(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) **1-0035488**

(51)[7] **C07D 249/04**; C07D 498/08; A61K 31/433; A61K 31/4439; A61K 31/444; A61K 31/454; A61K 31/4709; A61K 31/4725; A61K 31/498; A61K 31/506; A61K 31/5377; A61K 31/538; A61K 31/5386; A61P 35/00; A61P 43/00; C07D 271/10; C07D 413/06; C07D 413/10; C07D 413/12; C07D 413/14; C07D 417/06; C07D 417/12; C07D 491/107; C07D 498/04; A61K 31/4245; A61K 31/428

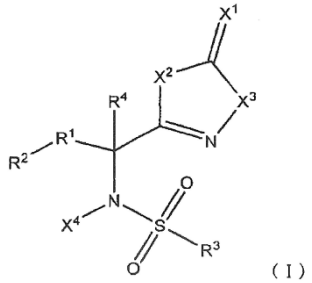
(13) **B**

(21) 1-2018-06048
(22) 30/05/2017
(86) PCT/JP2017/020166 30/05/2017
(87) WO2017/209155 07/12/2017
(30) 2016-109609 31/05/2016 JP
(45) 25/04/2023 421
(43) 25/06/2019 375A
(73) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
1-27, Kandanishiki-cho, Chiyoda-ku, Tokyo 1018444, Japan
(72) MIYAHARA, Seiji (JP); UENO, Hiroyuki (JP); HARA, Shoki (JP); OGINO, Yoshio (JP).
(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONAMIT HOẶC MUỐI CỦA HỢP CHẤT NÀY, CHẾ PHẨM ỨC CHẾ RIBONUCLEOTIT REDUCTAZA, THUỐC, DƯỢC PHẨM VÀ CHẾ PHẨM CHỐNG KHỐI U CHỨA HỢP CHẤT SULFONAMIT HOẶC MUỐI CỦA HỢP CHẤT NÀY

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamit có hoạt tính ức chế ribonucleotit reductaza hoặc muối của nó, và dược phẩm chứa hợp chất này làm thành phần hoạt tính.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I):



(I)

[trong đó, X^1 là nguyên tử oxy hoặc tương tự; X^2 là nguyên tử oxy; X^3 là -NH-; X4 là nguyên tử hydro hoặc tương tự; R^1 là -C (R^{11}) (R^{12})- hoặc tương tự; R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau và mỗi R^{11} và R^{12} là nguyên tử hydro hoặc tương tự; R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm được thế tùy ý hoặc tương tự; R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm được thế tùy ý hoặc tương tự; R^4 là nguyên tử hydro hoặc tương tự] hoặc muối của chúng.

Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonamit có hoạt tính ức chế ribonucleotit reductaza hoặc muối của hợp chất này, và dược phẩm chứa thành phần hoạt tính là hợp chất này.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Ribonucleotit reductaza (dưới đây còn được gọi là RNR) được cấu thành từ dị oligome của cấu trúc dưới phân tử lớn M1 và cấu trúc dưới phân tử nhỏ M2, và sự biểu hiện của cả hai cấu trúc dưới phân tử này được yêu cầu cho hoạt tính của enzym. RNR nhận diện ribonucleosit 5'-diphosphat (dưới đây còn được gọi là NDP) là cơ chất và xúc tác phản ứng khử đối với 2'-deoxyribonucleosit 5'-diphosphat (dưới đây còn được gọi là dNDP). Bởi vì RNR là enzym hạn chế tốc độ trong con đường tổng hợp dNTP mới, nên RNR giữ vai trò thiết yếu trong việc tổng hợp và sửa chữa ADN (tài liệu phi sáng chế 1).

Hoạt tính enzym của RNR có liên quan chặt chẽ đến sự tăng sinh tế bào, và có báo cáo rằng hoạt tính enzym này đặc biệt cao ở bệnh ung thư (tài liệu phi sáng chế 2). Thật vậy, trong nhiều loại khối u rắn và bệnh ung thư máu khác nhau, nhiều mối liên hệ được báo cáo với sự biểu hiện quá mức của M2, cấu trúc dưới phân tử của RNR, và việc chẩn đoán các bệnh này (tài liệu phi sáng chế 3 và 4). Ngoài ra, sự ức chế sự phát triển tế bào bằng cách ức chế RNR và tác dụng chống khối u in vivo được báo cáo trong các dòng tế bào thu được từ nhiều loại ung thư và trong các mô hình không thuộc lâm sàng (tài liệu phi sáng chế 5 và 6), do đó được gợi ý là RNR là một trong số các phân tử đích quan trọng để điều trị bệnh ung thư.

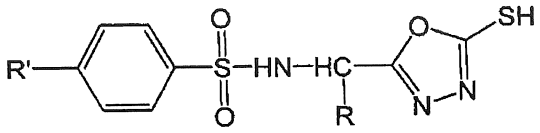
Thông thường, hydroxyure (dưới đây còn được gọi là HU) và 3-aminopyridin-2-carboxaldehyt thiosemicarbazon (dưới đây còn được gọi là 3-AP) được biết là các hợp chất có hoạt tính ức chế RNR. Các hợp chất này có cấu trúc khác với các hợp chất

sulfonamit theo sáng chế. Mặc dù HU được sử dụng trong lâm sàng hơn 30 năm, nhưng hoạt tính ức chế RNR của nó rất yếu và tác dụng bị hạn chế (tài liệu phi sáng chế 7). Ngoài ra, sự dung nạp để sử dụng của HU cũng được xem là vấn đề (tài liệu phi sáng chế 8). Trong khi, 3-AP có cấu trúc có khả năng chelat hóa thành ion kim loại, và được biết là 3-AP chelat hóa chủ yếu thành ion sắt, nhờ đó ức chế RNR (tài liệu phi sáng chế 9). Tuy nhiên, 3-AP được gợi ý là có tác dụng hướng đích lệch đến các protein yêu cầu ion sắt khác nhau, và được biết rằng gây ra các tác dụng phụ như chứng giảm oxy không khí thở vào, chứng khó thở, methemoglobin huyết và tương tự trong các trường hợp lâm sàng (tài liệu phi sáng chế 10).

Do đó, cần phát triển chất ức chế RNR có hoạt tính ức chế RNR tốt hơn và có cấu trúc không chelat hóa với ion kim loại và hữu ích đối với các bệnh liên quan đến RNR, như khối u.

Trong khi, là hợp chất có cấu trúc sulfonamit, tài liệu phi sáng chế 11 bộc lộ hợp chất (4a-e) có công thức dưới đây:

Công thức hóa học 1



(trong đó, R là CH_2Ph, và R' là Me). Tuy nhiên, hợp chất (4a-e) là chất sản xuất trung gian để thu được các dẫn xuất 5-benzylthio-1,3,4-oxadiazol là hợp chất mục tiêu có hoạt tính kháng HIV. Tài liệu phi sáng chế 11 không bộc lộ hoạt tính sinh lý của hợp chất (4a-e), và không gợi ý hoạt tính ức chế RNR và tác dụng chống khối u của hợp chất (4a-e).

Tài liệu tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Tài liệu phi sáng chế

Tài liệu phi sáng chế 1 Annu. Rev. Biochem. 67, 71-98. (1998)

Tài liệu phi sáng chế 2 J. Biol. Chem. 245, 5228-5233. (1970)

Tài liệu phi sáng chế 3 Nat. Commun. 5, 3128 doi: 10.1038 / ncomms 4128 (2014)

Tài liệu phi sáng chế 4 Clin. Sci. 124, 567-578. (2013)

Tài liệu phi sáng chế 5 Expert. Opin. Ther. Targets 17, 1423 - 1437 (2013)

Tài liệu phi sáng chế 6 Biochem. Pharmacol. 59, 983-991 (2000)

Tài liệu phi sáng chế 7 Biochem. Pharmacol. 78, 1178- 11 85 (2009)

Tài liệu phi sáng chế 8 Cancer Res. 54, 3686-3691 (1994)

Tài liệu phi sáng chế 9 Pharmacol. Rev. 57, 547-583 (2005)

Tài liệu phi sáng chế 10 Future Oncol. 8, 145-150 (2012)

Tài liệu phi sáng chế 11 J. Enzym. Inhib. Med. Chem. 26, 5, 668 - 680 (2011)

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Vấn đề kỹ thuật

Mục đích của sáng chế là đề xuất hợp chất mà ức chế chọn lọc và mạnh mẽ RNR và hữu ích làm chất chống khối u và chất trị liệu các bệnh khác liên quan đến RNR.

Giải pháp kỹ thuật

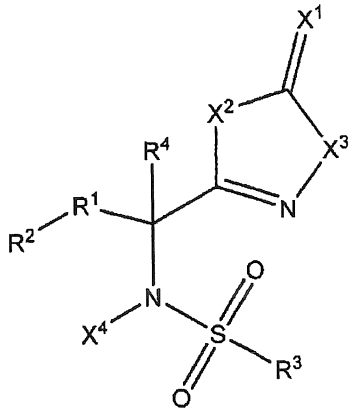
Kết quả của các nghiên cứu chuyên sâu giải quyết các vấn đề nêu trên, các tác giả sáng chế theo sáng chế phát hiện ra rằng nhóm các hợp chất có cấu trúc sulfonamit được thể hiện bằng công thức (I) dưới đây có hoạt tính ức chế RNR tuyệt vời, và hữu ích làm chất chống khối u v.v., và sáng chế được tạo ra.

Sáng chế đề xuất các mục từ [1] đến [33] dưới đây.

[1]

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) dưới đây:

Công thức hóa học 2



(I)

[Trong công thức,

X^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

X^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-;

X^3 là -NH- hoặc nguyên tử oxy;

X^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})-$ hoặc $-C(=CH_2)-$;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, theo cách khác có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà R^{11} và R^{12} được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon;

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 9 đến 10 cạnh,

trong đó R^2 có thể có các phần tử thế, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể có các phần tử thế,

R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 5 đến 10 cạnh,

trong đó R^3 có thể có các phần tử thế, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể có các phần tử thế; và

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

(với điều kiện X^1 là nguyên tử oxy khi X^2 là nguyên tử oxy, X^3 là -NH-, X^4 là nguyên tử hydro, R^1 là $-CH_2-$, R_2 là nhóm phenyl, R^3 là nhóm 4-metylphenyl, và R^4 là nguyên tử hydro)]

hoặc muối của chúng.

[2]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục [1], trong đó trong công thức (I):

R^{11} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc

R^{11} và R^{12} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà R^{11} và R^{12} được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

[3]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục [1] hoặc mục [2], trong đó trong công thức (I), X^1 là nguyên tử oxy.

[4]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [3], trong đó trong công thức (I), X^2 là nguyên tử oxy.

[5]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [4], trong đó trong công thức (I), X^3 là -NH-.

[6]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [5], trong đó trong công thức (I), X^4 là nguyên tử hydro.

[7]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [6], trong đó trong công thức (I), R^1 là -C (R^{11})(R^{12})- (trong đó R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro).

[8]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [7], trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 9 đến 10 cạnh, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể được thế bằng Rz;

R^{21} là: nguyên tử halogen; nhóm amino cacbonyl; nhóm xyano; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng Rx; nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rx; nhóm C2-C6 alkynyl tùy ý được thế bằng Rx; nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng Ry; hoặc nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rz;

Rx là nguyên tử halogen hoặc nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm;

Ry là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy;

Rz là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, hoặc nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ.

[9]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [8], trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể được thế bằng Rc;

R^{31} là: nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm nitro; nhóm carboxyl; nhóm thioamit; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng Ra; nhóm amino tùy ý được thế bằng Ra; nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rb; nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng Rb; nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl; nhóm C1-C14 axyl tùy ý được thế bằng Rb; nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng Rb; nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rc; nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re; hoặc $-S(=O)_2Rf$;

Ra là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy;

Rb là nguyên tử halogen, nhóm amino, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy;

Rc là: nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm amino; nhóm oxo; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy; hoặc nhóm C7-C13 aralkyloxy;

Rd và Re là giống hoặc khác nhau và là: nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm C7-C13 aralkyloxy; hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl; theo cách khác cùng với nguyên tử nitơ mà liền kề với Rd và Re để tạo ra nhóm vòng dị vòng no hoặc chưa no có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm amino, nhóm vòng dị vòng spiro, hoặc nhóm vòng dị vòng có cầu; và

Rf là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh.

