 Hz), 8,28 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,78 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,84 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 350 $[M+H]^+$.
I - 509	chất ban đầu: VIa-10 hiệu suất: 38%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,43 (3H, s), 3,77 (2H, t, J=13,2 Hz), 7,13-7,16 (2H, m), 7,22 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,45-7,48 (2H, m), 7,84-7,89 (3H, m), 8,16-8,20 (1H, m), 8,28 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,79 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,84 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 394 $[M+H]^+$.

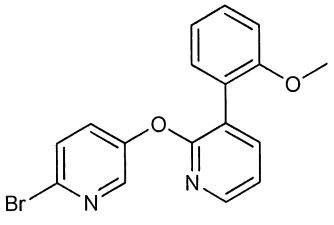
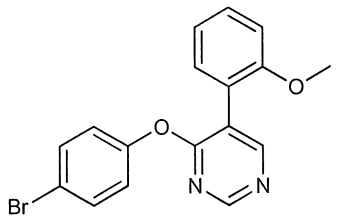
I - 510	chất ban đầu: VIa-6 hiệu suất: 17%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,90 (3H, t, J=18,1 Hz), 7,13-7,15 (2H, m), 7,24 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,47-7,49 (2H, m), 7,89 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,32 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,95 (1H, s), 8,97-8,99 (2H, m), 9,62 (1H, s).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 511	chất ban đầu: VIa-1 hiệu suất: 22%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,58 (1H, t, J=56,5 Hz), 7,21 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J=2,7, 7,3 Hz), 7,53-7,58 (2H, m), 7,62 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,77 (1H, dd, J=2,8, 5,8 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,51 (1H, d, J=2,6 Hz).	ESI-MS m/z: 367 $[M+H]^+$.

Bảng 63

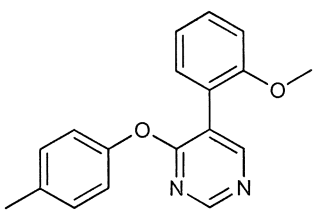
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS

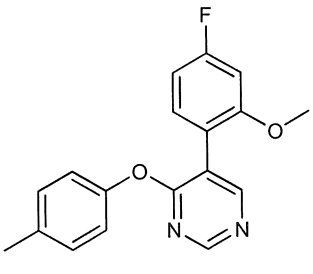
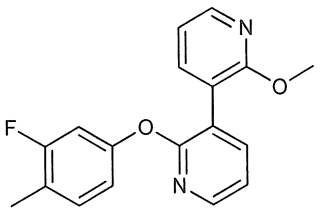
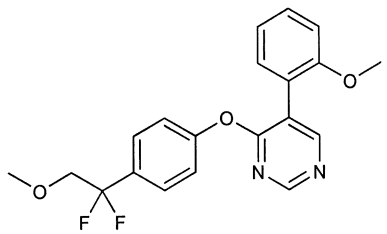
I - 512	chất ban đầu: VIa-10 hiệu suất: 24%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,80 (2H, t, J=13,0 Hz), 4,04 (3H, d, J=4,5 Hz), 7,13-7,16 (3H, m), 7,53 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,28 (1H, s), 8,43 (1H, d, J=4,9 Hz).	ESI-MS m/z: 391 $[M+H]^+$.
I - 513	chất ban đầu: VIa-2 hiệu suất: 11%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,02 (3H, t, J=18,3 Hz), 3,91 (3H, s), 7,19 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,29 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,60 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,13 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,21 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,48 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 378, 380 $[M+H]^+$.
I - 514	chất ban đầu: VIa-8 hiệu suất: 40%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 7,25-7,27 (2H, m), 7,65-7,67 (2H, m), 7,92 (1H, s), 7,93 (1H, d, J=1,3 Hz), 8,25 (1H, m), 8,76 (1H, s), 8,83 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,86 (1H, s), 8,90 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 369 $[M+H]^+$.

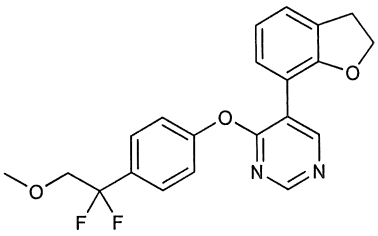
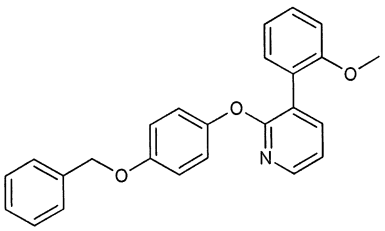
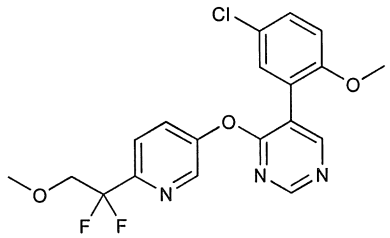
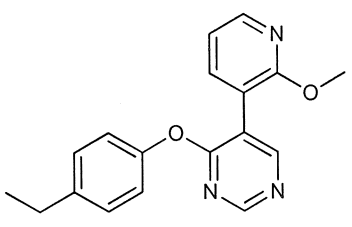
I - 515	chất ban đầu: VIa-5 hiệu suất: 71%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,24 (3H, t, J=7,6 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,6 Hz), 3,95 (3H, s), 7,01-7,05 (2H, m), 7,11 (1H, dd, J=5,0, 7,4 Hz), 7,18-7,22 (2H, m), 7,85 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,13 (1H, d, J=2,8 Hz), 8,24 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,25 (1H, d, J=2,8 Hz).	ESI-MS m/z: 308 $[M+H]^+$.
I - 516	chất ban đầu: III-1 Bước 1: 42% Bước 2: 70%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,23 (3H, s), 3,24 (3H, s), 3,94 (3H, s), 6,84 (1H, dd, J=2,3, 7,8 Hz), 6,89 (1H, s), 6,98 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,05 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,12 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,67-7,72 (2H, m), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 4,5 Hz), 8,19 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 307 $[M+H]^+$.
I - 517	chất ban đầu: III-1 Bước 1: 90% Bước 2: 98%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,34 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,88 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 6,93-6,99 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 8,3 Hz), 7,31 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,8, 8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 8,3 Hz), 8,16-8,20 (2H, m).	ESI-MS m/z: 327, 329 $[M+H]^+$.

I - 518	chất ban đầu: III-2 Bước 1: 58% Bước 2: 30%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,04-7,09 (1H, m), 7,15 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,35-7,42 (2H, m), 7,46 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 357, 359 $[M+H]^+$.
I - 519	chất ban đầu: III-10 Bước 1: 31% Bước 2: 77%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 7,00-7,04 (3H, m), 7,08 (1H, dt, J=1,0, 7,5 Hz), 7,36 (1H, dd, J=1,7, 7,5 Hz), 7,41-7,46 (1H, m), 7,50-7,54 (2H, m), 8,58 (1H, d, J=0,4 Hz), 8,72 (1H, d, J=0,2 Hz).	ESI-MS m/z: 357, 359 $[M+H]^+$.

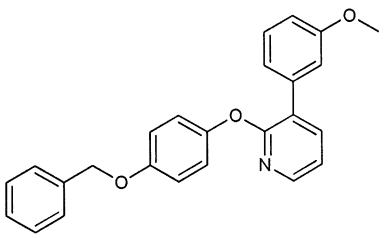
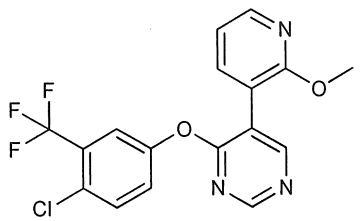
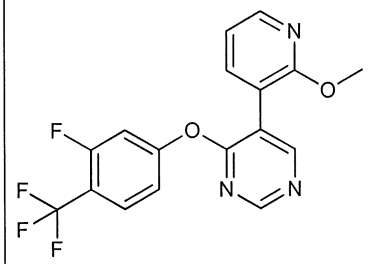
Bảng 64

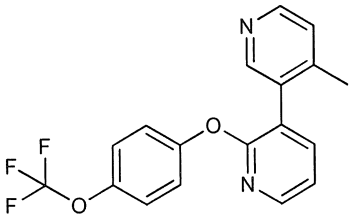
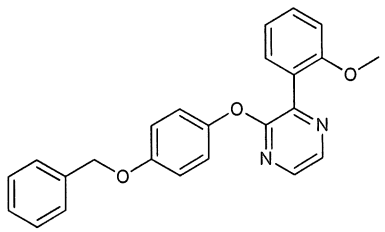
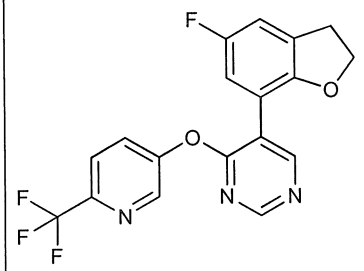
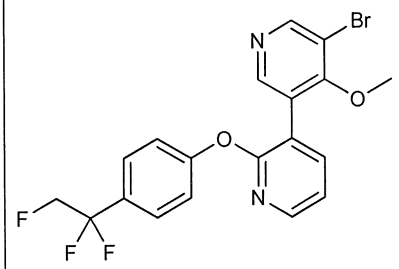
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 520	chất ban đầu: III-10 Bước 1: 31% Bước 2: 55%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,36 (3H, s), 3,83 (3H, s), 6,98-7,02 (3H, m), 7,07 (1H, dd, J=1,0, 7,5 Hz), 7,21 (2H, d J=8,3 Hz), 7,37 (1H, dd, J=1,7, 7,5 Hz), 7,41 (1H, ddd, J=1,8, 7,5, 8,2 Hz), 8,55 (1H, s), 8,72 (1H, s).	ESI-MS m/z: 293 $[M+H]^+$.

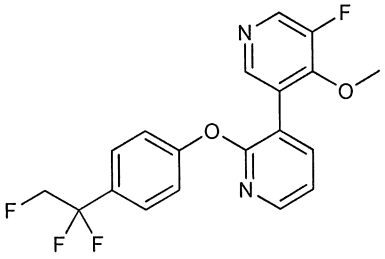
I - 521	chất ban đầu: III-10 Bước 1: 31% Bước 2: 70%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,36 (3H, s), 3,82 (3H, s), 6,73 (1H, dd, J=2,3, 10,8 Hz), 6,75 (1H, dt, J=2,4, 8,2 Hz), 6,98 (2H, d, J=8,4 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J=6,6. 8,4 Hz), 8,51 (1H, s), 8,71 (1H, s).	ESI-MS m/z: 311 $[M+H]^+$.
I - 522	chất ban đầu: III-1 Bước 1: 79% Bước 2: 89%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,24 (3H, d, J=1,8 Hz), 3,92 (3H, s), 6,78-6,79 (1H, m), 6,80-6,81 (1H, m), 6,99 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,10 (1H, dd, J=4,9, 7,4 Hz), 7,12-7,17 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,18 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 311 $[M+H]^+$.
I - 523	chất ban đầu: III-11 Bước 1: 58% Bước 2: 80%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,81 (3H, s), 3,81 (2H, t, J=13,2 Hz), 7,02 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,07 (1H, dt, J=1,0, 7,3 Hz), 7,20 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,35 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,42 (1H, ddd, J=1,8, 7,3, 8,3 Hz), 7,56 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,59 (1H, s), 8,73 (1H, s).	ESI-MS m/z: 373 $[M+H]^+$.