[10]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [9], trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm vòng dị vòng chưa no hoàn toàn hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl) hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm amino cacbonyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C2-C6 alkynyl (tùy ý được thế bằng nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, và nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ).

[11]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [10], trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm phenyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm morpholino, nhóm piperidinyl và nhóm morpholinocacbonyl).

[12]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [11], trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl).

[13]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [12], trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng

nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm amino; nhóm oxo; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy; và nhóm C7-C13 aralkyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy và nhóm C7-C13 aralkyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C14 axyl), nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino và nhóm C1-C6 alkoxy), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl), nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re (trong đó Rd và Re là giống hoặc khác nhau, và là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, theo cách khác cùng với nguyên tử nitơ liền kề để tạo ra: nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng nhóm amino, có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy; nhóm dị vòng spiro; hoặc nhóm dị vòng có cầu), hoặc $-S(=O)_2Rf$ (trong đó Rf là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh).

[14]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [13], trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^3 có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra hydrocacbon đơn vòng no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng các nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm amino; nhóm oxo; và nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; và nhóm C1-C14 axyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino, nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm bao gồm nhóm C1-C6 alkyl và nhóm oxo), nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyamino cacbonyl, nhóm (C7-C13 aralkyloxy)oxyaminocacbonyl, nhóm aminosulfonyl, nhóm C1-C6 alkylsulfonyl , hoặc nhóm piperidinosulfonyl.

[15]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [14], trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (trong đó nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl amino và nhóm C1-C14 axyloxy)), theo cách khác là vòng dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkoxy; nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl; nhóm -$CONH_2$; nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl; nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl; nhóm morpholin-4-ylcacbonyl; nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl; nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl; và nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octanyl),

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm hydroxyamino cacbonyl.

[16]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [15], trong đó trong công thức (I):

X^1 là nguyên tử oxy,

X^2 là nguyên tử oxy,

X^3 là -NH-,

X^4 là nguyên tử hydro,

R^1 là -C(R^{11})(R^{12})- (trong đó R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro), và

R^2 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl); và

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (trong đó nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl amino, và nhóm C1-C14 axyloxy)), theo cách khác là vòng dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl, nhóm morpholin-4-ylcacbonyl, nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl và nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octanyl),

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm hydroxyamino cacbonyl.

R^4 là nguyên tử hydro.

[17]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [16], trong đó trong công thức (I):

X^1 là nguyên tử oxy,

X^2 là nguyên tử oxy,

X^3 là -NH-,

X^4 là nguyên tử hydro,

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})-$ (trong đó R^{11} là nhóm metyl, và R^{12} là nguyên tử hydro), và

R^2 là nhóm phenyl, hoặc nhóm naphtyl, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn, để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl); và

R^{21} là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^3 là nhóm phenyl (trong đó nhóm phenyl có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm phenyl có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng benzen, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm C1-C6 alkyl), hoặc nhóm pyridyl (tùy ý được thế bằng

nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, hoặc nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm -$CONH_2$;

R^4 là nguyên tử hydro.

[18]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ 1 đến 17, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất (1)-(19) dưới đây:

(1) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(2) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(3) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(4) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(5) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(6) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(7) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(8) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(9) 2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-clo-benzamit;

(10) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;

(11) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit;

(12) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-chroman-8-sulfonamit;

(13) N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit;

(14) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit;

(15) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit;

(16) 3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N,N-dimetylpicolinamit;

(17) 4-amino-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit;

(18) 4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit; hoặc

(19) 5-clo-2-((1S,2R)-metyl-d3-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit.

[19]

Chất ức chế ribonucleotit reductaza chứa thành phần hoạt tính là hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [16].

[20]

Thuốc chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18].

[21]

Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] và chất mang dược dụng.

[22]

Chế phẩm chống khối u chứa thành phần hoạt tính là hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18].

[23]

Chế phẩm chống khối u dùng qua đường miệng chứa thành phần hoạt tính là hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18].

[24]

Sử dụng hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] để sản xuất chất ức chế ribonucleotit reductaza.

[25]

Sử dụng hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] để sản xuất dược phẩm.

[26]

Sử dụng hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] để sản xuất chất chống khối u.

[27]

Sử dụng hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] để sản xuất chất chống khối u dùng qua đường miệng.

[28]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] dùng để ức chế ribonucleotit reductaza.

[29]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] dùng làm thuốc.

[30]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị khối u.

[31]

Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị khối u bằng cách dùng qua đường miệng.

[32]

Phương pháp ức chế ribonucleotit reductaza bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] cho đối tượng cần điều trị.

[33]

Phương pháp ngăn ngừa và/hoặc điều trị khối u bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo mục bất kỳ trong số các mục từ [1] đến [18] cho đối tượng cần điều trị.

Hiệu quả của sáng chế

Theo sáng chế, hợp chất sulfonamit được thể hiện bằng công thức (I) ở trên hoặc muối của hợp chất này hữu ích làm chất ức chế RNR được đề xuất.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có hoạt tính ức chế RNR tuyệt vời, và thể hiện tác dụng ức chế sự phát triển đối với dòng tế bào ung thư. Do đó, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này hữu ích làm chất chống khối u và chất trị liệu các bệnh khác mà RNR có liên quan.

Mô tả vắn tắt các hình vẽ

Fig.1 là biểu đồ minh họa sự biến đổi hàng ngày của thể tích khối u tương đối (dưới đây còn được gọi là "RTV") bằng hợp chất theo sáng chế.

Fig.2 là biểu đồ thể hiện sự biến đổi hàng ngày của RTV bằng hợp chất theo sáng chế.

Fig.3 là biểu đồ thể hiện sự biến đổi hàng ngày của RTV bằng hợp chất theo sáng chế.

Fig.4 là biểu đồ thể hiện sự biến đổi hàng ngày của RTV bằng hợp chất theo sáng chế.

Mô tả chi tiết sáng chế

Hợp chất theo sáng chế được thể hiện bằng công thức (I) là hợp chất có cấu trúc sulfonamit, và là hợp chất không được mô tả trong tài liệu tình trạng kỹ thuật của sáng chế được mô tả dưới đây.

"CA-CB" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm có số lượng cacbon của A-B trong bản mô tả. Ví dụ, "nhóm C1-C6 alkyl" là nhóm alkyl có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon. Thuật ngữ "cạnh A-B" chỉ số nguyên tử cấu thành vòng (các cạnh của vòng) là A-B. Ví dụ, "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh" nghĩa là nhóm dị vòng chưa no có số cạnh của vòng từ 5 đến 10.

"Phần tử thế" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm aminocacbonyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C2-C6 alkynyl, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C6 alkoxy halogen hóa, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng chưa no, nhóm dị vòng no, nhóm dị vòng no chứa nitơ, nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy và tương tự.

"Nguyên tử halogen" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, và nguyên tử iot.

"Nhóm C1-C6 alkyl" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon, như nhóm metyl, nhóm etyl, nhóm n-propyl, nhóm isopropyl, nhóm n-butyl, nhóm isobutyl, nhóm tert-butyl, nhóm n-pentyl, nhóm isopentyl, nhóm hexyl và tương tự.

"Nhóm C2-C6 alkynyl" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon mạch thẳng hoặc nhánh chưa no có từ 2 đến 6 nguyên tử cacbon và ít nhất một liên kết ba, ví dụ, etynyl, nhóm 1- hoặc 2-propynyl, nhóm 1-, 2- hoặc 3-butynyl, nhóm 1-metyl-2-propynyl và tương tự.

"Nhóm C3-C6 xycloalkyl" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon vòng no có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm xyclopropyl, nhóm xyclobutyl, nhóm xyclopentyl, nhóm xyclohexyl và tương tự.

"Nhóm C1-C6 alkoxy" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm oxy mà nhóm hydrocacbon no mạch thẳng hoặc nhánh có từ 1 đến 6 nguyên tử cacbon được liên kết, ví dụ, nhóm metoxy, nhóm etoxy, nhóm propoxy, nhóm isopropoxy, nhóm n-butoxy, nhóm isobutoxy, nhóm tert-butoxy, nhóm pentyloxy, nhóm isopentyloxy, nhóm hexyloxy và tương tự.

"Nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm C1-C6 alkoxy trong đó một trong số nguyên tử hydro của nhóm C1-C6 alkoxy được thế bằng nhóm C1-C6 alkoxy, ví dụ, nhóm metoxymetoxy, nhóm metoxyetoxy, nhóm metoxypropoxy, nhóm etoxymetoxy, nhóm etoxyetoxy, nhóm propoxymetoxy và tương tự.

"Nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm C1-C6 alkyl trong đó một hoặc nhiều nguyên tử hydro được thế bằng nguyên tử halogen, ví dụ, nhóm flometyl, nhóm diflometyl, nhóm triflometyl, nhóm triclometyl, nhóm floetyl, nhóm 1,1,1-trifloetyl, nhóm mono flo-n-propyl, nhóm perflo-n-propyl, nhóm perfloisopropyl và tương tự.

"Nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm hydrocacbon thơm đơn vòng hoặc đa vòng có từ 6 đến 14 nguyên tử cacbon, ví dụ, nhóm phenyl, nhóm naphtyl, nhóm antraxeny, nhóm phenanthryl, nhóm florenyl và tương tự.

"Nhóm dị vòng chưa no" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc đa vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3). Nhóm dị vòng chưa no bao gồm nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn (nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn) và nhóm dị vòng chưa no một phần (nhóm dị vòng chưa no một phần).

Nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn bao gồm, ví dụ, nhóm pyrolyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm triazolyl, tetrazolyl, furanyl (nhóm furyl), nhóm

oxazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm thiophenyl (nhóm thienyl), nhóm thiazolyl, nhóm isothiazolyl, nhóm thiadiazolyl, nhóm pyridinyl (nhóm pyridyl), nhóm pyrimidinyl (nhóm pyrimidyl), nhóm pyrazinyl (nhóm pyrazyl), nhóm pyridazinyl, nhóm indolyl, nhóm isoindolyl, nhóm indazolyl (nhóm benzpyrazol), nhóm benzimidazolyl, nhóm benzotriazolyl, nhóm azaindolyl, nhóm pyrolopyridinyl, nhóm imidazopyridinyl, nhóm pyrazolopyridinyl, nhóm triazolopyridinyl, nhóm pyrolopyrimidinyl, nhóm imidazopyrimidinyl, nhóm pyrazolopyrimidinyl, nhóm benzofuranyl, nhóm benzoxazolyl, nhóm benzothiophenyl (nhóm benzothienyl), nhóm benzothiazolyl, nhóm benzothiadiazolyl, nhóm benzofuranyl (nhóm benzofuryl), nhóm quinolyl, nhóm isoquinolyl, nhóm quinazolinyl, nhóm quinoxalyl và tương tự.

Nhóm dị vòng chưa no một phần bao gồm, ví dụ, nhóm dihydropyranyl, nhóm dihydrotriazolyl, nhóm dihydrofuranyl, nhóm dihydrooxadiazolyl, nhóm dihydroquinolyl, nhóm dihydroquinazolinyl, nhóm indolinyl, nhóm tetrahydroisoquinolyl, nhóm metylendioxyphenyl, nhóm etylendioxyphenyl, nhóm dihydrobenzofuranyl, nhóm dihydro-benzoxazolyl, nhóm dihydropyridooxazinyl và tương tự.

"Nhóm dị vòng no" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm dị vòng no hoàn toàn một vòng hoặc đa vòng có ít nhất một nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tốt hơn là từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3), và bao gồm, ví dụ, nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidinyl, nhóm piperazinyl, nhóm hexametylenimino, nhóm morpholino, nhóm thiomorpholino, nhóm homopiperazinyl, nhóm tetrahydrofuranyl, nhóm tetrahydropyranyl, nhóm tetrahydrothiophenyl, nhóm thiazolidinyl, nhóm oxazolidinyl và tương tự.

"Nhóm dị vòng no chứa nitơ" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm dị vòng no có một hoặc nhiều nguyên tử nitơ, mà tùy ý chứa nguyên tử khác loại khác nguyên tử nitơ, và bao gồm, ví dụ, nhóm morpholino.

"Nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm cacbonyl mà nhóm dị vòng no chứa nitơ được liên kết, và bao gồm, ví dụ, nhóm morpholinocacbonyl.