I - 524	chất ban đầu: III-11 Bước 1: 58% Bước 2: 85%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,29 (2H, t, J=8,5 Hz), 3,45 (3H, s), 3,82 (2H, t, J=13,3 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,5 Hz), 6,96 (1H, t, J=7,6 Hz), 7,19-7,28 (3H, m), 7,32 (1H, d, J=7,3 Hz), 7,58 (2H, d, J=8,7 Hz), 8,70 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 385 $[M+H]^+$.
I - 525	chất ban đầu: III-1 Bước 1: 79% Bước 2: 81%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,79 (3H, s), 5,04 (2H, s), 6,90-7,10 (7H, m), 7,28-7,48 (7H, m), 7,66 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 384 $[M+H]^+$.
I - 526	chất ban đầu: III-10 Bước 1: 17% Bước 2: 64%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,94 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,34 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,40 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,62 (1H, dd, J=2,8, 8,7 Hz), 7,76 (1H, d, J=8,7 Hz), 8,50 (1H, d, J=2,3 Hz), 8,61 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 408, 410 $[M+H]^+$.
I - 527	chất ban đầu: III-10 Bước 1: 65% Bước 2: 94%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,26 (3H, t, J=7,7 Hz), 2,68 (2H, q, J=7,7 Hz), 3,98 (3H, s), 7,00-7,06 (3H, m), 7,23-7,27 (2H, m), 7,72 (1H, dd, J=2,0, 7,2 Hz), 8,25 (1H, dd, J=2,0, 5,1 Hz), 8,59 (1H, s), 8,74 (1H, s).	ESI-MS m/z: 308 $[M+H]^+$.

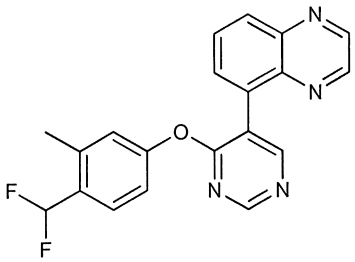
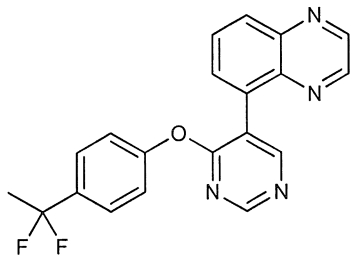
Bảng 65

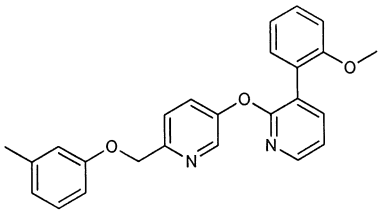
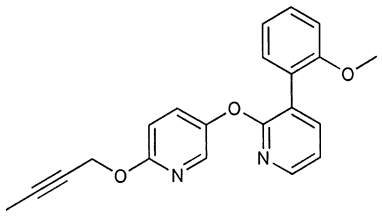
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 528	chất ban đầu: III-1 Bước 1: 71% Bước 2: 28%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,84 (3H, s), 5,05 (2H, s), 6,92 (1H, dd, J=2,7, 8,2 Hz), 6,97-7,00 (2H, m), 7,04-7,10 (3H, m), 7,22-7,25 (2H, m), 7,30-7,44 (6H, m), 7,74 (1H, dd, J=1,4, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,4, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 384 $[M+H]^+$.
I - 529	chất ban đầu: III-11 Bước 1: 39% Bước 2: 17%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,96 (3H, s), 7,05 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,29 (1H, dd, J=2,8, 8,7 Hz), 7,48 (1H, d, J=2,8 Hz), 7,55 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,69 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,28 (1H, dd, J=1,9, 5,0 Hz), 8,64 (1H, s), 8,75 (1H, s).	ESI-MS m/z: 382, 384 $[M+H]^+$.
I - 530	chất ban đầu: III-11 Bước 1: 39% Bước 2: 26%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,95 (3H, s), 7,03-7,06 (3H, m), 7,64-7,69 (2H, m), 8,29 (1H, m), 8,67 (1H, m), 8,78 (1H, s).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.

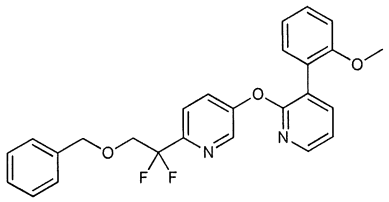
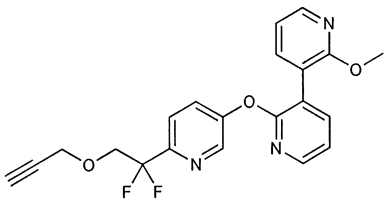
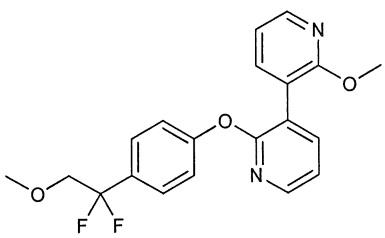
I - 531	chất ban đầu: III-8 Bước 1: 59% Bước 2: 82%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,31 (3H, s), 7,08-7,12 (2H, m), 7,16 (1H, dd, J=4,9, 7,3 Hz), 7,20-7,23 (3H, m), 7,64 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,46 (1H, s), 8,50 (1H, d, J=5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.
I - 532	chất ban đầu: III-9 Bước 1: 71% Bước 2: 86%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 5,05 (2H, s), 6,95-7,08 (5H, m), 7,11 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,29-7,47 (6H, m), 7,50 (1H, d, J=7,3 Hz), 8,06 (1H, d, J=2,7 Hz), 8,32 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 385 $[M+H]^+$.
I - 533	chất ban đầu: IV-95 Bước 1: 67% Bước 2: 9%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,31 (2H, t, J=8,5 Hz), 4,62 (2H, t, J=8,7 Hz), 7,01-7,06 (2H, m), 7,73 (1H, dd, J=2,3, 8,6 Hz), 7,78 (1H, d, J=8,4 Hz), 8,62 (1H, d, J=2,4 Hz), 8,72 (1H, s), 8,80 (1H, s)	ESI-MS m/z: 378 $[M+H]^+$.
I - 534	chất ban đầu: IV-93 Bước 1: 92% Bước 2: 23%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 4,63 (2H, td, J=12,2, 46,5 Hz), 7,16-7,21 (3H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,77 (1H, dd, J=2,0, 7,4 Hz), 8,25 (1H, dd, J=2,0, 4,9 Hz), 8,47 (1H, s), 8,70 (1H, s).	ESI-MS m/z: 439, 441 $[M+H]^+$.

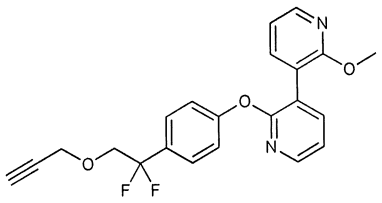
I - 535	chất ban đầu: IV-93 Bước 1: 92% Bước 2: 23%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 4,04 (3H, d, J=4,6 Hz), 4,63 (2H, td, J=12,2, 46,5 Hz), 7,15-7,20 (3H, m), 7,53-7,56 (2H, m), 7,70 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,23 (1H, dd, J=2,0, 5,0 Hz), 8,28 (1H, s), 8,45 (1H, d, J=6,3 Hz).	ESI-MS m/z: 379 $[M+H]^+$.

Bảng 66

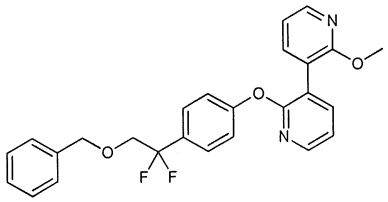
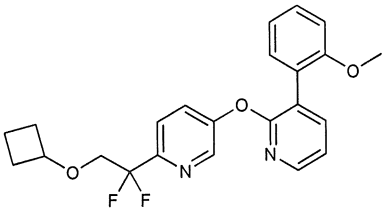
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 536	chất ban đầu: IV-110 Bước 1: 61% Bước 2: 35%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,42 (3H, s), 6,73 (1H, t, J=55,4 Hz), 7,00-7,07 (2H, m), 7,53 (1H, d, J=8,4 Hz), 7,91 (1H, d, J=2,0 Hz), 7,93 (1H, s), 8,24 (1H, m), 8,73 (1H, s), 8,84 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,85 (1H, s), 8,90 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 537	chất ban đầu: IV-119 Bước 1→2: 11% (2 bước)		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ:1,92 (3H, t, J=18,1 Hz), 7,17-7,20 (2H, m), 7,52-7,55 (2H, m), 7,92 (1H, dd, J=7,1, 9,8 Hz), 7,93 (1H, s), 8,22-8,26 (1H, m), 8,76 (1H, s), 8,84 (1H, d, J=1,8 Hz), 8,85 (1H, s), 8,90 (1H, d, J=1,8 Hz).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.

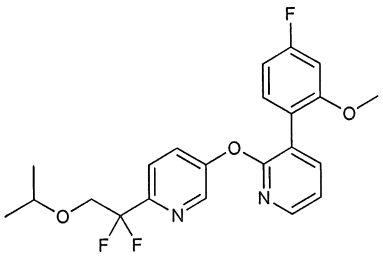
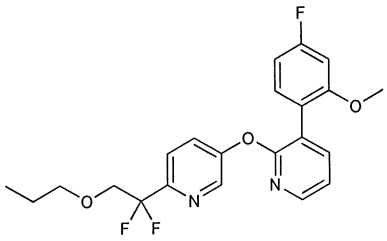
I - 538	chất ban đầu: I-70 Bước 1→2: 48% (2 bước)		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, s), 3,76 (3H, s), 5,18 (2H, s), 6,78-6,82 (3H, m), 6,98 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,07 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,13 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,17 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,34 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,39 (1H, ddd, J=1,8, 7,3, 8,2 Hz), 7,48 (1H, dd, J=2,3, 8,2 Hz), 7,52 (1H, t, J=8,2 Hz), 7,72 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,41 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 399 $[M+H]^+$.
I - 539	chất ban đầu: I-172 hiệu suất: 12%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,88 (3H, t, J=2,3 Hz), 3,80 (3H, s), 4,91 (2H, q, J=2,3 Hz), 6,81 (1H, d, J=9,2 Hz), 6,99 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,04-7,10 (2H, m), 7,33-7,42 (3H, m), 7,68 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,97 (1H, d, J=2,8 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.

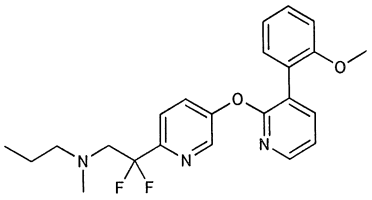
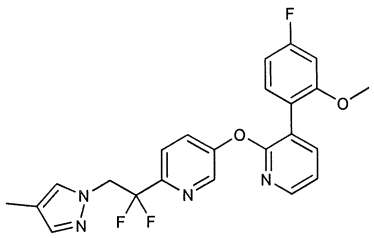
I - 540	chất ban đầu: I-79 hiệu suất: 50%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,73 (3H, s), 4,12 (2H, t, J=13,2 Hz), 4,62 (2H, s), 6,89 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,06 (1H, t, J=4,6, 7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,22-7,36 (6H, m), 7,40 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,55 (1H, t, J=2,7, 8,7 Hz), 7,69 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (1H, t, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 449 $[M+H]^+$.
I - 541	chất ban đầu: I-347 hiệu suất: 50%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,47 (1H, t, J=2,3 Hz), 3,88 (3H, s), 4,19-4,28 (4H, m), 7,01 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,18 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,57 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,9, 7,3 Hz), 7,70 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,76 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,18 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,22 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 398 $[M+H]^+$.
I - 542	chất ban đầu: I-434 hiệu suất: 39%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,45 (3H, s), 3,79 (2H, t, J=13,3 Hz), 3,88 (3H, s), 6,99 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,10-7,20 (3H, m), 7,51 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,64 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,18-8,21 (2H, m).	ESI-MS m/z: 373 $[M+H]^+$.