"Nhóm C1-C14 axyl", được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm cacbonyl mà nguyên tử hydro, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no được liên kết, và bao gồm, ví dụ: nhóm formyl; nhóm (C1-C6 alkyl) cacbonyl như nhóm axetyl, nhóm propanoyl, nhóm butanoyl; nhóm (C3-C6 xycloalkyl) cacbonyl như nhóm xyclopropanoyl, nhóm xyclobutanoyl; hoặc nhóm arylcacbonyl (C6-C13) như nhóm benzoyl, nhóm naphtyl cacbonyl, nhóm florenylcacbonyl.

"Nhóm C1-C14 axylamino" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm amino trong đó một hoặc hai nguyên tử hydro được thế bằng nhóm C1-C14 axyl, và bao gồm, ví dụ, nhóm axetylamino, nhóm propanoylamino, nhóm butanoylamino, nhóm xyclopropanoyl amino.

"Nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl", được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm cacbonyl mà nhóm C1-C6 alkoxy được liên kết, và bao gồm, ví dụ, nhóm metoxycacbonyl, nhóm etoxycacbonyl, nhóm n-propoxycacbonyl, nhóm isopropoxycacbonyl, nhóm n-butoxycacbonyl, nhóm tert-butoxycacbonyl và tương tự.

"Nhóm C1-C14 axyloxy" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ, ví dụ, nhóm formyloxy; nhóm (C1-C6 alkyl)cacbonyloxy như nhóm metyl cacbonyloxy, nhóm etyl cacbonyloxy, nhóm n-propyl cacbonyloxy, nhóm isopropylcacbonyloxy, nhóm n-butylcacbonyloxy, nhóm iso-butylcacbonyloxy, nhóm tert-butylcacbonyloxy, nhóm n-pentylcacbonyloxy, nhóm iso-pentylcacbonyloxy, nhóm hexylcacbonyloxy và tương tự; nhóm (C3-C6 xycloalkyl)cacbonyloxy như nhóm xyclopropanoyloxy, nhóm xyclobutanoyloxy và tương tự; nhóm (C6-C13 aryl)cacbonyloxy như nhóm phenylcacbonyloxy, nhóm naphtylcacbonyloxy, nhóm florenylcacbonyloxy và tương tự.

"Nhóm C7-C13 aralkyloxy" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm alkylloxy trong đó một nguyên tử hydro được thế bằng nhóm aryl, và bao gồm, ví dụ, nhóm benzyloxy, nhóm phenetyloxy, nhóm naphtylmetyloxy, nhóm florenylmetyloxy và tương tự.

"Vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng hoặc đa vòng, và bao gồm, ví dụ, vòng xyclopropan, vòng xyclobutan, vòng xyclopentan, vòng xyclohexan,

vòng xycloheptan, vòng xyclooctan, vòng xyclobuten, vòng xyclopenten, vòng xyclohexen, vòng xyclohepten, vòng xyclooctadien và tương tự.

"Vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng hoặc đa vòng có nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và bao gồm, ví dụ, vòng oxiran, vòng azetidin, vòng pyrolidin, vòng imidazolidin, vòng piperidin, vòng piperazin, vòng morpholin, vòng tetrahydrofuran, vòng tetrahydropyran, vòng dioxan, vòng tetrahydrothiophen, vòng dihydropyran, vòng dihydrofuran và tương tự.

"Nhóm dị vòng spiro" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm dị vòng spiro no hoặc chưa no có nguyên tử cacbon spiro và nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và bao gồm, ví dụ, nhóm 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octanyl, nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl và tương tự.

"Nhóm dị vòng có cầu" được sử dụng trong bản mô tả này chỉ nhóm dị vòng có cầu có nhiều hơn một vòng, có hai cacbon ở đầu cầu và nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và bao gồm, ví dụ, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octanyl và tương tự.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) trong bản mô tả, X^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh. X^1 tốt hơn là nguyên tử oxy.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) trong bản mô tả, X^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-. X^2 tốt hơn là nguyên tử oxy.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) trong bản mô tả, X^3 là -NH- hoặc nguyên tử oxy. X^3 tốt hơn là -NH-.

Trong các hợp chất có công thức (I), X^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

"Nhóm C1-C6 alkyl" được thể hiện bằng X^4 tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl.

X^4 tốt hơn là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})-$ hoặc $-C(=CH_2)-$.

Trong -C(R^{11})(R^{12})-, R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, và là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, theo cách khác cùng với các nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

"Nguyên tử halogen" được thể hiện bằng R^{11} và R^{12} tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, nguyên tử brom, tốt hơn nữa là nguyên tử flo.

"Nhóm C1-C6 alkyl" được chỉ ra trong R^{11} và R^{12} tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl hoặc nhóm etyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl.

"Vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon", được tạo ra bởi sự kết hợp R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng gắn vào, tốt hơn là vòng hydrocacbon no đơn vòng có từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, và tốt hơn nữa là vòng xyclopropan.

Tốt hơn là, R^{11} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, theo cách khác R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nữa là, R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro, và tốt hơn nữa là R^{11} là nhóm metyl, và R^{12} là nguyên tử hydro.

R^1 tốt hơn là -C(R^{11}) (R^{12})-, R^{11} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, theo cách khác R^{11} và R^{12} cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon. Tốt hơn nữa là, -C(R^{11}) (R^{12})-, và, R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, R^{12} là nguyên tử hydro. Thậm chí tốt hơn nữa là -CH(CH_3)-.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 9 đến 10 cạnh.

"Nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm" được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, thậm chí tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Hơn nữa, "nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 9 đến 10 cạnh" được thể hiện bằng R^2 tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 2 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ và nguyên tử lưu huỳnh, thậm chí tốt hơn nữa là nhóm benzothiophenyl, nhóm benzothiazolyl, nhóm quinolyl.

Trong các hợp chất có công thức (I), R^2 có thể được thế hoặc có thể có phần tử thế. Hơn nữa, khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^2 có thể tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh có (các) phần tử thế, trong đó các phần tử thế này được ngưng tụ để tạo ra vòng cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào.

Khi R^2 có phần tử thế, thì vị trí được thế của phần tử thế này không bị giới hạn cụ thể, nhưng, ví dụ, tốt hơn là ở vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 khi R^2 là nhóm phenyl. Hơn nữa, số lượng phần tử thế không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* nó không được thế hoặc 1-4, và tốt hơn nữa là 1-4 hoặc 1-3. Khi số lượng phần tử thế bằng hai hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

Trong các hợp chất có công thức (I), tốt hơn là, R^2 có thể được thế bằng "phần tử thế", tốt hơn nữa là, R^2 có thể được thế bằng R^{21}. Ngoài ra, tốt hơn là, khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn vào để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng Rz.

R^{21}, có thể được thế ở R^2, là nguyên tử halogen, nhóm aminocacbonyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Rx, nhóm C3-C6 xycloalkyl có thể được thế bằng Rx, nhóm C2-C6 alkynyl có thể được thế bằng Rx, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng Ry, hoặc vòng dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh có thể được thế bằng Rz.

Vị trí ở đó R^{21} được thế không bị giới hạn cụ thể, nhưng, ví dụ, tốt hơn là ở vị trí 2, 3, 5, hoặc 6 khi R^2 là nhóm phenyl. Hơn nữa, số lượng phần tử thế R^{21} không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* nó không được thế, hoặc 1-4, tốt hơn

nữa là 1-4 hoặc 1-3. Khi số lượng phần tử thế R^{21} này bằng hai hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nguyên tử halogen" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nguyên tử brom.

"Nhóm C1-C6 alkyl" trong "nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Rx" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl hoặc nhóm etyl.

Phần tử thế Rx trong "nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Rx" được chỉ ra trong R^{21} là nguyên tử halogen hoặc nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm. Phần tử thế Rx tốt hơn là nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nguyên tử flo. Số lượng Rx được thế ở nhóm C1-C6 alkyl không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* không được thế, hoặc 1-3. Khi số lượng phần tử thế Rx bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm C3-C6 xycloalkyl" trong "nhóm C3-C6 xycloalkyl có thể được thế bằng Rx" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nhóm xyclopropyl.

Rx trong "nhóm C3-C6 xycloalkyl có thể được thế bằng Rx" được chỉ ra trong R^{21} là nguyên tử halogen như được đề cập ở trên, hoặc nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, tốt hơn là nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nguyên tử flo. Số lượng Rx được thế ở nhóm C3-C6 xycloalkyl không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* nó không được thế, hoặc 1, tốt hơn nữa là 0. Khi số lượng phần tử thế Rx bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm C2-C6 alkynyl" trong "nhóm C2-C6 alkynyl có thể được thế bằng Rx" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nhóm C2-C4 alkynyl, tốt hơn nữa là nhóm etynyl.

Phần tử thế Rx trong "nhóm C2-C6 alkynyl có thể được thế bằng Rx" được chỉ ra trong R^{21} là nguyên tử halogen như được đề cập ở trên, hoặc nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, tốt hơn là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Số lượng Rx được thế ở nhóm C2-C6 alkynyl không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* nó không được thế, hoặc 1, tốt hơn nữa là 1. Khi số

lượng phần tử thế Rx bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm" trong "nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng Ry" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Phần tử thế Ry trong "nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng Ry" được chỉ ra trong R^{21} là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy.

Nguyên tử halogen được chỉ ra trong Ry tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo. Ngoài ra, nhóm C1-C6 alkoxy được chỉ ra trong Ry tốt hơn là nhóm C1-C3 alkoxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy. Phần tử thế Ry trong "nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng Ry" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nhóm C1-C3 alkoxy, tốt hơn nữa là nguyên tử flo, nguyên tử clo hoặc nhóm metoxy. Số lượng Ry được thế trong nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* không được thế, hoặc bằng 1 hoặc 2. Khi số lượng phần tử thế Ry bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh" trong "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rz" được chỉ ra trong R^{21} tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn hoặc một phần đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh hoặc nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ hoặc nguyên tử oxy. Tốt hơn là, nhóm pyrolyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidyl, nhóm oxazolyl, nhóm dihydropyridooxazinyl, tốt hơn nữa là, nhóm pyrazolyl, nhóm pyridyl, nhóm pyrimidyl, nhóm oxazolyl, nhóm dihydropyridooxazinyl, tốt hơn nữa là nhóm pyrazolyl.

Phần tử thế Rz trong "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rz" được chỉ ra trong R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14

hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, hoặc nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ.

"Nguyên tử halogen" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nguyên tử flo hoặc nguyên tử clo.

"Nhóm C1-C6 alkyl" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl, hoặc nhóm etyl.

"Nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl halogen hóa, tốt hơn nữa là nhóm diflometyl hoặc nhóm triflometyl.

"Nhóm C3-C6 xycloalkyl" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nhóm xyclopropyl hoặc nhóm xyclobutyl.

"Nhóm C1-C6 alkoxy" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nhóm C1-C3 alkoxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy.

"Nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nhóm phenyl.

"Nhóm dị vòng no chứa nitơ" được thể hiện bằng Rz tốt hơn là nhóm morpholino hoặc nhóm piperidinyl.

"Nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ" được chỉ ra trong Rz tốt hơn là nhóm morpholinocacbonyl.

Phần tử thế Rz trong "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rz" tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm phenyl, nhóm morpholino, nhóm piperidinyl, hoặc nhóm morpholinocacbonyl, tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl. Số lượng Rz được thế ở nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* không được thế, hoặc tốt hơn là 1 hoặc 2. Khi số lượng phần tử thế Rz bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

R^{21}, có thể được thế ở R^2, tốt hơn là, nguyên tử halogen, nhóm aminocacbonyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C2-C6 alkynyl (tùy ý được thế bằng nhóm C6-C14 hydrocacbon

thơm), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, và nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ).

Tốt hơn nữa là, nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm phenyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm morpholino, nhóm piperidinyl và nhóm morpholinocacbonyl).

Tốt hơn nữa là, nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl).

Tốt hơn nữa là, nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

Trong các hợp chất có công thức (I), khi số lượng phần tử thế ở R^2 bằng 2 hoặc nhiều hơn, và có hai phần tử thế ở các cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì "vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh có thể có (các) phần tử thế", được tạo ra bởi sự kết hợp các phần tử thế và nguyên tử cacbon mà chúng được gắn, là vòng, ví dụ vòng được ngưng tụ với vòng benzen". Vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh" trong "vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, có thể có (các) phần tử thế" tốt hơn là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng, hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là, vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8

nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là, vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 nguyên tử cacbon, hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, và thậm chí tốt hơn nữa là, vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon, tốt hơn nữa là vòng hydrocacbon no có 5 nguyên tử cacbon.

Phần tử thế Rz trong "vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng Rz", được đề cập ở trên, là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, hoặc nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ, tốt hơn là nhóm C1-C6 alkyl, và tốt hơn nữa là, nhóm C1-C3 alkyl, và thậm chí tốt hơn nữa là, nhóm metyl. Số lượng Rz thế ở vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, *nghĩa là,* không được thế, hoặc bằng một, tốt hơn nữa là bằng không, *nghĩa là,* không được thế. Khi số lượng phần tử thế Rz bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì loại phần tử thế có thể giống hoặc khác nhau.

"Vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng Rz" tốt hơn là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon, tùy ý được thế bằng Rz, hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (có thể được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl) hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl), tốt hơn nữa là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl), tốt hơn nữa là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl).

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), vòng được ngưng tụ, được tạo ra khi hợp chất có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm của R^2, ví dụ, vòng dihydro-inden, vòng tetrahydronaphtalen, vòng dihydrobenzofuran.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^2 tốt hơn là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, và R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^2 có thể là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl) trong đó các phần tử thế được ngưng tụ cùng với nguyên tử cacbon mà mỗi phần tử thế này được liên kết, hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl); và

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm aminocacbonyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C2-C6 alkynyl (tùy ý được thế bằng nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc vòng dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, và nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ).

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^2 tốt hơn nữa là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^2 có thể tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử

cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl) trong đó các phần tử thế được ngưng tụ cùng với nguyên tử cacbon mà từng phần tử thế này được liên kết;

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm phenyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc vòng dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm morpholino, nhóm piperidinyl và nhóm morpholinocacbonyl).

Ngoài ra, trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^2 tốt hơn nữa là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^2 có thể tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl) trong đó các phần tử thế này được ngưng tụ cùng với nguyên tử cacbon mà từng phần tử thế này được liên kết; và

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc vòng dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl).

Ngoài ra, trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^2 đặc biệt tốt hơn là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkyl); nhóm indanyl (nhóm 2,3-dihydro-1H-indenyl); hoặc nhóm tetrahydronaphtyl.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 5 đến 10 cạnh.

"Nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm" được chỉ ra trong R^3 tốt hơn là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, tốt hơn nữa là nhóm phenyl, hoặc nhóm naphtyl, đặc biệt tốt hơn là nhóm phenyl.

"Nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 5 đến 10 cạnh" được chỉ ra trong R^3 là nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là, nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 7 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, đặc biệt tốt hơn là vòng dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy. Tốt hơn là, nhóm imidazolyl, nhóm pyridyl, nhóm thiophenyl, nhóm indolyl, nhóm indazolyl, nhóm benzopyranyl, nhóm benzotriazolyl, nhóm benzothiadiazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm quinolyl, tốt hơn nữa là nhóm imidazolyl, nhóm pyridyl, nhóm thiophenyl, nhóm indolyl, nhóm indazolyl, nhóm benzopyranyl, nhóm benzotriazolyl, nhóm benzothiadiazolyl, nhóm quinolyl, tốt hơn nữa là nhóm pyridyl, nhóm thiophenyl, nhóm indolyl, nhóm indazolyl, nhóm benzopyranyl, nhóm benzotriazolyl, nhóm quinolyl, tốt hơn nữa là nhóm pyridyl.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^3 có thể được thế hoặc có thể có phần tử thế. Ngoài ra, khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^3 có thể tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, có thể được thế, trong đó các phần tử thế này được ngưng tụ cùng với nguyên tử cacbon mà từng phần tử thế này được liên kết; và

Khi R^3 có phần tử thế, thì vị trí của phần tử thế này không bị giới hạn cụ thể. Mặc dù số lượng phần tử thế này không bị giới hạn, nhưng đặc biệt tốt hơn là bằng 0, nghĩa là, không được thế. Theo cách khác, số lượng phần tử thế này nằm trong khoảng từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3. Khi số lượng phần tử thế bằng hai hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), tốt hơn là R^3 có thể được thế bằng "phần tử thế", tốt hơn nữa là R^3 có thể được thế bằng R^{31}. Ngoài ra, tốt hơn là, khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^3 có thể tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một

phần có từ 4 đến 8 cạnh, có thể được thế bằng Rc, trong đó các phần tử thế này được ngưng tụ cùng với nguyên tử cacbon mà từng phần tử thế này được liên kết.

R^{31}, có thể được thế ở R^3, là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Ra, nhóm amino có thể được thế bằng Ra, nhóm C3-C6 xycloalkyl có thể được thế bằng Rb, nhóm C1-C6 alkoxy có thể được thế bằng Rb, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl có thể được thế bằng Rb, vòng C6-C14 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng Rb, vòng dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh có thể được thế bằng Rc, nhóm aminocacbonyl có thể được thế bằng Rd và Re, hoặc $-S(=O)_2Rf$.

Mặc dù số lượng phần tử thế không bị giới hạn, nhưng đặc biệt tốt hơn là bằng 0, nghĩa là, không được thế. Theo cách khác, số lượng phần tử thế này nằm trong khoảng từ 1 đến 4, tốt hơn nữa là từ 1 đến 3. Khi số lượng phần tử thế bằng hai hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nguyên tử halogen" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nguyên tử flo, nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom, tốt hơn nữa là nguyên tử clo, hoặc nguyên tử brom.

"Nhóm C1-C6 alkyl" của "nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Ra" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl.

Phần tử thế Ra của "nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Ra" được chỉ ra trong R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy.

"Nguyên tử halogen" được chỉ ra trong Ra tốt hơn là nguyên tử flo.

"Nhóm C1-C14 axyl" được chỉ ra trong Ra tốt hơn là nhóm axetyl.

"Nhóm C1-C14 axyloxy" được chỉ ra trong Ra tốt hơn là nhóm axetyloxy.

"Nhóm C2-C6 alkynyl" được chỉ ra trong Ra tốt hơn là nhóm etynyl, nhóm 1-propynyl.

"Nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy" được chỉ ra trong Ra tốt hơn là nhóm metoxymetoxy.

Phần tử thế Ra của "nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng Ra" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy, tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxy. Mặc dù số lượng Ra được thế ở alkyl C1-C6 không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc được thế một hoặc nhiều lần. Khi số lượng phần tử thế Ra bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

Ra của "nhóm amino tùy ý được thế bằng Ra" được chỉ ra trong R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy, tốt hơn là nhóm C1-C14 axyl, tốt hơn nữa là nhóm axetyl.

Số lượng Ra được thế ở nhóm amino không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc bằng 1, tốt hơn nữa là bằng 0.

"Nhóm C3-C6 xycloalkyl" trong "nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm xyclopropyl.

Rb trong "nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy.

"Nguyên tử halogen" được chỉ ra trong Rb tốt hơn là nguyên tử flo.

"Nhóm C1-C6 alkoxy" được chỉ ra trong Rb tốt hơn là nhóm C1-C3 alkoxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy.

Rb trong "nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm amino. Số lượng Rb thế ở nhóm C3-C6 xycloalkyl không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc bằng 1, tốt hơn nữa là bằng 0. Khi số lượng phần tử thế Rb bằng hai hoặc nhiều hơn, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm C1-C6 alkoxy" trong "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm C1-C3 alkoxy, tốt hơn nữa là nhóm metoxy.

Rb trong "nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31}, như được đề cập ở trên, là nguyên tử halogen, nhóm amino, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy,

tốt hơn là nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nguyên tử flo. Mặc dù số lượng phần tử thế Rb ở nhóm C1-C6 alkoxy không bị giới hạn, nhưng số lượng này bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc một hoặc hai. Khi số lượng phần tử thế Rb bằng hai hoặc nhiều hơn hai, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm C2-C4 alkoxycacbonyl, tốt hơn nữa là nhóm metoxycacbonyl.

"Nhóm C1-C14 axyl" trong "nhóm C1-C14 axyl tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm axetyl.

Rb trong "nhóm C1-C14 axyl tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31}, được đề cập ở trên, là nguyên tử halogen, nhóm amino, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, tốt hơn là nguyên tử halogen, tốt hơn nữa là nguyên tử flo. Mặc dù số lượng phần tử thế Rb ở nhóm C1-C14 axyl không bị giới hạn, nhưng số lượng này có thể bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc từ một đến ba. Khi số lượng phần tử thế Rb bằng hai hoặc nhiều hơn hai, thì các loại phần tử thế này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm thioamit" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là $-C(=S)-NH_2$.

"Nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm" trong "nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, và tốt hơn nữa là nhóm phenyl.

Phần tử thế Rb trong "nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng Rb" được chỉ ra trong R^{31}, được đề cập ở trên, là nguyên tử halogen, nhóm amino, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy, và tốt hơn là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C3 alkoxy, và tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, và tốt hơn nữa là nguyên tử flo. Mặc dù số lượng Rb thế ở nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc bằng một. Khi số lượng phần tử thế Rb bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì loại của các nhóm này có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh" trong "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rc" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn hoặc chưa no một phần đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và

nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy. Tốt hơn là, nhóm pyrolyl, nhóm imidazolyl, nhóm pyrazolyl, nhóm tetrazolyl, nhóm isoxazolyl, nhóm oxadiazolyl, nhóm dihydro oxadiazolyl, tốt hơn là, nhóm pyrazolyl, nhóm 1,3,4-oxadiazolyl, nhóm 2,3-dihydro-1,3,4-oxazolyl.

Phần tử thế Rc trong "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng một hoặc nhiều Rc" được chỉ ra trong R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, hoặc nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C1-C14 axyloxy, hoặc nhóm C7-C13 aralkyloxy.

"Nguyên tử halogen" được chỉ ra trong Rc tốt hơn là nguyên tử flo.

"Nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy" được chỉ ra trong Rc tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, và tốt hơn nữa là nhóm metyl hoặc nhóm hydroxyetyl.

"Nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa" được thể hiện bằng Rc tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl halogen hóa, tốt hơn nữa là nhóm triflometyl, nhóm difloetyl.

"Nhóm C1-C14 axyl" được chỉ ra trong Rc tốt hơn là nhóm axetyl hoặc nhóm xyclopropanoyl.

"Nhóm C1-C14 axylamino" được chỉ ra trong Rc tốt hơn là nhóm axetylamino.

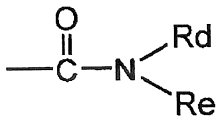
"Nhóm C1-C14 axyloxy" được chỉ ra trong Rc tốt hơn là nhóm axetyloxy.

"Nhóm C7-C13 aralkyloxy" được chỉ ra trong Rc tốt hơn là nhóm benzyloxy.

Rc trong "nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rc" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm oxo, tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm oxo, tốt hơn nữa là nhóm C1-C6 alkyl. Mặc dù số lượng Rc thế ở nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là bằng không, nghĩa là, không được thế, hoặc tốt hơn là bằng một hoặc nhiều hơn 2, tốt hơn nữa là bằng không. Khi số lượng phần tử thế Rc bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì loại nhóm có thể giống hoặc khác nhau.

"Nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re" được chỉ ra trong R^{31} được thể hiện cụ thể bằng nhóm (II) dưới đây.

Công thức 3



(II)

Rd và Re là giống hoặc khác nhau và là: nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm C7-C13 aralkyloxy; hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl; theo cách khác cùng với nguyên tử nitơ liền kề với Rd và Re để tạo ra nhóm vòng dị vòng no hoặc chưa no có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm amino, nhóm vòng dị vòng spiro, hoặc nhóm vòng dị vòng có cầu.

"Nhóm C7-C13 aralkyloxy" được chỉ ra trong Rd hoặc Re tốt hơn là nhóm benzyloxy.

"Nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy" được chỉ ra trong Rd hoặc Re tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, tốt hơn nữa là nhóm metyl, hoặc nhóm hydroxyetyl.

"Nhóm dị vòng no" trong "nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm amino" trong Rd hoặc Re tốt hơn là nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, tốt hơn là nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm azetidinyl, nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidino, nhóm piperazinyl, nhóm morpholino.

"Nhóm dị vòng chưa no" trong "nhóm dị vòng no hoặc chưa no có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm amino", được tạo ra cùng với Rd hoặc Re và các nguyên tử nitơ liền kề, tốt hơn là nhóm dị vòng chưa no hoặc đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có từ 5 đến 6

cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, nguyên tử oxy, đặc biệt tốt hơn là nhóm pyrolyl.