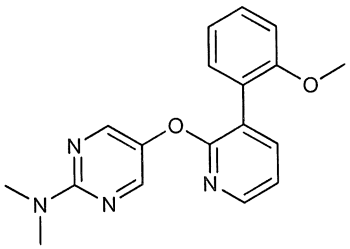
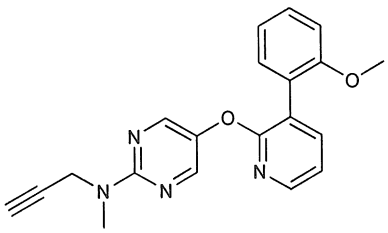
I - 543	chất ban đầu: I-434 hiệu suất: 48%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,47 (1H, t, J=2,3 Hz), 3,87 (3H, s), 3,95 (2H, t, J=13,3 Hz), 4,25 (2H, d, J=2,3 Hz), 6,99 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,12-7,19(3H, m), 7,52 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,19-8,21 (2H, m).	ESI-MS m/z: 397 $[M+H]^+$.

Bảng 67

hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 544	chất ban đầu: I-434 hiệu suất: 39%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,81 (2H, t, J=13,3 Hz), 3,95 (3H, s), 4,62 (2H, s), 6,96 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,11-7,15 (3H, m), 7,25-7,34 (5H, m), 7,52 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,65 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,74 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,19 (2H, dt, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 449 $[M+H]^+$.
I - 545	chất ban đầu: I-79 hiệu suất: 9%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,42-1,48 (2H, m), 1,85-1,95 (2H, m), 2,13-2,20 (2H, m), 3,71 (3H, s), 3,99-4,05 (3H, m), 6,97 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,06 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 7,32 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 7,37-7,41 (1H, m), 7,55 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 413 $[M+H]^+$.

I - 546	chất ban đầu: I-154 hiệu suất: 81%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,12 (6H, d, J=6,0 Hz), 3,68 (1H, sep, J=6,0 Hz), 3,71 (3H, s), 4,08 (2H, d, J=13,3 Hz), 6,70 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, J=2,7, 8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,26 (1H, dd, J=6,9, 8,3 Hz), 7,54 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,67-7,78 (2H, m), 8,16 (1H, dd, J=2,3, 8,7 Hz), 8,44 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 419 $[M+H]^+$.
I - 547	chất ban đầu: I-154 hiệu suất: định lượng		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,84 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,50-1,61 (2H, m), 3,50 (2H, t, J=6,9 Hz), 3,70 (3H, s), 4,09 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J=2,3, 10,6 Hz), 6,76 (1H, dt, J=2,3, 8,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,26 (1H, dd, J=5,0, 8,2 Hz), 7,54 (1H, dd, J=2,7, 8,3 Hz), 7,68 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,70 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 419 $[M+H]^+$.

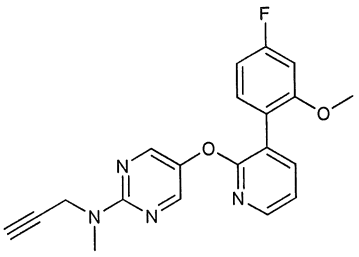
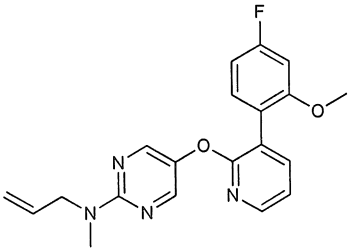
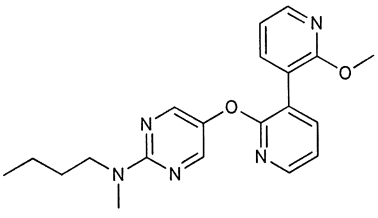
I - 548	chất ban đầu: I-80 hiệu suất: 65%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,76 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,35-1,42 (2H, m), 2,34 (3H, s), 2,41 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,21 (2H, t, J=14,6 Hz), 3,72 (3H, s), 6,97 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,05 (1H, dt, J=0,9, 7,3 Hz), 7,15 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,32 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,36-7,41 (1H, m), 7,53 (1H, dd, J=2,7, 8,7 Hz), 7,65 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,73 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,14 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,44 (1H, d, J=2,7 Hz).	ESI-MS m/z: 414 $[M+H]^+$.
I - 549	chất ban đầu: I-156 hiệu suất: 65%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,04 (3H, s), 3,69 (3H, s), 4,92 (2H, t, J=13,3 Hz), 6,69 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,77 (1H, dt, J=2,3, 8,3 Hz), 7,17 (1H, dd, J=4,6, 7,3 Hz), 7,22 (1H, s), 7,26 (1H, dd, J=6,4, 8,7 Hz), 7,29 (1H, s), 7,51 (1H, dd, J=2,3, 8,3 Hz), 7,58 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,71 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,16 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,47 (1H, d, J=2,3 Hz).	ESI-MS m/z: 441 $[M+H]^+$.

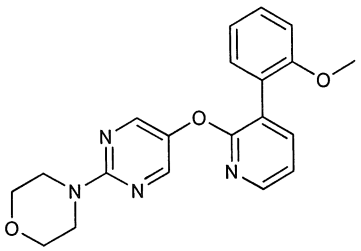
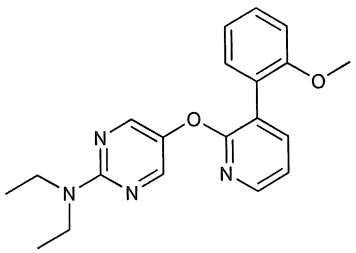
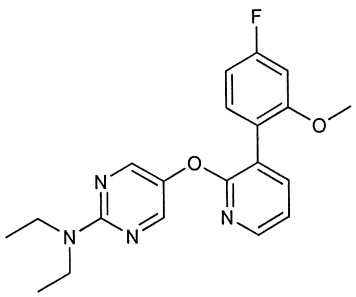
I - 550	chất ban đầu: I-338 hiệu suất: định lượng		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,18 (6H, s), 3,83 (3H, s), 7,01 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,7, 7,4 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,65 (1H, dd, J=2,0, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz), 8,19 (2H, s).	ESI-MS m/z: 323 $[M+H]^+$.
I - 551	chất ban đầu: I-338 hiệu suất: 22%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,18 (1H, t, J=2,3 Hz), 3,22 (3H, s), 3,82 (3H, s), 4,48 (2H, d, J=2,3 Hz), 7,01 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,40 (1H, dt, J=1,8, 9,6 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (2H, s).	ESI-MS m/z: 347 $[M+H]^+$.

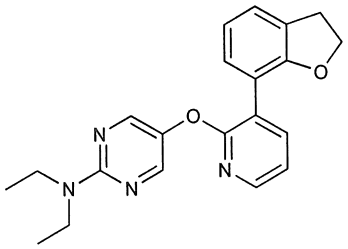
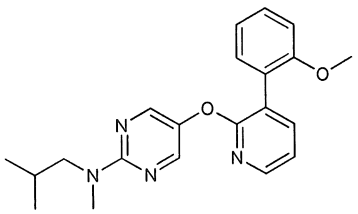
[1015]

Bảng 68]

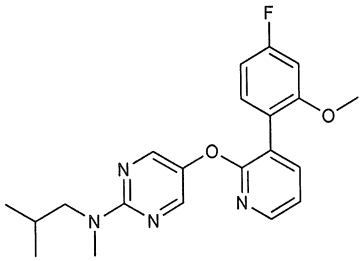
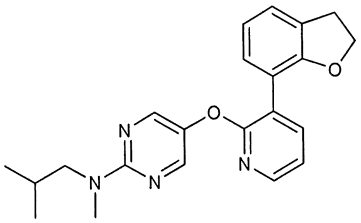
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS

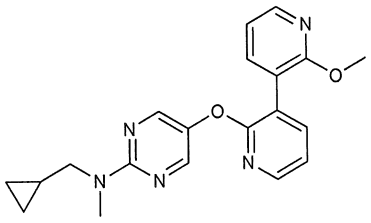
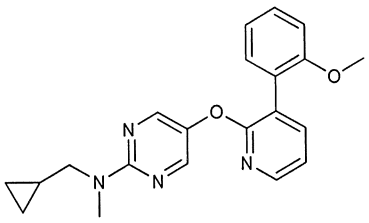
I - 552	chất ban đầu: I-191 hiệu suất: 16%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,18 (1H, t, J=2,3 Hz), 3,23 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,48 (2H, d, J=2,3 Hz), 6,71-6,79 (2H, m), 7,07 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,28 (1H, dd, J=6,4, 8,3 Hz), 7,63 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,22 (2H, s).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 553	chất ban đầu: I-191 hiệu suất: 93%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,12 (3H, s), 3,81 (3H, s), 4,26 (2H, td, J=1,4, 5,5 Hz), 5,14-5,19 (2H, m), 5,83-5,92 (1H, m), 6,71-6,79 (2H, m), 7,05-7,08 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,18 (2H, s).	ESI-MS m/z: 367 $[M+H]^+$.
I - 554	chất ban đầu: I-353 hiệu suất: 86%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,95 (3H, t, J=7,3 Hz), 1,30-1,40 (2H, m), 1,56-1,64 (2H, m), 3,14 (3H, s), 3,61 (2H, J= 7,3 Hz), 3,97 (3H, s), 7,01 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,65-7,70 (2H, m), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,18 (2H, s), 8,23 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 366 $[M+H]^+$.

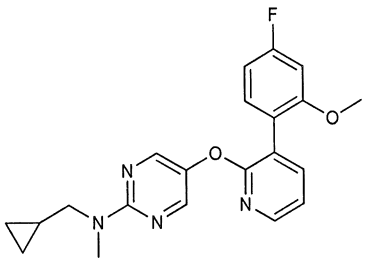
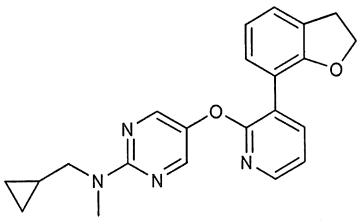
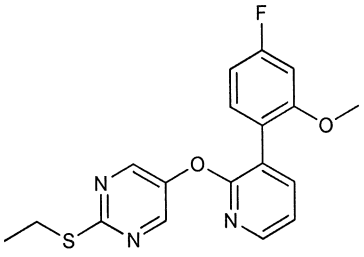
I - 555	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 63% Bước 2: 95%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,77 (8H, s), 3,82 (3H, s), 7,01 (1H, d, J=9,2 Hz), 7,06-7,10 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,4, 7,4 Hz), 7,40 (1H, dt, J=1,8, 8,3 Hz), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 6,8 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,21 (2H, s).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.
I - 556	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 78% Bước 2: 81%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (6H, t, J=6,8 Hz), 3,60 (4H, q, J=6,9 Hz), 3,83 (3H, s), 7,00 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,8, 7,8 Hz), 7,38-7,42 (1H, m), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 4,7 Hz), 8,17 (2H, s).	ESI-MS m/z: 351 $[M+H]^+$.
I - 557	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 78% Bước 2: 87%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,19 (6H, t, J=7,3 Hz), 3,61 (4H, q, J=7,3 Hz), 3,81 (3H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 7,04-7,08 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,60 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 4,6 Hz), 8,16 (2H, s).	ESI-MS m/z: 369 $[M+H]^+$.

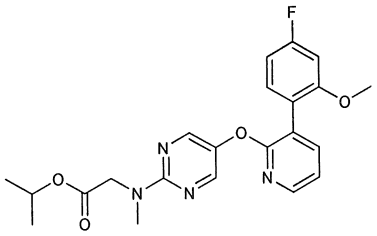
I - 558	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 78% Bước 2: 80%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,20 (6H, t, J=6,9 Hz), 3,29 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,61 (4H, q, J=7,3 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,06 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,22 (2H, s).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.
I - 559	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 83% Bước 2: 89%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,91 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,06-2,13 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,43 (2H, d, J=7,8 Hz), 3,83 (3H, s), 7,00 (1H, d, J=8,3 Hz), 7,05-7,08 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,4, 7,3 Hz), 7,40 (1H, dt, J=1,8, 8,3), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,17 (2H, s).	ESI-MS m/z: 365 $[M+H]^+$.

Bảng 69

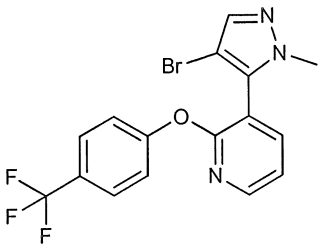
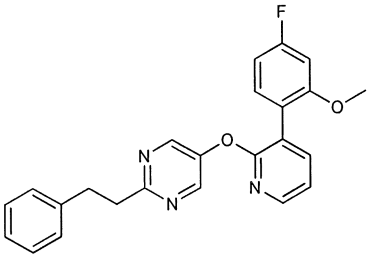
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 560	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 83% Bước 2: 94%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,06-2,13 (1H, m), 3,14 (3H, s), 3,43 (2H, d, J=7,3 Hz), 3,81 (3H, s), 6,71-6,79 (2H, m), 7,04-7,07 (1H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=1,8, 6,9 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,16 (2H, s).	ESI-MS m/z: 383 $[M+H]^+$.
I - 561	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 83% Bước 2: 98%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,92 (6H, d, J=6,9 Hz), 2,07-2,14 (1H, m), 3,15 (3H, s), 3,29 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,43 (2H, d, J=7,8 Hz), 4,60 (2H, d, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, t, J=7,8 Hz), 7,04-7,08 (1H, m), 7,23-7,31 (2H, m), 7,79 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, J=1,8, 5,1 Hz), 8,22 (2H, s).	ESI-MS m/z: 377 $[M+H]^+$.

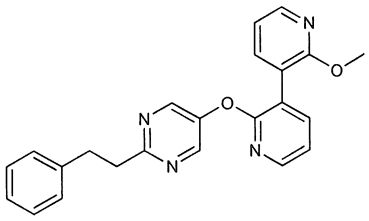
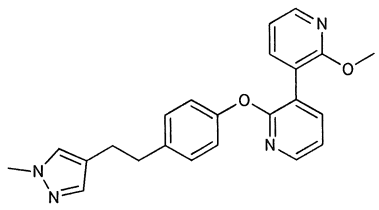
I - 562	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 93% Bước 2: 94%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,28 (2H, q, J=4,6 Hz), 0,48-0,53 (2H, m), 1,06-1,13 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,52 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,97 (3H, s), 7,00-7,03 (1H, m), 7,07-7,10 (1H, m), 7,66-7,70 (2H, m), 8,12 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (2H, s), 8,23 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 364 $[M+H]^+$.
I - 563	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 93% Bước 2: 94%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,27 (2H, q, J=4,6 Hz), 0,48-0,52 (2H, m), 1,08-1,13 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,52 (2H, d, J=6,9 Hz), 3,83 (3H, s), 7,00 (1H, d, J=8,7 Hz), 7,05-7,09 (2H, m), 7,34 (1H, dd, J=1,9, 7,8 Hz), 7,40 (1H, dt, J=1,4, 8,3 Hz), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,18 (2H, s).	ESI-MS m/z: 363 $[M+H]^+$.

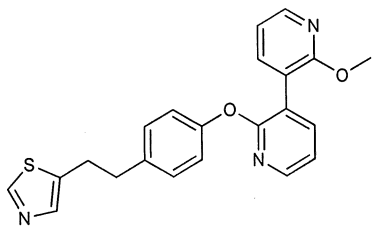
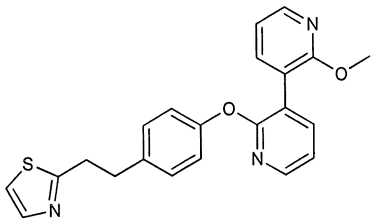
I - 564	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 93% Bước 2: 92%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,27 (2H, q, J=4,6 Hz), 0,48-0,52 (2H, m), 1,06-1,13 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,52 (2H, d, J=6,4 Hz), 3,81 (3H, s), 6,71-6,80 (2H, m), 7,05-7,08 (1H, m), 7,28-7,30 (1H, m), 7,62 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,10 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,17 (2H, s).	ESI-MS m/z: 381 $[M+H]^+$.
I - 565	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 93% Bước 2: 95%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 0,28 (2H, q, J=5,0 Hz), 0,48-0,51 (2H, m), 1,07-1,12 (1H, m), 3,21 (3H, s), 3,30 (2H, t, J=8,7 Hz), 3,53 (2H, d, J=6,9 Hz), 4,60 (2H, t, J=8,7 Hz), 6,95 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,05-7,08 (1H, m), 7,24-7,31 (2H, m), 7,80 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,09 (1H, dd, J=2,3, 5,1 Hz), 8,23 (2H, s).	ESI-MS m/z: 375 $[M+H]^+$.
I - 566	chất ban đầu: IV-29 Bước 1: 72% Bước 2: 63%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,41 (3H, t, J=7,3 Hz), 3,16 (2H, q, J=7,3 Hz), 3,77 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,78 (1H, dt, J=2,7, 8,2 Hz), 7,13-7,16 (1H, m), 7,25-7,30 (1H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,12 (1H, dd, J=1,8, 4,5 Hz), 8,40 (2H, s).	ESI-MS m/z: 358 $[M+H]^+$.

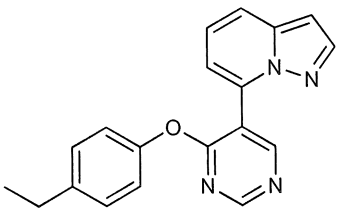
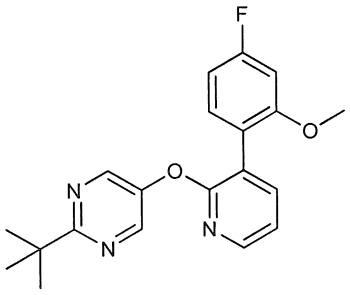
I - 567	chất ban đầu: I-385 hiệu suất: 49%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (6H, d, J=6,4 Hz), 3,24 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,32 (2H, s), 4,60 (1H, sept, J=6,4 Hz), 6,71-6,79 (2H, m), 7,06 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,27 (1H, dd, J=6,8, 8,3 Hz), 7,62 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,08 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,18 (2H, s).	ESI-MS m/z: 427 $[M+H]^+$.

Bảng 70

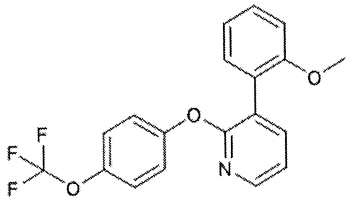
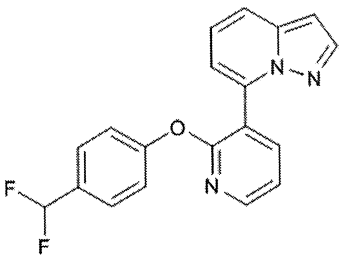
hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 568	chất ban đầu: I-221 hiệu suất: 90%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,86 (3H, s), 7,21-7,24 (3H, m), 7,57 (1H, s), 7,65 (2H, m), 7,78 (1H, dd, J=1,9, 7,4 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,9, 4,9 Hz).	ESI-MS m/z: 398, 400 $[M+H]^+$.
I - 569	chất ban đầu: I-191 Bước 1: 79% Bước 2: 76%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,14-3,19 (2H, m), 3,26-3,31 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,78 (1H, ddd, J=2,3, 8,3, 8,3 Hz), 7,16 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,18-7,22 (1H, m), 7,25-7,32 (5H, m), 7,69 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,52 (2H, s).	ESI-MS m/z: 402 $[M+H]^+$.

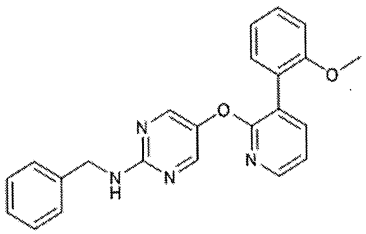
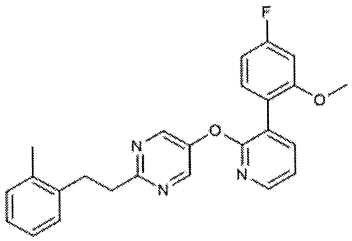
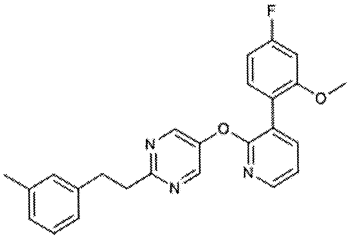
I - 570	chất ban đầu: I-353 Bước 1: 45% Bước 2: 78%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,14-3,19 (2H, m), 3,27-3,32 (2H, m), 3,91 (3H, s), 7,02 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16-7,22 (2H, m), 7,26-7,32 (4H, m), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,75 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,15 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,24 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,46 (2H, s).	ESI-MS *m/z*: 385 $[M+H]^+$.
I - 571	chất ban đầu: I-390 Bước 1: 42% Bước 2: 20%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,72-2,79 (2H, m), 2,82-2,88 (2H, m), 3,84 (3H, s), 3,93 (3H, s), 6,97-7,03 (3H, m), 7,05-7,09 (2H, m), 7,15-7,20 (2H, m), 7,30 (1H, s), 7,66-7,72 (2H, m), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 387 $[M+H]^+$.

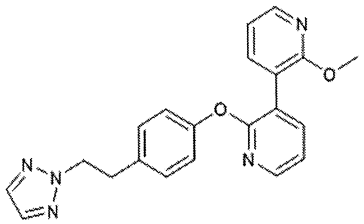
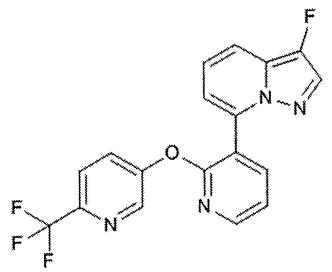
I - 572	chất ban đầu: I-390 Bước 1: 72% Bước 2: 86% ($Pd(OH)_2/C$ được sử dụng thay cho Pd/C)		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,94-2,99 (2H, m), 3,15-3,19 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,99 (1H, dd, *J*=5,0. 7,3 Hz), 7,02-7,05 (2H, m), 7,08 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,59 (1H, s), 7,67 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,65 (1H, s).	ESI-MS *m/z*: 390 $[M+H]^+$.
I - 573	chất ban đầu: I-390 Bước 1: 74% Bước 2: 43% ($Pd(OH)_2/C$ được sử dụng thay cho Pd/C)		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,09-3,15 (2H, m), 3,32-3,36 (2H, m), 3,92 (3H, s), 6,98 (1H, dd, *J*=5,0. 7,3 Hz), 7,01-7,05 (2H, m), 7,07 (1H, dd, *J*=5,0, 7,3 Hz), 7,18-7,24 (3H, m), 7,68 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,69-7,72 (2H, s), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz), 8,19 (1H, dd, *J*=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 390 $[M+H]^+$.