"Nhóm dị vòng spiro" được tạo ra cùng với Rd hoặc Re và nguyên tử nitơ liền kề tốt hơn là nhóm dị vòng monosupiro, tốt hơn nữa là nhóm oxoazaspirononanylcarbamoyl, hoặc nhóm azasupirooctanylcarbamoyl.

"Nhóm dị vòng có cầu" được tạo ra cùng với Rd hoặc Re và nguyên tử nitơ liền kề được chỉ ra tốt hơn là nhóm dị vòng có cầu hai vòng, tốt hơn nữa là nhóm oxoazabixyclooctanylcarbamoyl.

Các phần tử thế Rd và Re trong "nhóm aminocacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là giống hoặc khác nhau, và là nhóm hydroxy hoặc nhóm C1-C6 alkyl, theo cách khác cùng với nguyên tử nitơ liền kề để tạo ra nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh, có thể được thế bằng nhóm amino, có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm dị vòng monosupiro hoặc nhóm dị vòng hai vòng có cầu.

"Nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyamino, nhóm (C7-C13 aralkyl)oxyaminocacbonyl, hoặc nhóm aminocacbonyl vòng, tốt hơn nữa là nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono hoặc di-C1-C3 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyaminocacbonyl, nhóm benzyloxycacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl, nhóm piperidin-1-ylcacbonyl, nhóm piperazin-1-ylcacbonyl, nhóm morpholin-4-ylcacbonyl, nhóm azetidin-1-ylcacbonyl, nhóm oxo azabixyclooctanylcacbonyl, nhóm oxo azaspiro nonanylcacbonyl, nhóm azaspirooctanylcacbonyl, tốt hơn nữa là nhóm $-CONH_2$, nhóm dimetylaminocacbonyl, hoặc nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl.

Rf của "$-S(=O)_2Rf$" được chỉ ra trong R^{31} là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh.

Nhóm C1-C6 alkyl được chỉ ra trong Rf tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl.

Nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh được chỉ ra trong Rf tốt hơn là nhóm dị vòng no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm dị vòng no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là nhóm pyrolidinyl, nhóm piperidino, hoặc nhóm piperazinyl.

"-$S(=O)_2Rf$" được chỉ ra trong R^{31} tốt hơn là nhóm aminosulfonyl, nhóm metylsulfonyl, hoặc nhóm piperidinosulfonyl.

R^{31} có thể được thế bằng R^3 tốt hơn là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino (có thể được thế bằng nhóm C1-C14 axyl), nhóm C3-C6 xycloalkyl (có thể được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino và nhóm C1-C6 alkoxy), vòng dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (có thể được thế bằng nhóm chứa nguyên tử halogen, nhóm oxo, và nhóm C1-C6 alkyl), nhóm aminocacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re (trong đó, Rd và Re là giống hoặc khác nhau, và là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl có thể được thế bằng nhóm hydroxyl, theo cách khác chúng cùng với nguyên tử nitơ liền kề tạo ra nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm dị vòng spiro, hoặc nhóm dị vòng có cầu), hoặc -$S(=O)_2Rf$ (trong đó Rf là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh).

Tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao

gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino, nhóm C3-C6 xycloalkyl (có thể được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-C6 alkyl và nhóm oxo), nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyaminocacbonyl, nhóm (C7-C13 aralkyl)oxyaminocacbonyl, nhóm aminocacbonyl vòng, nhóm aminosulfonyl, nhóm C1-C6 alkylsulfonyl , hoặc nhóm piperidinosulfonyl.

Tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (có thể được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono hoặc di C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm hydroxyamino.

Tốt hơn nữa là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkoxy, hoặc nhóm -$CONH_2$.

Khi hợp chất có công thức (I) có hai hoặc nhiều phần tử thế trên R^3 và hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm của R^3, thì "vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh có thể được thế", được tạo ra với nguyên tử cacbon mà chúng được gắn, là vòng, như vòng ngưng tụ với vòng benzen. "Vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh" trong "vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh có thể được thế" tốt hơn là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon, hoặc vòng khác loại no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là,

vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, tốt hơn nữa là vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử oxy.

Phần tử thế Rc trong "vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng Rc" là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C1-C14 axyloxy, hoặc nhóm C7-C13 aralkyloxy, tốt hơn là nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, tốt hơn nữa là nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl. Số lượng Rc thế ở vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần không bị giới hạn cụ thể, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 3. Khi số lượng phần tử thế Rc bằng 2 hoặc nhiều hơn, thì loại nhóm có thể giống hoặc khác nhau.

"Vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh tùy ý được thế bằng Rc" tốt hơn là vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C1-C14 axyloxy và nhóm C7-C13 aralkyloxy), vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy từ nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C1-C14 axyloxy và nhóm C7-C13 aralkyloxy).

Tốt hơn nữa là, vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, và nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được

thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy).

Tốt hơn nữa là, vòng dị vòng đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axylamino và nhóm C1-C14 axyloxy).

Tốt hơn nữa là, vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 6 cạnh có 1 hoặc hai nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm C1-C6 alkyl).

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), vòng được ngưng tụ được tạo ra khi có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm của R^3, ví dụ, vòng chroman, vòng dihydrobenzoxazin, vòng dihydroinden, vòng indolin, vòng tetrahydroquinoxalin, vòng dihydrobenzodioxan, vòng tetrahydronaphtalen, vòng tetrahydroquinolin, vòng tetrahydroisoquinolin, vòng dihydrobenzothiophen, vòng isoindolin, vòng dihydroisobenzofuran, vòng dihydrobenzoimidazol, và các vòng tương tự.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^3 tốt hơn là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, hoặc khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm bao gồm nhóm được

chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C1-C14 axyloxy, và nhóm C7-C13 aralkyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh hoặc nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C14 axyl), nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino và nhóm C1-C6 alkoxy), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm oxo, và nhóm C1-C6 alkyl), nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re (trong đó Rd và Re là giống hoặc khác nhau, và là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, theo cách khác cùng với nguyên tử nitơ liền kề để tạo ra nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nitơ, lưu huỳnh và nguyên tử oxy, có thể được thế bằng nhóm amino, nhóm dị vòng spiro, hoặc nhóm dị vòng có cầu), hoặc -$S(=O)_2Rf$ (trong đó Rf là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh).

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^3 tốt hơn nữa là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng

có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 tùy ý được thế bằng R^{31}, và khi có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm bao gồm nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino, nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (có thể được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm oxo), nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, nhóm hydroxyamino, nhóm (C7-C13 aralkyl) oxy aminocacbonyl, nhóm amino cacbonyl vòng, nhóm aminosulfonyl, nhóm C1-C6 alkylsulfonyl, hoặc nhóm piperidinosulfonyl.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^3 tốt hơn nữa là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (trong đó nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm này tùy ý được thế bằng R^{31}, và khi nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được

ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng khác loại no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại (tùy ý được thế bằng nhóm chứa nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl, nhóm morpholin-4-ylcacbonyl, nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, và nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octanyl);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm hydroxyamino.

Ngoài ra, trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^3 cụ thể tốt hơn là nhóm phenyl (trong đó nhóm phenyl này có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm phenyl có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng benzen, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng khác loại no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 6 cạnh có một hoặc hai nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm C1-C6 alkyl)), hoặc nhóm pyridyl (tùy ý được thế bằng nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono hoặc di C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm pyrolidin-1-yl cacbonyl);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkoxy, hoặc nhóm -$CONH_2$.

Trong các hợp chất được thể hiện bằng công thức (I), R^4 là nguyên tử hydro, hoặc nhóm C1-C6 alkyl.

"Nhóm C1-C6 alkyl" được chỉ ra trong R^4 tốt hơn là nhóm C1-C3 alkyl, tốt hơn nữa là nhóm metyl.

R^4 tốt hơn là nguyên tử hydro, hoặc nhóm metyl, tốt hơn nữa là nguyên tử hydro.

Trong các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, các hợp chất được ưu tiên bao gồm dưới đây.

Trong công thức (I),

X^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

X^2 là nguyên tử oxy;

X^3 là -NH-;

X^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm metyl;

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})$ (trong đó R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau, và nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl);

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm phenyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm morpholino, nhóm piperidinyl và nhóm morpholinocacbonyl);

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 tùy ý được thế bằng R^{31}, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm bao gồm nhóm được chọn từ nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; và nhóm C1-C14 axyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino, nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), vòng C6-C10 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-C6 alkyl và nhóm oxo), nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyaminocacbonyl, nhóm (C7-C13 aralkyloxy)oxyaminocacbonyl, nhóm aminocacbonyl vòng, nhóm aminosulfonyl, nhóm C1-C6 alkylsulfonyl , hoặc nhóm piperidinosulfonyl; và

R^4 là nguyên tử hydro;

hoặc muối của chúng.

Hơn nữa, trong các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, các hợp chất có thể được ưu tiên hơn bao gồm dưới đây.

Trong công thức (I),

X^1 là nguyên tử oxy;

X^2 là nguyên tử oxy;

X^3 là -NH-;

X^4 là nguyên tử hydro;

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})$ (trong đó R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro);

R^2 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (trong đó nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng R^{31}, và khi nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy) hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế

bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl, nhóm morpholin-4-ylcacbonyl, nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonanyl, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octanyl, và nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octanyl);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có từ 5 đến 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyaminocacbonyl; và

R^4 là nguyên tử hydro;

hoặc muối của chúng.

Trong các hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, các hợp chất có thể được ưu tiên hơn bao gồm dưới đây.

Trong công thức (I),

X^1 là nguyên tử oxy;

X^2 là nguyên tử oxy;

X^3 là -NH-;

X^4 là nguyên tử hydro;

R^1 là -$C(R^{11})(R^{12})$ (trong đó R^{11} là nhóm metyl, và R^{12} là nguyên tử hydro);

R^2 là nhóm phenyl hoặc nhóm naphtyl, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^3 là nhóm phenyl (trong đó nhóm phenyl tùy ý được thế bằng R^{31}, và khi nhóm phenyl có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng benzen, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này được gắn vào tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxyl và nhóm C1-C6 alkyl), hoặc nhóm pyridyl (tùy ý được thế bằng nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl)

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm -$CONH_2$; và

R^4 là nguyên tử hydro;

hoặc muối của chúng.

Hợp chất có thể được ưu tiên cụ thể theo sáng chế bao gồm dưới đây.

(1) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(2) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(3) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(4) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(5) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(6) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(7) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(8) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit;

(9) 2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-clo-benzamit;

(10) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit;

(11) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit;

(12) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-chroman-8-sulfonamit;

(13) N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metyl-chroman-8-sulfonamit;

(14) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit;

(15) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit;

(16) 3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N,N-dimetylpicolinamit;

(17) 4-amino-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit;

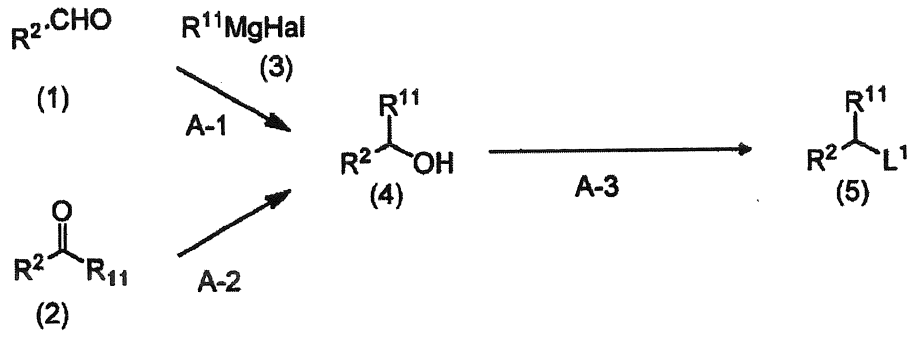
(18) 4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit; và

(19) 5-clo-2-((1S,2R)-metyl-d3-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit.

Phương pháp điều chế hợp chất theo sáng chế được mô tả bằng cách đưa ra ví dụ. Hợp chất có công thức (I) theo sáng chế, ví dụ, có thể được điều chế bằng phương pháp sản xuất dưới đây. Tuy nhiên, sáng chế không bị giới hạn ở phương pháp này.