I - 574	chất ban đầu: III-10 Bước 1: 65% Bước 2: 90% Bước 3: 15%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,23 (3H, t, J=7,7 Hz), 2,65 (2H, q, J=7,7 Hz), 6,64 (1H, d, J=2,2 Hz), 6,96 (1H, dd, J=1,2, 7,0 Hz), 7,05-7,10 (2H, m), 7,19-7,25 (3H, m), 7,66 (1H, dd, J=1,9, 9,0 Hz), 7,98 (1H, d, J=2,2 Hz), 8,84-8,88 (2H, m).	ESI-MS m/z: 317 $[M+H]^+$.
I - 575	chất ban đầu: 5-Br-2-tBu-pyrimidin Bước 1: 98% Bước 2: định lượng Bước 3: 7% Bước 4: 64%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 1,42 (9H, s), 3,77 (3H, s), 6,71 (1H, d, J=10,5 Hz), 6,77 (1H, ddd, J=1,8, 8,2, 10,5 Hz), 7,15 (1H, ddd, J=1,8, 5,0, 8,2 Hz), 7,28 (1H, t, J=7,3 Hz), 7,68 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,52 (2H, s).	ESI-MS m/z: 354 $[M+H]^+$.

Bảng 71

hợp chất	chất ban đầu hiệu suất	công thức cấu tạo	NMR	MS
I - 576	chất ban đầu: IV-42 hiệu suất: 70%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,74 (3H, s), 6,96-6,98 (1H, m), 7,03-7,07 (1H, m), 7,09-7,13 (3H, m), 7,20 (2H, d, *J*=8,2 Hz), 7,32 (1H, dd, *J*=1,8, 7,3 Hz), 7,36-7,40 (1H, m), 7,71 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, *J*=1,8, 7,5 Hz).	ESI-MS *m/z*: 360 $[M+H]^+$.
I - 577	chất ban đầu: IV-79 hiệu suất: 41%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,60-6,61 (1H, m), 6,61 (1H, t, *J*=56,6 Hz), 6,91 (1H, dd, *J*=1,4, 6,9 Hz), 7,19-7,23 (4H, m), 7,47-7,50 (2H, m), 7,62 (1H, dd, *J*=1,4, 8,7 Hz), 7,94 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 8,02 (1H, dd, *J*=2,3, 7,3 Hz), 8,30 (1H, dd, *J*=2,3, 5,0 Hz).	ESI-MS *m/z*: 338 $[M+H]^+$.

I - 578	chất ban đầu: I-338 hiệu suất: 22%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,82 (3H, s), 4,63 (2H, d, J=6,0 Hz), 5,39 (1H, t, J=5,5 Hz), 7,00 (1H, d, J=8,2 Hz), 7,05-7,10 (2H, m), 7,29-7,43 (7H, m), 7,67 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,11 (1H, dd, J=1,9, 4,6 Hz), 8,19 (2H, s).	ESI-MS m/z: 385 $[M+H]^+$.
I - 579	chất ban đầu: I-191 Bước 1: 60% Bước 2: 67%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,39 (3H, s), 3,12-3,18 (2H, m), 3,21-3,26 (2H, m), 3,78 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,76-6,81 (1H, m), 7,11-7,23 (5H, m), 7,26-7,31 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,54 (2H, s).	ESI-MS m/z: 416 $[M+H]^+$.
I - 580	chất ban đầu: I-191 Bước 1: 71% Bước 2: 77%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 2,33 (3H, s), 3,10-3,15 (2H, m), 3,25-3,29 (2H, m), 3,75 (3H, s), 6,72 (1H, dd, J=2,3, 11,0 Hz), 6,76-6,81 (1H, m), 7,00-7,20 (5H, m), 7,26-7,30 (1H, m), 7,69 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,13 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,52 (2H, s).	ESI-MS m/z: 416 $[M+H]^+$.

I - 581	chất ban đầu: I-399 hiệu suất: 38%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 3,26 (2H, t, J=7,8 Hz), 3,91 (3H, s), 4,67 (2H, t, J=7,8 Hz), 6,98 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,01-7,04 (2H, m), 7,08 (1H, dd, J=5,0, 7,3 Hz), 7,16-7,19 (2H, m), 7,59 (2H, s), 7,66 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 7,71 (1H, dd, J=2,3, 7,3 Hz), 8,17 (1H, dd, J=2,3, 5,0 Hz), 8,20 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz).	ESI-MS m/z: 374 $[M+H]^+$.
I - 582	chất ban đầu: I-44 hiệu suất: 35%		^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ: 6,89 (1H, dd, J=1,4, 6,9 Hz), 7,20 (1H, dd, J=6,9, 8,7 Hz), 7,28 (1H, dd, J=5,0, 7,8 Hz), 7,62 (1H, dd, J=1,4, 8,7 Hz), 7,68-7,69 (2H, m), 7,77 (1H, d, J=3,7 Hz), 7,99 (1H, dd, J=1,8, 7,3 Hz), 8,30 (1H, dd, J=1,8, 5,0 Hz), 8,54 (1H, s).	ESI-MS m/z: 375 $[M+H]^+$.

Ví dụ thử nghiệm 1: thử nghiệm đánh giá hoạt tính kháng nấm

Nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với Trichophyton mentagrophytes và Trichophyton rubrum được xác định theo quy trình sau bằng cách tham khảo tài liệu: Clinical và Laboratory Standards Institute (CLSI) guidelines M38-A2. Reference document for the measurement method: National Committee for a Clinical Laboratory Standards. Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of filamentous fungi. Approved standard Second edition M38-A2. Wayne, PA: National Committee for a Clinical Laboratory Standards, 2008.

Dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm: hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dimetyl sulfoxit (DMSO) với nồng độ 2,5mg/ml để thu được dung dịch gốc. Dung dịch gốc được pha loãng một cách thích hợp bằng DMSO để điều chế một loạt dung dịch pha loãng gấp hai lần. Đối với hợp chất đối chứng, terbinafine và amorolfine được sử dụng.

Chủng thử nghiệm: Trichophyton mentagrophytes SM-110 và Trichophyton rubrum KD-1130 được sử dụng.

Điều chế môi trường nuôi cấy nấm để cấy: Chủng thử nghiệm nêu trên được tạo huyền phù trong dung dịch nước muối chứa 0,05% Tween 80, và nấm thuộc loài Trichophyton được chuẩn bị với nồng độ nấm là $1x10^6$ tế bào/ml bằng cách sử dụng đồng nhất kế. Sau đó, bằng cách sử dụng môi trường MOPS-buffered RPMI 1640 (pH 7,0) làm môi trường thử nghiệm, môi trường nuôi cấy nấm chứa nấm thuộc loài Trichophyton được pha loãng gấp 250 lần ($4x10^3$ tế bào/ml) để thu được môi trường nuôi cấy nấm để cấy.

Xác định MIC của chủng Trichophyton fungi: môi trường được đệm RPMI 1640 MOPS (độ pH 7,0) được phân tán với lượng 100µl vào các lỗ đã định của vi đĩa chữ U có 96 well U-bottom microplate. Sau đó, dung dịch chứa hợp chất thử nghiệm (2µl) được bổ sung vào, hỗn hợp được khuấy kỹ bằng cánh khuấy đĩa. Môi trường nuôi cấy nấm (100µl) được cấy và hỗn hợp được nuôi cấy ở 35°C trong 4 ngày (nồng độ nấm cuối cùng: $2x10^3$ tế bào/ml). Sau khi nuôi cấy, nồng độ dược chất tối thiểu của lỗ trong đó hoạt tính ức chế phát triển là không nhỏ hơn 80% được quan sát bằng mắt thường so với mẫu nuôi cấy đối chứng được lấy làm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC: µg/ml).

Kết quả được thể hiện trong các bảng 72 - 79.

Các chữ viết tắt trong các bảng có nghĩa là các chủng nấm và hợp chất sau.

T. menta.: Trichophyton mentagrophytes

T. rubrum: Trichophyton rubrum

TBF: terbinafine

AMF: amorolfine

Bảng 72

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 1	A	A
I - 2	A	A
I - 3	A	A
I - 4	A	A
I - 5	B	A
I - 6	A	A
I - 7	A	A
I - 8	A	A
I - 9	B	A
I - 10	A	A
I - 11	A	A
I - 12	A	A
I - 13	A	A
I - 14	A	A
I - 15	B	B
I - 16	A	A
I - 17	B	B
I - 19	C	C
I - 20	C	B
I - 21	B	B
I - 23	A	A
I - 24	C	C
I - 25	B	B
I - 26	A	A
I - 27	B	B
I - 28	B	B
I - 29	A	A
I - 30	A	A
I - 31	A	A
I - 32	B	A
I - 33	C	C
I - 34	A	A
I - 35	A	A
I - 36	A	B
I - 37	B	B
I - 38	A	A
I - 39	A	B
I - 40	B	B
I - 41	A	A

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 42	B	B
I - 43	B	B
I - 44	A	A
I - 45	C	B
I - 47	C	C
I - 48	C	B
I - 49	C	C
I - 50	B	B
I - 51	A	A
I - 52	B	A
I - 53	B	A
I - 54	B	B
I - 55	B	B
I - 56	B	B
I - 57	B	B
I - 59	B	B
I - 60	B	B
I - 61	C	C
I - 62	C	B
I - 63	B	B
I - 64	A	A
I - 65	B	A
I - 66	C	B
I - 67	B	B
I - 68	C	C
I - 69	C	C
I - 71	C	C
I - 72	B	B
I - 73	A	A
I - 74	A	A
I - 75	A	A
I - 76	A	A
I - 77	A	A
I - 78	A	A
I - 79	B	C
I - 80	B	B
I - 81	A	A
I - 82	A	A
I - 83	A	A
I - 84	A	A

Bảng 73

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 85	A	A
I - 86	B	B
I - 87	B	B
I - 88	A	A
I - 89	B	B
I - 90	B	B
I - 91	B	B
I - 92	B	B
I - 93	B	B
I - 94	A	A
I - 95	B	B
I - 96	A	A
I - 97	B	B
I - 98	B	B
I - 99	B	B
I - 100	A	A
I - 101	B	B
I - 102	B	B
I - 104	B	B
I - 105	C	C
I - 106	C	C
I - 107	C	C
I - 108	A	B
I - 109	A	A
I - 110	A	B
I - 111	B	B
I - 112	B	B
I - 113	A	B
I - 114	B	B
I - 115	A	A
I - 116	A	A
I - 117	A	A
I - 118	A	A
I - 119	A	A
I - 120	A	A
I - 121	A	A
I - 122	A	A
I - 123	A	A
I - 124	B	B
I - 125	A	B

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 126	B	B
I - 127	C	C
I - 128	A	A
I - 129	A	A
I - 130	B	B
I - 131	B	B
I - 132	B	C
I - 133	C	C
I - 134	A	A
I - 135	A	A
I - 136	A	A
I - 137	A	A
I - 138	A	A
I - 139	C	C
I - 140	B	B
I - 141	C	C
I - 142	A	A
I - 143	B	B
I - 144	A	A
I - 145	A	A
I - 146	B	C
I - 147	A	B
I - 148	B	B
I - 149	B	B
I - 150	A	A
I - 151	B	B
I - 152	B	B
I - 153	A	A
I - 154	B	B
I - 155	A	A
I - 157	A	A
I - 158	A	B
I - 159	A	B
I - 160	A	A
I - 161	A	A
I - 162	A	A
I - 163	A	A
I - 165	A	A
I - 166	A	A
I - 167	B	B

Bảng 74

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 168	B	B
I - 169	B	B
I - 170	B	B
I - 171	A	A
I - 173	A	A
I - 174	A	A
I - 175	B	B
I - 176	A	A
I - 177	A	A
I - 178	A	A
I - 179	A	A
I - 180	A	A
I - 181	B	A
I - 182	A	A
I - 183	A	A
I - 184	A	A
I - 185	A	A
I - 186	A	A
I - 187	C	C
I - 188	A	A
I - 189	B	B
I - 191	B	B
I - 192	A	A
I - 193	A	A
I - 194	A	B
I - 195	B	B
I - 196	B	B
I - 198	B	B
I - 199	A	A
I - 200	A	A
I - 201	A	A
I - 202	A	A
I - 203	A	A
I - 204	A	A
I - 205	A	A
I - 206	A	A
I - 207	A	A
I - 208	A	A
I - 209	A	A
I - 210	A	A

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 211	A	A
I - 212	A	A
I - 213	A	A
I - 216	A	A
I - 217	C	C
I - 218	A	A
I - 219	A	A
I - 220	A	A
I - 221	B	B
I - 222	A	A
I - 223	B	B
I - 224	A	A
I - 225	A	A
I - 226	A	A
I - 227	A	A
I - 228	A	A
I - 229	B	C
I - 230	B	B
I - 231	C	C
I - 232	B	B
I - 233	B	B
I - 234	A	A
I - 235	B	B
I - 236	C	C
I - 237	A	A
I - 238	B	B
I - 239	B	B
I - 240	A	A
I - 241	A	A
I - 242	B	C
I - 243	B	B
I - 244	C	C
I - 245	A	A
I - 246	C	C
I - 248	C	C
I - 249	B	B
I - 251	C	C
I - 252	B	B
I - 253	A	A
I - 254	A	A

Bảng 75

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 255	A	A
I - 256	A	A
I - 258	A	A
I - 259	B	B
I - 260	B	A
I - 261	A	A
I - 262	B	B
I - 263	A	A
I - 264	A	A
I - 265	B	B
I - 266	A	A
I - 267	A	A
I - 268	A	A
I - 269	A	A
I - 270	A	A
I - 271	A	A
I - 272	A	A
I - 273	A	A
I - 274	B	B
I - 275	B	B
I - 276	B	B
I - 277	A	A
I - 278	B	B
I - 279	B	B
I - 280	A	A
I - 281	A	A
I - 282	A	A
I - 283	A	A
I - 284	A	A
I - 285	A	A
I - 286	A	A
I - 287	B	B
I - 288	A	A
I - 289	A	A
I - 290	A	A
I - 291	A	A
I - 292	A	A
I - 293	C	C
I - 294	B	B
I - 295	A	A

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 296	A	A
I - 297	A	A
I - 298	A	A
I - 299	A	A
I - 300	A	A
I - 301	A	A
I - 302	A	A
I - 303	A	A
I - 304	A	A
I - 305	A	A
I - 306	A	A
I - 307	A	A
I - 308	A	A
I - 309	B	A
I - 310	A	A
I - 311	B	B
I - 312	A	A
I - 313	A	A
I - 314	B	A
I - 315	A	A
I - 316	A	A
I - 317	A	A
I - 318	A	A
I - 319	A	A
I - 320	A	A
I - 321	A	A
I - 322	A	A
I - 323	A	A
I - 324	A	A
I - 325	A	A
I - 326	A	A
I - 327	A	A
I - 328	A	A
I - 329	A	A
I - 330	A	A
I - 331	A	A
I - 332	A	A
I - 333	A	A
I - 334	A	A
I - 335	A	A

Bảng 76

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 336	A	A
I - 338	B	B
I - 339	A	A
I - 340	A	A
I - 341	B	A
I - 342	B	B
I - 343	B	B
I - 344	A	A
I - 345	A	A
I - 346	C	C
I - 347	C	C
I - 348	B	B
I - 349	C	C
I - 350	A	A
I - 351	B	B
I - 353	C	B
I - 354	A	B
I - 355	A	A
I - 356	A	A
I - 357	B	C
I - 358	A	A
I - 359	A	A
I - 360	A	A
TBF	A	A
AMF	A	A

MIC

A: ≤0,1µg/ml

B: 0,2-0,78µg/ml

C: 1,56-6,25µg/ml

Bảng 77

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 361	B	B
I - 362	A	A
I - 363	A	A
I - 365	A	B
I - 366	A	A
I - 367	A	A
I - 368	A	A
I - 369	A	A
I - 370	A	A
I - 371	A	A
I - 374	A	A
I - 375	A	A
I - 377	A	A
I - 378	A	A
I - 379	A	A
I - 380	A	A
I - 381	A	A
I - 384	A	A
I - 386	A	A
I - 387	A	A
I - 388	A	A
I - 390	A	A
I - 392	A	A
I - 394	A	A
I - 396	A	A
I - 397	A	A
I - 398	A	A
I - 400	A	A
I - 401	A	A
I - 404	A	A
I - 407	A	A
I - 408	A	A
I - 409	A	A
I - 411	A	A
I - 412	A	A
I - 413	A	A
I - 414	A	A
I - 415	A	A
I - 416	A	A
I - 418	A	A

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 419	A	A
I - 421	A	A
I - 422	B	B
I - 423	A	A
I - 424	B	A
I - 425	A	A
I - 426	A	A
I - 428	A	A
I - 429	A	A
I - 430	A	A
I - 431	A	A
I - 432	A	A
I - 433	A	A
I - 434	B	C
I - 435	B	B
I - 436	A	A
I - 439	B	B
I - 440	A	A
I - 441	A	A
I - 442	A	A
I - 443	A	A
I - 444	A	A
I - 445	A	A
I - 446	A	A
I - 447	A	A
I - 448	A	A
I - 449	A	A
I - 450	A	A
I - 451	A	A
I - 452	A	A
I - 453	A	A
I - 454	A	A
I - 455	A	A
I - 456	A	A
I - 457	A	A
I - 458	A	A
I - 459	A	A
I - 460	A	A
I - 461	A	A
I - 462	A	A

Bảng 78

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 463	A	A
I - 464	A	A
I - 465	A	A
I - 466	B	B
I - 467	B	B
I - 468	A	A
I - 469	A	A
I - 470	A	A
I - 471	A	A
I - 472	A	A
I - 473	A	A
I - 474	A	A
I - 475	A	A
I - 476	A	A
I - 477	A	A
I - 478	A	A
I - 479	A	A
I - 480	A	A
I - 481	A	A
I - 482	A	A
I - 483	A	A
I - 484	A	A
I - 485	A	A
I - 486	A	A
I - 487	A	A
I - 488	A	A
I - 489	A	A
I - 490	A	A
I - 491	A	A
I - 492	A	A
I - 493	A	A
I - 494	A	A
I - 495	A	A
I - 496	A	A
I - 497	A	A
I - 498	A	A
I - 499	A	A
I - 500	A	A
I - 501	A	A
I - 502	A	A

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 503	A	A
I - 504	A	A
I - 505	A	A
I - 506	A	A
I - 507	A	A
I - 508	A	A
I - 509	A	A
I - 510	A	A
I - 511	A	A
I - 512	A	A
I - 513	A	A
I - 514	A	A
I - 515	A	A
I - 516	A	A
I - 517	A	A
I - 518	A	A
I - 519	A	A
I - 520	A	A
I - 521	A	A
I - 522	A	A
I - 523	A	A
I - 524	A	A
I - 525	A	A
I - 526	A	A
I - 527	A	A
I - 528	A	A
I - 529	A	A
I - 530	A	A
I - 531	A	A
I - 532	A	A
I - 533	A	A
I - 534	A	A
I - 535	A	A
I - 536	A	A
I - 537	A	A
I - 538	A	A
I - 539	A	A
I - 540	A	A
I - 541	A	A
I - 542	A	A

Bảng 79

hợp chất	MIC (T. menta.)	MIC (T. rubrum)
I - 543	A	A
I - 544	A	A
I - 545	A	A
I - 546	A	A
I - 547	A	A
I - 548	A	A
I - 549	A	A
I - 550	A	A
I - 551	A	A
I - 552	A	A
I - 553	A	A
I - 554	A	A
I - 555	B	A
I - 556	A	A
I - 557	A	A
I - 558	A	A
I - 559	A	A
I - 560	A	A
I - 561	A	A
I - 562	A	A
I - 563	A	A
I - 564	A	A
I - 565	A	A
I - 566	A	A
I - 567	A	A
I - 568	A	A
I - 569	A	A
I - 570	A	A
I - 571	A	B
I - 572	A	A
I - 573	A	A
I - 574	A	A
I - 575	A	A
I - 576	A	A
I - 577	A	A
I - 578	A	A
I - 579	A	A
I - 580	A	A
I - 581	A	A
I - 582	A	A

Ví dụ thử nghiệm 2: thử nghiệm thẩm thấu qua móng

Độ thẩm thấu qua móng của người được xác định theo phương pháp thể hiện dưới đây bằng cách sử dụng tế bào Franz.

Chế phẩm thử nghiệm: hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong dung dịch hỗn hợp propylen glycol:etanol (1:4) với nồng độ 5% để thu được chế phẩm thử nghiệm. Đối với hợp chất đối chứng, terbinafine và amorolfine được sử dụng.

(1) Móng người (độ dày 300-500μm) được cố định bằng cách sử dụng bộ thích ứng móng dùng cho tế bào Franz cell, và được gắn lên tế bào Franz.

(2) Khoang thu nhận chứa tế bào Franz được nạp đệm phosphat, và được đặt vào buồng tĩnh nhiệt ở 32°C.

(3) Chế phẩm thử nghiệm được bôi lên móng người nêu trên với lượng 61μl/cm^2, sau đó dung dịch thu nhận được thu gom theo ngày, và nồng độ của hợp chất thử nghiệm ở thể nhận được xác định bằng phương pháp sắc ký phổ khối lỏng (liquid cromatography mass spectrometry method - (LC/MS/MS). Lượng tích tụ của dược chất thấm qua (μg/cm^2) được tính từ nồng độ dược chất xác định được ở thể nhận. Lượng tích tụ của dược chất thấm qua tính theo thời gian sau khi bắt đầu thử nghiệm được vẽ đồ thị và độ dốc ở 4 điểm thời gian cuối cùng được lấy làm Flux (μg/cm^2/ngày).

Kết quả được thể hiện trong Bảng 80.

Các chữ viết tắt trong các bảng có nghĩa là các hợp chất dưới đây.

TBF: terbinafine

AMF: amorolfine

Bảng 80

hợp chất	độ thấm móng ($\mu g/cm^2$ ngày)
I - 1	B
I - 12	B
I - 26	B
I - 28	A
I - 35	B
I - 44	B
I - 68	B
I - 73	C
I - 79	B
I - 81	B
I - 84	B
I - 90	A
I - 96	B
I - 100	B
I - 110	B
I - 115	B
I - 120	B
I - 121	C
I - 145	B
I - 161	B
I - 168	B
I - 179	B
I - 192	B
I - 206	B
I - 210	B
I - 216	B
I - 219	B
I - 237	B

hợp chất	độ thấm móng ($\mu g/cm^2$/ngày)
I - 252	A
I - 253	B
I - 261	B
I - 295	B
I - 297	B
I - 310	B
I - 311	B
I - 312	B
I - 324	B
I - 330	C
I - 335	C
I - 336	C
I - 343	A
I - 346	B
I - 348	B
I - 349	A
I - 350	B
I - 351	B
I - 354	B
I - 355	B
I - 356	B
I - 357	A
I - 358	B
I - 359	B
I - 360	B
TBF	D
AMF	D

độ thấm móng

A: ≥0,1

B: 0,01 - ít hơn 0,1

C: 0,001 - ít hơn 0,01

D: <0,001

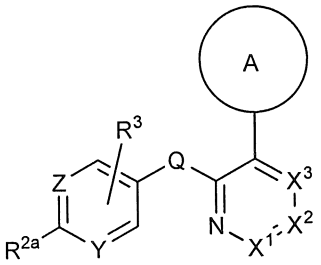
Khả năng áp dụng công nghiệp

Dẫn xuất biaryl (I) hoặc muối của nó theo sáng chế có hoạt tính chống nấm tuyệt vời đối với vi sinh vật gây bệnh nấm nông, và thuốc chống nấm chứa dẫn xuất này làm hoạt chất là hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa các bệnh lây nhiễm do nấm gây ra ở động vật có vú bao gồm người.