Công thức 4

Bước A



[trong đó, L^1 là nhóm rời chuyển. Các ký hiệu có cùng nghĩa như được xác định ở trên.]

[A-1]

Trong quy trình này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (4) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) phản ứng với thuốc thử hữu cơ kim loại (3) như thuốc thử Grignard được thể hiện bằng $R^{11}MgHal$.

Hal là nguyên tử halogen.

Lượng thuốc thử Grignard (3) nằm trong khoảng từ 0,8 đến 20 đương lượng so với hợp chất (1), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 10 đương lượng. Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -80°C đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -78°C đến 50°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 3 giờ.

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (4), trong đó R^{11} là H, có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức (1) phản ứng với chất khử đã biết thay vì thuốc thử Grignard (3).

Các chất khử được sử dụng bao gồm, ví dụ, natri bohydrua, lithi bohydrua, lithi nhôm hydrua, dietoxy nhôm lithi hydrua, trietoxy lithi nhôm hydrua, tri-t-butoxy nhôm lithi hydrua, nhôm magie hydrua, nhôm hydrua magie clorua, natri nhôm hydrua, natri trietoxynhôm hydrua, bis(2-metoxyetoxy) nhôm natri hydrua, diisobutylnhôm hydrua (dưới đây là DIBAL-H) và các chất tương tự, và tốt hơn là natri bohydrua.

Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là dung môi phản ứng này không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, ete (dietyl ete, tetrahydrofuran,

1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, và tương tự), rượu (metanol, etanol, và tương tự), và nước, và tốt hơn là metanol.

Lượng chất khử được sử dụng nằm trong khoảng từ 0,8 đến 10 đương lượng so với hợp chất (1), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng từ 0°C đến nhiệt độ ở điểm sôi của dung môi, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2 giờ. Do đó, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (4) thu được theo cách trên có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng phương pháp tách và tinh chế đã biết được mô tả dưới đây.

[A-2]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (4) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (2) phản ứng với các chất khử đã biết.

Các chất khử được sử dụng bao gồm natri bohydrua.

Các dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ảnh hưởng đến phản ứng, và, ví dụ, ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), rượu (metanol, etanol, 2-propanol, tert-butanol, etylen glycol, v.v.), nước và tương tự, tốt hơn là metanol hoặc etanol.

Lượng chất khử nằm trong khoảng từ 0,8 đến 10 đương lượng so với hợp chất (2), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0°C đến nhiệt độ ở điểm sôi của dung môi, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,05 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2 giờ. Do đó, hợp chất thu được được thể hiện bằng công thức chung (4) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết được mô tả dưới đây.

[A-3]

Trong quy trình này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (5) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (4) phản ứng với chất halogen hóa hoặc sulfonyl halogenua hydrocacbon.

Các nhóm rời chuyển được thể hiện bằng L^1, ví dụ, là nguyên tử halogen như nguyên tử clo, nguyên tử brom hoặc nguyên tử iot, nhóm metylsulfonyloxy, nhóm triflometylsulfonyloxy, nhóm sulfonyloxy hữu cơ như nhóm p-tolylsulfonyloxy.

Các dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua, v.v.), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, pyridin, v.v.), và tốt hơn là ete.

Các chất halogen hóa được sử dụng, ví dụ, thionyl clorua, oxalyl clorua, phospho pentaclorua, phospho triclorua, thionyl bromua, phospho tribromua và tương tự. Tốt hơn là, thionyl clorua hoặc phospho tribromua. Hydrocacbon sulfonyl halogenua, ví dụ, là metansulfonyl clorua, etansulfonyl clorua, p-toluensulfonyl clorua hoặc phenylsulfonyl clorua và tương tự.

Các dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ảnh hưởng đến phản ứng, và, ví dụ, ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), và tốt hơn là diclometan.

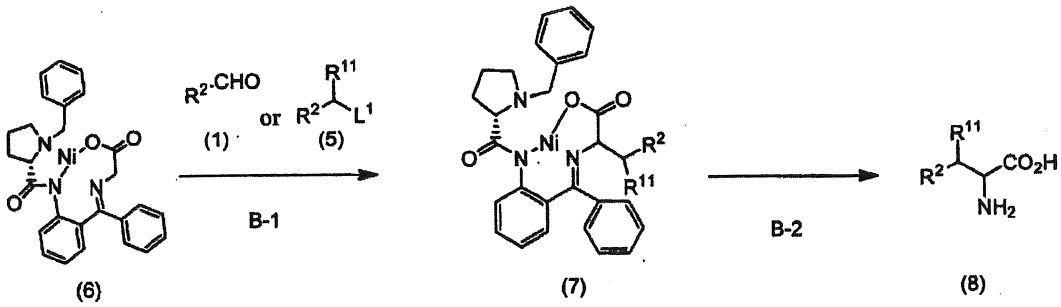
Lượng chất halogen hóa hoặc hydrocacbon sulfonyl halogenua nằm trong khoảng từ 0,3 đương lượng đến 20 đương lượng so với hợp chất (4), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 4 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20°C đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,01 đến 200 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 giờ đến 24 giờ. Do đó, hợp chất thu được được thể hiện bằng công thức chung (5) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có

sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết được mô tả dưới đây.

Công thức 5

Bước B



[Các ký hiệu trong công thức như được xác định ở trên.]

[B-1]

Trong quy trình này, phức chất niken được thể hiện bằng công thức chung (7) được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (1) hoặc (5) phản ứng với hợp chất sẵn có được thể hiện bằng công thức (6).

Các dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là chúng không ảnh hưởng đến phản ứng, và ví dụ, dung môi hữu cơ hoặc hỗn hợp của chúng như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), amit (N,N-dimetylformamit (dưới đây, cũng được đề cập đến là DMF), N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, và tốt hơn là DMF.

Các bazơ được sử dụng là, ví dụ: amin hữu cơ như trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, lutidin, hoặc colidin; các muối kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri phosphat, kali phosphat, natri hydroxit, kali hydroxit; alkoxit kim loại kiềm như natri metoxit, natri etoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit; lithi amit bazơ mạnh như lithi diisopropylamit; hexametyldisilazan bazơ mạnh như lithi hexametyl disilazan, natri hexametyldisilazan,

kali hexametyldisilazan; và tốt hơn là natri hydroxit, kali hydroxit, kali tert-butoxit và tương tự.

Lượng bazơ được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 100 đương lượng so với hợp chất (6), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng.

Lượng hợp chất (1) hoặc (5) nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng so với hợp chất (6), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -80 đến 50°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -60 đến 40°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,2 đến 24 giờ, tốt hơn là từ 0,5 đến 6 giờ. Áp suất được sử dụng trong phương pháp điều chế ở trên không thể bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 atm. Phức chất niken được thể hiện bằng công thức chung (7) thu được trong phương pháp này có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết được mô tả dưới đây.

[B-2]

Trong bước này, axit amin được thể hiện bằng công thức chung (8) có thể được điều chế bằng cách cho phức chất niken hoặc muối của nó phản ứng với axit được thể hiện bằng công thức chung (7).

Các axit được sử dụng không bị giới hạn cụ thể nhưng bao gồm các axit đã biết công khai. Các axit này có thể là axit vô cơ hoặc axit hữu cơ. Axit vô cơ bao gồm như axit clohydric, axit nitric, axit sulfuric, và axit percloric. Các axit hữu cơ bao gồm như axit axetic, axit trifloaxetic, axit metansulfonic, axit triflometansulfonic, axit oxalic, axit propionic, axit butyric, axit valeric, và tương tự. Tốt hơn là, axit này là axit clohydric, axit sulfuric, axit trifloaxetic, hoặc axit metansulfonic, tốt hơn nữa là, là axit clohydric, hoặc axit metansulfonic.

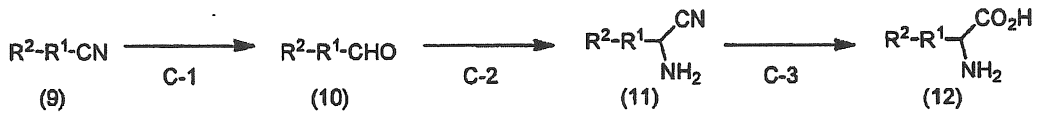
Lượng axit không bị giới hạn cụ thể, và thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 50 đương lượng so với phức chất niken được thể hiện bằng công thức chung (7), và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 10 đương lượng.

Dung môi được sử dụng tốt hơn là rượu, được ưu tiên hơn là metanol hoặc etanol.

Nhiệt độ phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0°C đến 100°C, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 40 đến 80°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 72 giờ, và tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 giờ. Áp suất được sử dụng trong phương pháp điều chế ở trên không bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ của nó bao gồm, từ 0,1 đến 10 atm. Axit amin được thể hiện bằng công thức chung (8) thu được trong phương pháp này có thể được trải qua quy trình kế tiếp có hoặc không có các phương pháp tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết được mô tả dưới đây hoặc chuyển đổi giữa sự bảo vệ và sự khử bảo vệ.

Công thức 6

Bước C



[Các ký hiệu trong công thức như được xác định ở trên.]

[C-1]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (10) có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (9) phản ứng với chất khử đã biết.

Chất khử này là tri(etoxy) nhôm lithi hydrua, tri(sec-butyl)bo lithi hydrua, hoặc DIBAL-H, và tương tự, và tốt hơn là DIBAL-H.

Lượng chất khử thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng so với hợp chất (9), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 10 đương lượng.

Dung môi được sử dụng là dung môi loại ete (tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, v.v.), dung môi có cực không proton (N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, v.v.), dung môi halogen (diclometan, clorofom, v.v.), dung môi hydrocacbon thơm (toluen, xylen, v.v.) hoặc dung môi được trộn của chúng và tương tự, và tốt hơn là diclometan.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -100°C đến 50°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ -100 đến 10°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5 giờ.

Áp suất được sử dụng trong phương pháp điều chế ở trên không thể bị giới hạn cụ thể, và ví dụ về áp suất bao gồm, nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 10 atm.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (10) thu được trong phương pháp này có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết được mô tả dưới đây.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (9) có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo (công bố quốc tế số WO2011/071,565), hoặc, nếu cần, kết hợp các phương pháp được mô tả trong ví dụ tham khảo và ví dụ.

[C-2]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (11) được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (10) phản ứng với chất xyanua và amoniac. Chất xyanua được sử dụng, ví dụ, là hydro xyanua, xyanua kim loại, hợp chất xyanohydrin, axyl xyanua, xyanua được halogen hóa và tương tự. Xyanua kim loại, ví dụ, là xyanua kim loại kiềm như natri xyanua, kali xyanua; xyanua kim loại kiềm thổ như canxi xyanua; xyanua kim loại chuyển tiếp như đồng xyanua. Tốt hơn là kali xyanua.

Amoniac được sử dụng trong bước này có thể là khí amoniac, amoniac lỏng hoặc dung dịch amoniac chứa nước, và dung dịch amoniac chứa nước có thể không yêu cầu thiết bị phản ứng phức tạp.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, và bao gồm ete (tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, v.v.), dung môi có cực không proton (N,N-dimetylformamit, dimetyl sulfoxit, axetonitril, v.v.), dung môi halogen (diclometan, clorofom, v.v.), dung môi hydrocacbon thơm như toluen, dung môi rượu (metanol, etanol, v.v.), nước, và dung môi được trộn của chúng, và tốt hơn là nước và dung môi của metanol được trộn.

Lượng chất xyanua được sử dụng thường nằm trong khoảng từ 1 đến 10 đương lượng so với hợp chất (10), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 2,0 đến 5,0 đương lượng. Lượng amoniac được sử dụng trong phản ứng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,5 đến 10 đương lượng so với hợp chất (10), và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,8 đến 2,5 đương lượng. Amoni clorua được bổ sung khi cần. Lượng amoni clorua thường nằm trong khoảng từ 0,2 đến 2,0 đương lượng so với hợp chất (10), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 0,5 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -100°C đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 5 giờ. Áp suất được sử dụng trong phương pháp điều chế ở trên không thể bị giới hạn cụ thể, và các ví dụ về áp suất của nó bao gồm, nằm trong khoảng từ 0,1 đến 10 atm. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (11) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

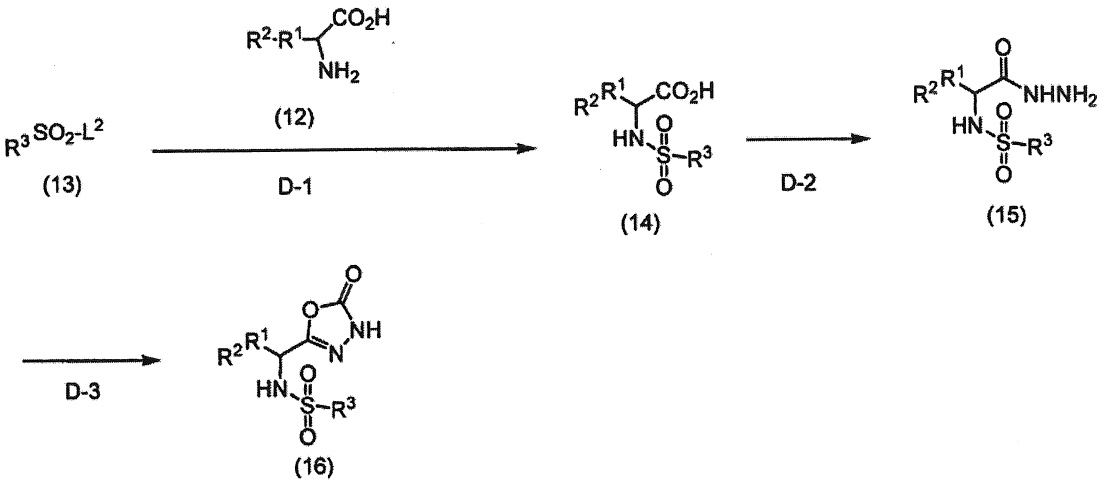
[C-3]

Trong quy trình này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (12) được điều chế theo cách giống như [B-2] được mô tả ở trên bằng cách sử dụng hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (11). Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (12) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây. Dưới đây, quy trình sau đối với các hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (8) và (12) được mô tả làm ví dụ.

Hơn nữa, trong quy trình này, R^1 và R^2 có thể được chuyển đổi thành cấu trúc tương ứng với nhóm bảo vệ/khử bảo vệ hoặc sáng chế.

Công thức 7

Bước D



[Trong công thức này, L^2 là nhóm rời chuyển. Các ký hiệu có cùng nghĩa như được xác định ở trên.]

[D-1]

Trong bước này, axit carboxylic được thể hiện bằng công thức chung (14) có thể được điều chế bằng cách cho axit amin được thể hiện bằng công thức chung (12) phản ứng với axit sulfonic halogenua được thể hiện bằng công thức chung (13) khi có mặt bazơ.

Bazơ được sử dụng là các muối kim loại kiềm như natri cacbonat, kali cacbonat, xesi cacbonat, natri phosphat, kali phosphat, natri hydroxit, hoặc amin hữu cơ như trimetylamin hoặc kali hydroxit, trietylamin, tripropylamin, diisopropyletylamin, N-metylmorpholin, pyridin, lutidin, và colidin được lấy làm ví dụ, và tốt hơn là trietylamin.

Dung môi phản ứng được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, và là dung môi hữu cơ hoặc nước, v.v. như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril, v.v.), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon và tương tự. Các dung môi này có thể được sử dụng trong hỗn hợp ở tỷ lệ thích hợp.

Số đương lượng của bazơ và amin lần lượt nằm trong khoảng từ 0,5 đến 10 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng.

Lượng axit sulfonic halogenua được thiết lập thích hợp bởi các hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (12), nhưng không bị giới hạn, và thường nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng so với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (12), tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 2,5 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng thích hợp bởi các hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (12), nhưng không bị giới hạn, và, ví dụ, nằm trong khoảng từ -20 đến 70°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,1 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,2 đến 6,0 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (13) có thể được điều chế bằng các phương pháp được mô tả trong tài liệu tham khảo (Tetrahedoron Lett. 51,418-421 (2010)), hoặc nếu cần, kết hợp các phương pháp được mô tả trong ví dụ tham khảo và ví dụ.

[D-2]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (15) có thể được điều chế bằng cách cho axit carboxylic được thể hiện bằng công thức chung (14) phản ứng với chất làm ngưng tụ và hydrazin. Theo cách khác, hợp chất này có thể được điều chế bằng cách cho dẫn xuất hydrazin có nhóm bảo vệ thích hợp phản ứng với axit carboxylic được thể hiện bằng công thức chung (14) theo cùng cách, và sau đó thực hiện phản ứng để loại nhóm bảo vệ.

Chất làm ngưng tụ, ví dụ là 1,1'-cacbonyldiimidazol (dưới đây, CDI), dixyclohexylcarbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua và tương tự, tốt hơn là CDI.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.),

hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), và amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc kết hợp.

Lượng chất làm ngưng tụ so với hợp chất được thể hiện bằng công thức (14) thường nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 5. Lượng hydrazin so với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14) thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100 đương lượng, tốt hơn là từ 1 đến 5 đương lượng. Bazơ này là bazơ hữu cơ như trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, diazabixycloundexen và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 24 giờ, tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 6 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (15) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

[D-3]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (16) theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách đóng vòng hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (15) với chất axyl hóa.

Chất axyl hóa, ví dụ là isobutyl clorofomat, CDI, phosgen, triphosgen và tương tự, tốt hơn là CDI. Bazơ này là, bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, và như diazabixycloundexen và tương tự.

Lượng chất axyl hóa so với hợp chất được thể hiện bằng công thức (15) thường tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.),

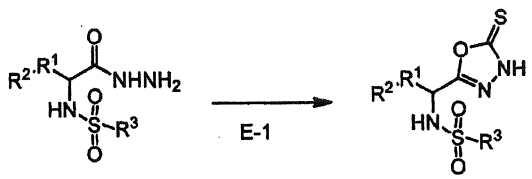
amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, v.v.) và tương tự, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 50°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 8 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (16) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (16) theo sáng chế có thể được tổng hợp bằng cách 1) bảo vệ nhóm amino của axit amin của hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (12) ở trên bằng nhóm bảo vệ thích hợp đã biết, 2) chuyển đổi gốc axit carboxylic thành vòng oxadiazolon theo phương pháp giống như [D-2], 3) khử bảo vệ nhóm bảo vệ theo phương pháp đã biết, 4) sulfonamit hóa theo cùng cách như [D-1].

Công thức 8

Bước E



(15) (17)

[Trong công thức này, các ký hiệu có cùng nghĩa như được xác định ở trên.]

[E-1]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (17) theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách cho hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (15) phản ứng với cacbon disulfua.

Bazơ được sử dụng trong phản ứng này, ví dụ, là các muối kim loại kiềm như natri hydroxit, kali hydroxit, amin hữu cơ như trietylamin, alkoxit kim loại kiềm, như natri metoxit, natri etoxit, natri tert-butoxit, kali tert-butoxit, amit kim loại như lithi diisopropylamit, và tốt hơn là kali hydroxit.

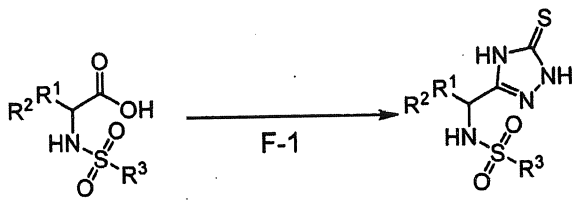
Lượng bazơ được sử dụng, so với hợp chất được thể hiện bằng công thức (15), thường nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng. Lượng cacbon disulfua, so với hợp chất được thể hiện bằng công thức (15), thường nằm trong khoảng từ 1 đến 20 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ, nước như rượu (metanol, etanol, propanol), ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, và tương tự, và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 20 đến 100°C. Thời gian phản ứng nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 12 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (17) theo sáng chế có thể được phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết.

Công thức 9

Bước F



(14) (18)

[Trong công thức này, các ký hiệu có cùng nghĩa như được xác định ở trên.]

[F-1]

Trong bước này, hợp chất có công thức chung (18) có thể được điều chế bằng cách ngưng tụ và đóng vòng đồng thời hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14) và thiosemicarbazit.

Chất làm ngưng tụ, ví dụ CDI, là dixyclohexylcarbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua và tương tự, tốt hơn là 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua.

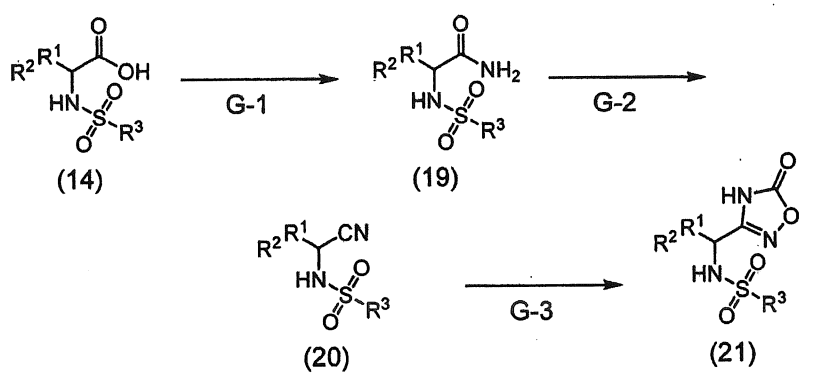
Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon và tương tự. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Lượng chất làm ngưng tụ, so với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14), nằm trong khoảng từ 1,0 đến 50 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng. Lượng thiosemicarbazit, so với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14), thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng. Bazơ này là bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, diazabixycloundexen và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 180°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 100°C. Thời gian phản ứng luôn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 6 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức (18) theo sáng chế có thể được phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

Công thức 10

Bước G



[Trong công thức này, các ký hiệu có cùng nghĩa như được xác định ở trên.]

[G-1]

Trong bước này, hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (19) có thể được điều chế bằng cách cho axit carboxylic được thể hiện bằng công thức chung (14) phản ứng với chất làm ngưng tụ và amoniac.

Chất làm ngưng tụ, ví dụ, là 1,1'-cacbonyldiimidazol (dưới đây, CDI), dixyclohexylcarbodiimit, 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit hydroclorua và tương tự, tốt hơn là CDI.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon và tương tự. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Lượng chất làm ngưng tụ đối với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14) thường nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1 đến 5 đương lượng. Amoniac được sử dụng dưới dạng dung dịch chứa nước hoặc muối axit clohydric, và lượng của nó so với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (14) thường nằm trong khoảng từ 1 đến 100 đương lượng, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 1,0 đến 5,0 đương lượng. Bazơ này bao gồm, ví dụ, bazơ hữu cơ như trietylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, diazabixycloundexen và tương tự.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng luôn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 6 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (19) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

[G-2]

Trong bước này, nitril được thể hiện bằng công thức chung (20) có thể được điều chế từ hợp chất amit được thể hiện bằng công thức chung (19).

Các chất loại nước bao gồm, ví dụ, oxalyl clorua, thionyl clorua, xyanuric clorua và tương tự, tốt hơn là xyanuric clorua.

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon và tương tự. Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Lượng chất loại nước so với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (19) luôn nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng luôn nằm trong khoảng từ 0,05 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3 giờ. Hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (20) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

[G-3]

Trong bước này, hợp chất amidoxim thu được từ hợp chất nitril được thể hiện bằng công thức chung (20) bằng cách bổ sung hydroxylamin, và sau đó phản ứng với chất axyl hóa sau phản ứng đóng vòng bằng cách áp dụng nhiệt để tạo ra hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (21).

Lượng hydroxylamin được sử dụng để điều chế amidoxim thường nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng trong phản ứng với hợp chất được thể hiện bằng công thức chung (20).

Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon và tương tự). Chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp.

Nhiệt độ phản ứng nằm trong khoảng từ -20 đến 100°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 60°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,05 đến 3 ngày, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 12 giờ. Hợp chất amidoxim thu được được thể hiện bằng công thức chung (20) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

Chất axyl hóa được sử dụng cho amit oxim, ví dụ, là clorofomat, 2-etylhexyl, CDI, phosgen, triphosgen và tương tự, tốt hơn là clorofomat 2-etylhexyl. Bazơ được sử dụng bao gồm bazơ hữu cơ như trietylamin, N,N-diisopropyletylamin, pyridin, 4-dimetylaminopyridin, diazabixycloundexen và tương tự.

Lượng chất axyl hóa luôn nằm trong khoảng từ 1 đến 50 đương lượng so với hợp chất amit oxim, và tốt hơn nữa là nằm trong khoảng từ khoảng 1 đến 3 đương lượng.