Đơn sáng chế này là trên cơ sở đơn sáng chế số 2015-185966 nộp ở Nhật Bản (ngày nộp đơn: 18 tháng 9, 2015), toàn bộ nội dung của nó được kết hợp vào đơn này.

YÊU CẦU BẢO HỘ

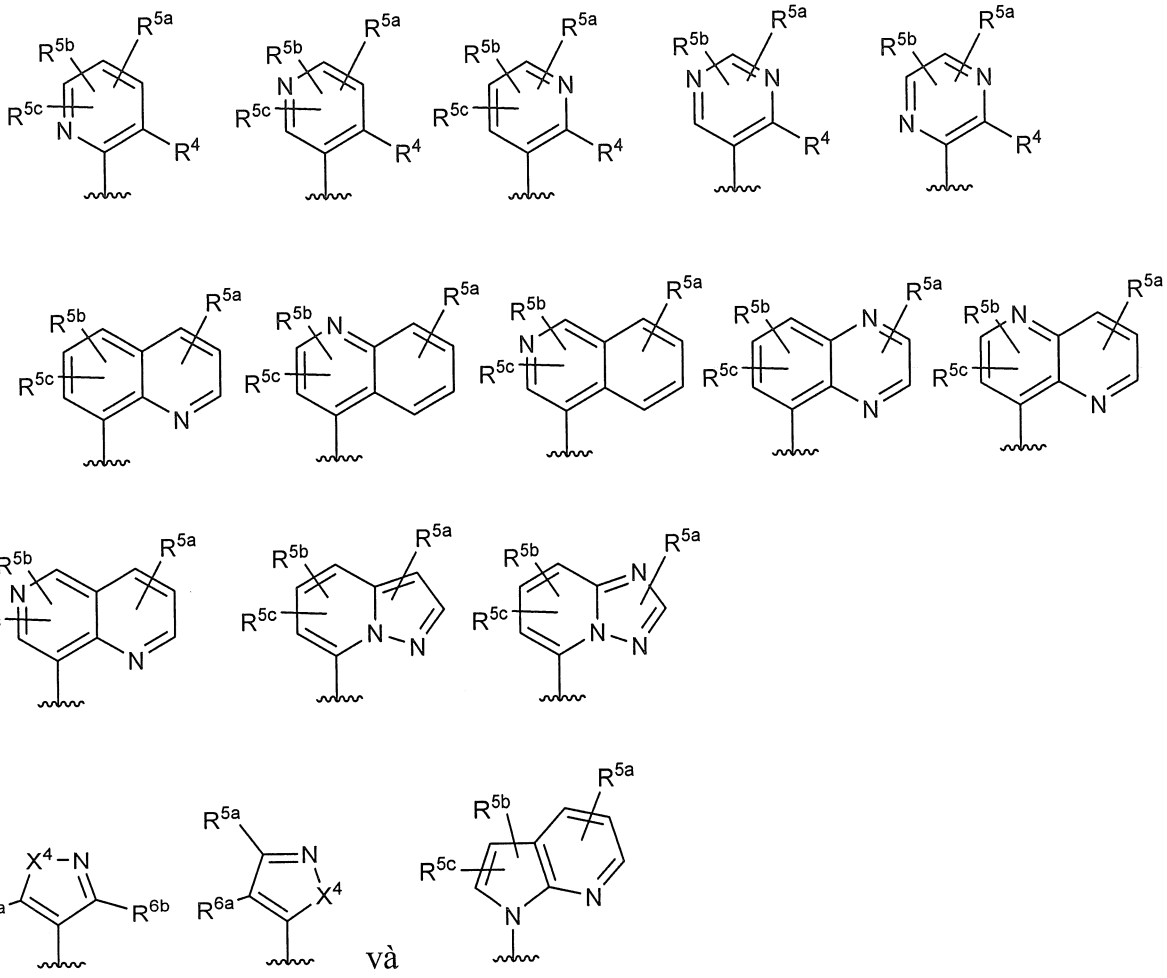
1. Dẫn xuất biaryl có công thức (I) hoặc muối của nó:



(I)

trong đó:

vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có:



và

trong đó:

n là 1 hoặc 2,

R^4 là:

halogen,

xyano,

hydroxyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkyloxy,

nhóm heteroaryl vòng có 5 cạnh,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_2-C_6 alkenyl,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_2-C_6 alkynyl,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 alkylthio,

-NR^dR^e, trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl,

nitro,

formyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy, hoặc

nhóm tùy ý được thế được chọn từ nhóm gồm có C_1-C_6 alkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, và C_1-C_6 alkoxy,

mỗi R^{5a}, R^{5b}, và R^{5c} độc lập là:

hydro,

halogen,

xyano,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl, hoặc

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

X^4 là NR^f, O, hoặc S, trong đó R^f là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, và

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập là:

hydro,

halogen,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc

nhóm tùy ý được thế được chọn từ nhóm gồm có:

C_1-C_6 alkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy, và

C_1-C_6 alkylthio,

Q là O,

mỗi X^1, X^2 và X^3 là CR^1,

Y là CH,

Z là CR^{2b},

mỗi R^1 độc lập là:

hydro,

halogen,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy hoặc

C_1-C_6 haloalkoxy,

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là:

hydro,

halogen,

hydroxyl,

xyano,

formyl,

nhóm pentaflosulfanyl,

-NR^aR^b, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là hydro hoặc nhóm C_1-C_6 tùy ý được thế alkyl, với điều kiện là cả R^a và R^b đều không phải là hydro,

nhóm tùy ý được thế được chọn từ nhóm gồm có:

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyloxy,

C_3-C_7 xycloalkyl,

heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkyloxy,

C_2-C_6 alkenyl,

C_2-C_6 alkenyloxy,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkyl,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkoxy,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy,

C_2-C_6 alkynyl,

C_2-C_6 alkynyloxy,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkoxy,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkyl,

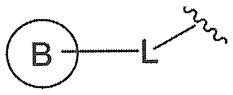
C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy,

C_1-C_6 alkylthio, và

C_1-C_6 haloalkylthio,

hoặc

nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

trong đó:

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$, $-(CH_2)_pO(CH_2)_q-$, $-NR^c(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pNR^c-$ hoặc $-(CH_2)_pNR^c(CH_2)_q-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của $(CH_2)_p$ và $(CH_2)_q$ tùy ý được thế bằng halogen, C_1-C_4 alkyl, hoặc C_3-C_7 xycloalkyl,

p là 1, 2 hoặc 3,

q là 1, 2 hoặc 3,

R^c là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl, và

vòng B là an cacboxycle tùy ý được thế, hoặc dị vòng tùy ý được thế, hoặc

R^{2a} và R^{2b} có thể được liên kết để tạo thành $-(CH_2)_r-$ mà tùy ý được thế bằng halogen, hydroxyl, hoặc oxo và r là 3, 4, 5, hoặc 6, và

R^3 là:

hydro,

halogen,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc

nhóm tùy ý được thế được chọn từ nhóm gồm có: C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6

alkoxy, C_3-C_7 xycloalkyl, C_2-C_6 alkenyl, C_2-C_6 alkynyl, và aralkyl.

2. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó:

mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là:

hydro,

halogen,

xyano,

nhóm pentaflosulfanyl,

$-NR^aR^b$, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là:

hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng xyano,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_2-C_6 alkenyl; với điều kiện là R^a và R^b đều không phải là hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng $-OR^g$, trong đó R^g là:

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl,

xyanometyl,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl, hoặc

$-CONR^jR^k$ trong đó mỗi R^j và R^k độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng xyano,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng heteroxycloalkyl,

C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng -NR^hR^i, trong đó R^h là C_1-C_6 alkyl và R^i là:

hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

xyanometyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl, hoặc

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 alkoxy được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy,

C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyloxy,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng C_1-C_6 alkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkyloxy,

C_2-C_6 alkenyl,

C_2-C_6 alkenyloxy,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkyl,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 alkoxy,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_2-C_6 alkenyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy,

C_2-C_6 alkynyl,

C_2-C_6 alkynyloxy,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkoxy,

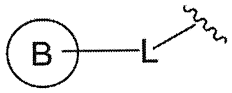
C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 haloalkoxy,

C_1-C_6 alkylthio,

C_1-C_6 haloalkylthio, hoặc

nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

trong đó:

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$, $-NR^c(CH_2)_p-$, hoặc $-(CH_2)_pNR^c-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng halogen,

p là 1 hoặc 2,

R^c là hydro hoặc metyl, và

vòng B là phenyl, pyrolyl, furyl, thienyl, imidazolyl, triazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, thiadiazolyl, oxadiazolyl, pyridyl, pyridazinyl, pyrimidinyl, hoặc pyrazinyl, hoặc

R^{2a} và R^{2b} có thể được liên kết để tạo thành $-(CH_2)_r-$ mà tùy ý được thế bằng halogen, hydroxyl, hoặc oxo và r là 3, 4, 5, hoặc 6, và

R^3 là:

hydro,

halogen,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_2-C_6 alkenyl,

C_2-C_6 alkynyl, hoặc

aralkyl,

R^4 là:

halogen,

xyano,

hydroxyl,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl,

heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkyloxy,

nhóm heteroaryl vòng có 5 cạnh,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_2-C_6 alkenyl,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_2-C_6 alkynyl,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 alkylthio,

-NR^dR^e, trong đó mỗi R^d và R^e độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl,

nitro,

formyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxycacbonyl, hoặc

nhóm C_1-C_6 alkylcacbonyloxy,

mỗi R^{6a} và R^{6b} độc lập là:

hydro,

halogen,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc

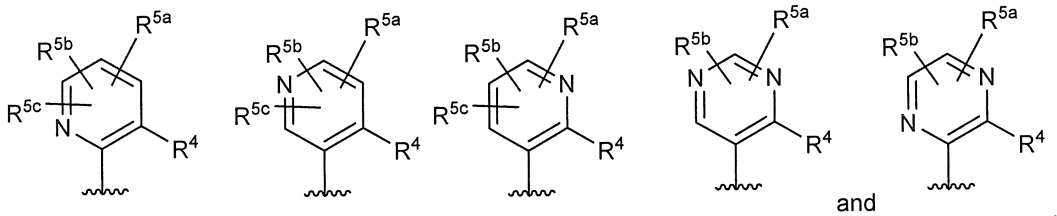
C_1-C_6 alkylthio.

3. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó X^1 là CH.

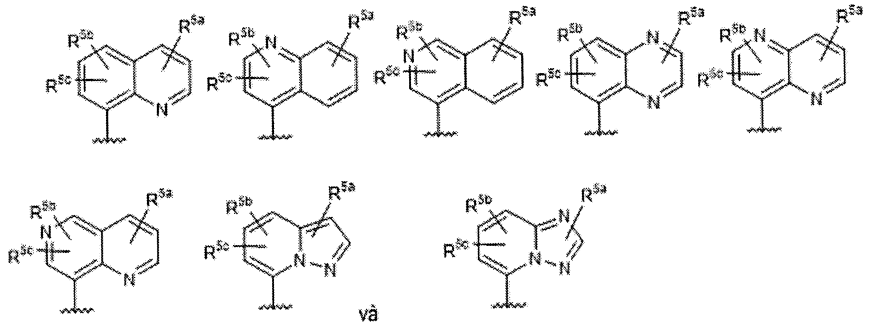
4. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó X^1 và X^3 là CH, X^2 là CR^1, và R^1 là hydro hoặc halogen.

5. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó mỗi X^1, X^2, và X^3 là CH.

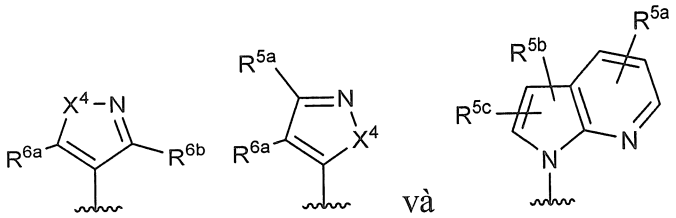
6. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có:



7. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có:



8. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó vòng A là vòng được chọn từ nhóm gồm có:



9. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^4 là halogen, xyano, C_1-C_6 alkyl, C_1-C_6 haloalkyl, C_3-C_7 xycloalkyl, C_1-C_6 alkoxy, C_1-C_6 haloalkoxy, vinyl, etynyl, hoặc C_1-C_6 alkylthio.

10. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^4 là halogen, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, xyclopropyl, C_1-C_4 alkoxy, hoặc C_1-C_4 haloalkoxy.

11. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó:

R^{2a} là:

hydro,

halogen,

xyano,

nhóm pentaflosulfanyl,

-NR^aR^b, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là:

hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng xyano,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_2-C_6 alkenyl, với điều kiện là R^a và R^b đều không phải là hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng -OR^g, trong đó R^g là:

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

C_2-C_6 alkenyl-C_1-C_6 alkyl,

C_2-C_6 alkynyl-C_1-C_6 alkyl,

xyanometyl,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl, hoặc

-$CONR^jR^k$ trong đó mỗi R^j và R^k độc lập là hydro hoặc C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng xyano,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng heteroxycloalkyl,

C_1-C_6 haloalkyl được thế bằng -NR^hR^i, trong đó R^h là C_1-C_6 alkyl và R^i là hydro, C_1-C_6 alkyl, hoặc C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 alkoxy được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy,

C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyloxy,

C_3-C_7 xycloalkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng C_1-C_6 alkyl,

C_3-C_7 xycloalkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

heteroxycloalkyl,

heteroxycloalkyloxy,

C_2-C_6 alkenyl,

C_2-C_6 alkenyloxy,

C_2-C_6 alkynyl,

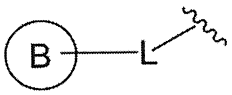
C_2-C_6 alkynyloxy,

C_2-C_6 alkynyloxy-C_1-C_4 alkyl,

C_1-C_6 alkylthio,

C_1-C_6 haloalkylthio, hoặc

nhóm có công thức (I-A)



(I-A)

trong đó:

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_pO-$, $-NR^c(CH_2)_p-$ hoặc $-(CH_2)_pNR^c-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng halogen,

p là 1 hoặc 2,

R^c là hydro hoặc metyl, và

vòng B là phenyl, imidazolyl, pyrazolyl, oxazolyl, thiazolyl, hoặc oxadiazolyl, và

R^{2b} là:

hydro,

halogen,

xyano,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkoxy, hoặc

C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc

R^{2a} và R^{2b} có thể được liên kết để tạo thành -$(CH_2)_r$- mà tùy ý được thế bằng halogen, hydroxyl, hoặc oxo và r là 3, 4, 5, hoặc 6.

12. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó:

R^{2a} là:

hydro,

halogen,

xyano,

-NR^aR^b, trong đó mỗi R^a và R^b độc lập là:

hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_4 alkoxy, hoặc

C_1-C_6 alkyl được thế bằng C_1-C_6 alkoxycacbonyl, với điều kiện là R^a và R^b đều không phải là hydro,

C_1-C_6 alkyl,

C_1-C_6 haloalkyl,

C_1-C_6 alkoxy,

C_1-C_6 haloalkoxy,

C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl,

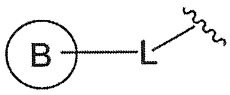
C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl,

C_1-C_6 alkylcacbonyl,

C_1-C_6 alkoxycacbonyl,

C_3-C_7 xycloalkyl, hoặc

nhóm có công thức (I-A)


(I-A)

trong đó:

L là liên kết đơn, $-(CH_2)_p-$, $-O(CH_2)_p-$, hoặc $-(CH_2)_pO-$, trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro của $(CH_2)_p$ tùy ý được thế bằng halogen,

p là 1 hoặc 2, và

vòng B là phenyl hoặc pyrazolyl, và

R^{2b} là:

hydro,

halogen, hoặc

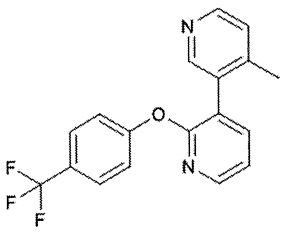
metyl, hoặc

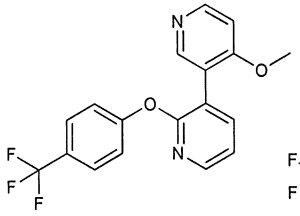
R^{2a} và R^{2b} có thể được liên kết để tạo thành $-(CH_2)_r-$ và r là 3 hoặc 4.

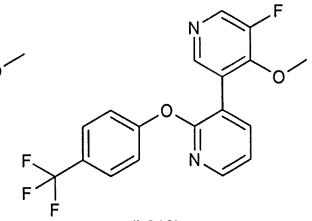
13. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó mỗi R^{2a} và R^{2b} độc lập là hydro, C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 haloalkyl, C_1-C_4 alkoxy, C_1-C_4 haloalkoxy, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 alkyl, C_1-C_4 alkoxy-C_1-C_4 haloalkyl hoặc C_3-C_7 xycloalkyl, với điều kiện là R^{2a} và R^{2b} đều không phải là hydro.

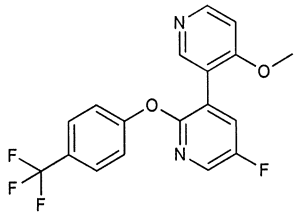
14. Dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó, trong đó R^{2b} là hydro hoặc C_1-C_4 alkyl.

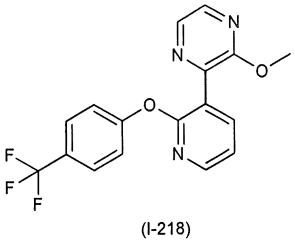
15. Dẫn xuất biaryl, hoặc muối của nó, được chọn từ nhóm gồm có:

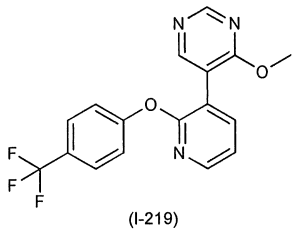

(I-206)

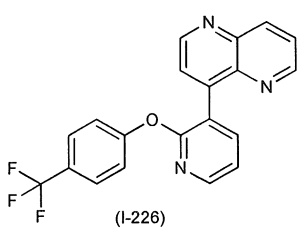

(I-210)

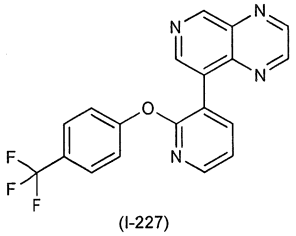

(I-212)

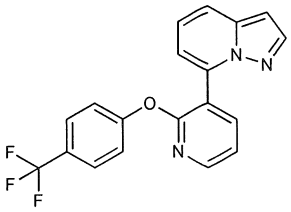

(I-216)

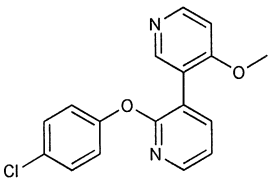

(I-218)

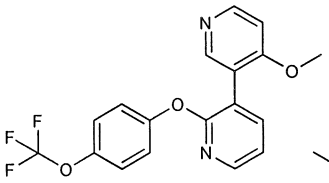

(I-219)

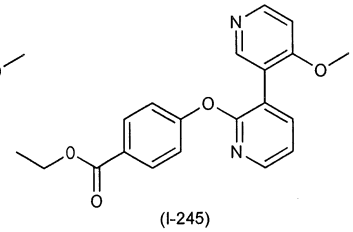

(I-226)

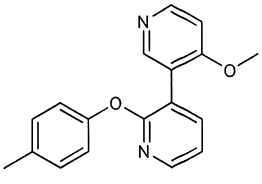

(I-227)

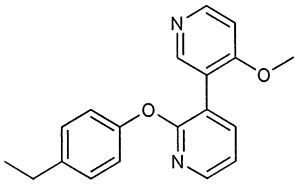

(I-228)

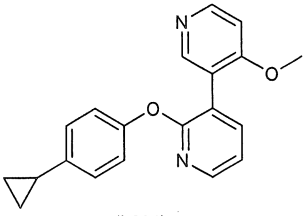

(I-235)

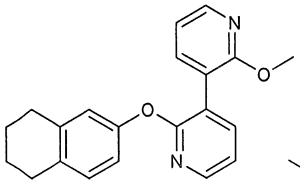

(I-237)

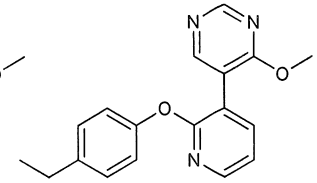

(I-245)

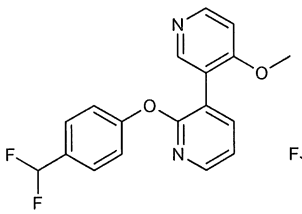

(I-252)

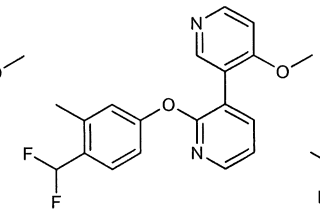

(I-253)

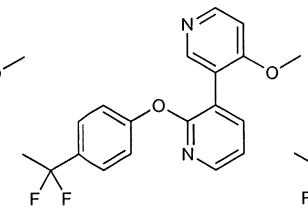

(I-261)

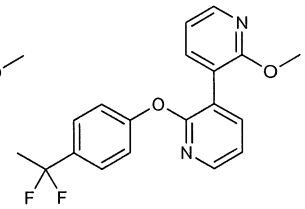

(I-269)

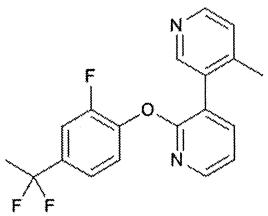

(I-282)

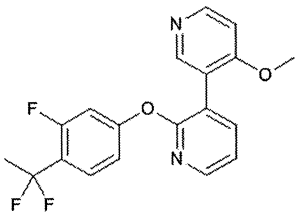

(I-294)

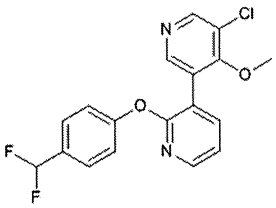

(I-295)


(I-297)

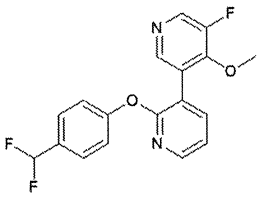

(I-298)


(I-303)


(I-304)


(I-355)

và


(I-356)

16. Thuốc chứa dẫn xuất biaryl theo điểm 1 hoặc muối của nó.