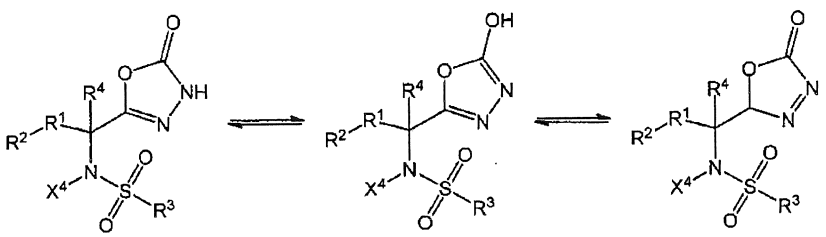
Dung môi được sử dụng không bị giới hạn cụ thể miễn là nó không ảnh hưởng đến phản ứng, ví dụ, dung môi hữu cơ như ete (dietyl ete, tetrahydrofuran, 1,4-dioxan, 1,2-dimetoxyetan, v.v.), hydrocacbon được halogen hóa (diclometan, clorofom, 1,2-dicloetan, cacbon tetraclorua), hydrocacbon thơm (benzen, toluen, xylen, v.v.), hydrocacbon béo (hexan, pentan, xyclohexan, v.v.), nitril (axetonitril, propionitril v.v.), amit (DMF, N,N-dimetylaxetamit, N-metylpyrolidinon, v.v.) và tương tự), và chúng có thể được sử dụng một mình hoặc dưới dạng hỗn hợp, và chúng có thể được chuyển thành các dung môi khác khi phản ứng.

Nhiệt độ phản ứng đối với chất axyl hóa nằm trong khoảng từ -20 đến 80°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 40°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 3 giờ. Nhiệt độ phản ứng được sử dụng cho phản ứng đóng vòng của hợp chất được axyl hóa thu được nằm trong khoảng từ 0 đến 150°C, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0 đến 120°C. Thời gian phản ứng thường nằm trong khoảng từ 0,5 đến 24 giờ, tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,5 đến 12 giờ. Hợp chất thu được được thể hiện bằng công thức chung (21) có thể trải qua bước tiếp theo có hoặc không có sự phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như được mô tả dưới đây.

Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) theo sáng chế và các hợp chất trung gian của hợp chất này có thể được phân tách và tinh chế bằng các phương pháp tách và tinh chế đã biết như sự tái kết tinh, sự kết tinh, sự chưng cất, hoặc sắc ký cột. Hợp chất theo sáng chế và các hợp chất trung gian tổng hợp thường có thể tạo ra muối dược dụng của hợp chất này theo cách đã biết, và cũng có thể được chuyển hóa lẫn nhau.

Khi chất đồng phân quang học, chất đồng phân lập thể, tautome, hoặc các chất đồng phân quay có trong hợp chất theo sáng chế, thì hợp chất theo sáng chế bao gồm các chất đồng phân này hoặc hỗn hợp của chúng. Ví dụ, khi có chất đồng phân quang học trong hợp chất theo sáng chế, thì trừ khi được nêu khác đi, raxemat và chất đồng phân quang học được phân giải từ raxemat cũng được chứa trong hợp chất theo sáng chế. Các chất đồng phân này có thể thu được bằng phương pháp tổng hợp đã biết, các phương pháp tách (cô, chiết dung môi, sắc ký cột, tái kết tinh và cách tương tự) tương ứng với từng hợp chất. Trong hợp chất theo sáng chế, ví dụ, khi X^1 = nguyên tử oxy, X^2 = nguyên tử oxy, X^3= NH, có tautome được thể hiện ở dưới, chất đồng phân bất kỳ cũng được bao gồm trong sáng chế.

Công thức 11



Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có thể là dạng vô định hình (vô định hình) hoặc dạng tinh thể, và hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này bao gồm dạng tinh thể có thể là dạng tinh thể đơn hoặc hỗn hợp đa hình. Các tinh thể này có thể được điều chế bằng cách áp dụng phương pháp kết tinh đã biết.

Hơn nữa, hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có thể là solvat (ví dụ, hydrat v.v.) hoặc không phải solvat, cả hai được chứa trong hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này bao gồm các hợp chất được gắn đồng vị (ví dụ, đoteri, ^{3}H, ^{14}C, ^{35}S, ^{125}I, v.v.) và tương tự.

Mặc dù tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này cũng được bao gồm trong sáng chế, tiền dược chất này chỉ các hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này bằng phản ứng với enzym hoặc axit gastric dưới điều kiện sinh lý trong cơ thể sống, nghĩa là, các hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này bằng sự oxy hóa enzym, khử, hoặc thủy phân và tương tự hoặc các hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này bằng axit gastric. Hơn nữa, tiền dược chất của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có thể là các hợp chất mà chuyển hóa thành hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này dưới điều kiện sinh lý như được mô tả trong Hirokawa Shoten 1990 hàng năm "Development of Pharmaceuticals" tập 7 Molecular Design trang 163-198.

Muối của hợp chất theo sáng chế nghĩa là muối dược dụng.

Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có hoạt tính ức chế chống lại RNR. Hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này hữu ích làm thuốc để ngăn ngừa hoặc điều trị các bệnh liên quan đến RNR mà không gây ra tác dụng phụ dựa vào tác dụng hướng đích lệch của các ion sắt yêu cầu protein do hoạt tính ức chế RNR tuyệt vời của nó và cấu trúc của nó mà không chelat hóa thành ion kim loại. "Bệnh liên quan đến RNR" bao gồm các bệnh mà tỷ lệ mắc bệnh của chúng có thể được làm giảm hoặc triệu chứng của chúng giảm hoặc dịu đi và/hoặc được chữa khỏi hoàn toàn bằng cách làm mất hoặc ức chế và/hoặc ngăn chặn các chức năng của RNR. Các bệnh này là, ví dụ, u ác tính. U ác tính cần quan tâm không bị giới hạn cụ thể, ung thư đầu và cổ, ung thư dạ dày-ruột (ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư tá tràng, ung thư gan, ung

thư đường mật (ung thư túi mật · ống mật, v.v.), ung thư tụy, ung thư trực tràng-ruột kết (ung thư ruột kết, ung thư trực tràng v.v.), v.v.), ung thư phổi (ung thư phổi không phải tế bào nhỏ, ung thư phổi tế bào nhỏ, u trung biểu mô, v.v.), ung thư vú, ung thư cơ quan sinh dục (ung thư buồng trứng, ung thư tử cung (ung thư cổ tử cung, ung thư màng trong tử cung, v.v.), v.v.), ung thư tiết niệu (ung thư thận, ung thư bàng quang, ung thư tuyến tiền liệt, khối u tinh hoàn, v.v.), u máu (bệnh bạch cầu, u lympho ác tính, bệnh đa u tủy, v.v.), u ở xương và mô mềm, ung thư da, u não và tương tự.

"RNR" ở đây bao gồm RNR ở người hoặc RNR không ở người, tốt hơn là RNR ở người.

Theo đó, sáng chế đề xuất chất ức chế RNR bao gồm hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Hơn nữa, sáng chế mô tả việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này để sản xuất các chất ức chế RNR. Sáng chế cũng đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này làm chất ức chế RNR. Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này để sử dụng làm chất ức chế RNR.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất thuốc chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này làm thành phần hoạt tính. Hơn nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này để sản xuất thuốc. Hơn nữa, sáng chế đề xuất việc sử dụng thuốc của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này. Hơn nữa, sáng chế đề xuất hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này dùng làm thuốc.

Theo một phương án khác, sáng chế đề xuất dược phẩm chứa hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này và chất mang dược dụng.

Theo phương án được ưu tiên, thuốc hoặc dược phẩm là chất trị liệu bệnh liên quan đến RNR, theo phương án được ưu tiên hơn, thuốc hoặc dược phẩm là chất chống khối u.

Theo phương án khác, sáng chế đề xuất việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này cho đối tượng để cung cấp phương pháp ức chế hoạt tính RNR. Hơn nữa, sáng chế bao gồm việc dùng lượng hữu hiệu của hợp chất

theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này cho đối tượng để cung cấp phương pháp điều trị bệnh liên quan đến RNR. Theo phương án được ưu tiên, phương pháp điều trị các bệnh liên quan đến RNR là phương pháp điều trị khối u. Trong phương pháp điều trị này, các đối tượng bao gồm động vật là người hoặc động vật không phải là người cần điều trị bằng phương pháp này.

Khi sử dụng hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này làm dược chất, hợp chất được bào chế tùy ý với chất mang dược dụng, và các dạng liều khác nhau có thể được chấp nhận tùy thuộc vào mục đích ngăn ngừa hoặc điều trị, và ở các dạng liều bao gồm, ví dụ, chất dùng qua đường miệng, tiêm, viên đạn, thuốc mỡ, và bất kỳ trong số miếng dán như vậy. Bởi vì hợp chất theo sáng chế hoặc muối của hợp chất này có khả năng hấp thụ qua miệng tuyệt vời, nên chất dùng qua đường miệng có thể được ưu tiên. Các dạng liều này có thể được điều chế bằng các phương pháp điều chế thông thường đã biết bởi người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực kỹ thuật.

Đối với các chất mang dược dụng, các chất mang hữu cơ hoặc vô cơ khác nhau thông thường được sử dụng dưới dạng nguyên liệu dược, và được bào chế dưới dạng: tá dược, chất kết dính, chất phân tán, chất bôi trơn, chất màu cho chế phẩm rắn; và dung môi, chất hòa tan, chất tạo huyền phù, chất đẳng trương, đệm, chất mềm da cho chế phẩm lỏng và tương tự. Hơn nữa, nếu cần, chất phụ gia dược cũng có thể được sử dụng, bao gồm như chất bảo quản, chất chống oxy hóa, chất màu, hương liệu, chất điều vị, chất ổn định.

Đối với các chất mang dược dụng và chất phụ gia dược, nói chung, chúng bao gồm, ví dụ, tá dược là lactoza, sucroza, natri clorua, glucoza, tinh bột, canxi cacbonat, cao lanh, xenluloza vi tinh thể, axit silixic và tương tự; chất kết dính là nước, etanol, propanol, sirô đơn giản, dung dịch glucoza, dung dịch tinh bột, dung dịch gelatin, carboxymetyl xenluloza, hydroxypropyl xenluloza, hydroxypropyl tinh bột, metyl xenluloza, etyl xenluloza, senlac, canxi phosphat, polyvinylpyrolidon, và tương tự; chất phân hủy là tinh bột khô, natri alginat, bột thạch, natri hydro cacbonat, canxi cacbonat, natri lauryl sulfat, axit stearic monoglyxerit, lactoza và tương tự; chất bôi trơn là talc stearat được tinh chế, borac, polyetylen glycol và tương tự; chất màu là titan oxit, sắt oxit và tương tự; chất điều vị là sucroza, vỏ cam, axit xitric, axit tartric và tương tự.

Khi điều chế chế phẩm rắn dùng qua đường miệng, nó có thể được điều chế bằng cách bổ sung tá dược vào hợp chất theo sáng chế, và nếu cần, còn bổ sung chất kết dính, chất phân hủy, chất bôi trơn, chất màu, hoặc chất điều vị và tương tự, sau đó bào chế thành viên nén, viên nén bao phim, hạt, bột, viên nang và tương tự.

Khi điều chế dạng có thể tiêm, thì dạng này có thể được điều chế bằng cách bổ sung các chất kiểm soát độ pH, đệm, chất ổn định, chất đẳng trương, chất gây mê cục bộ và chất tương tự với hợp chất theo sáng chế, sau đó bào chế thành dạng tiêm dưới da, trong cơ và trong tĩnh mạch bằng cách thức thông thường.

Lượng hợp chất theo sáng chế được bào chế ở từng dạng đơn vị liều được mô tả ở trên, nói chung, có thể là trên mỗi dạng đơn vị liều, nằm trong khoảng từ 0,05 đến 1000 mg đối với liều lượng dùng qua đường miệng, nằm trong khoảng từ 0,01 đến 500 mg để tiêm, nằm trong khoảng từ 1 đến 1000 mg đối với viên đạn với điều kiện chúng có thể thay đổi được tùy thuộc triệu chứng của bệnh nhân cần được áp dụng hoặc dạng liều lượng của nó.

Hơn nữa, đối với hợp chất theo sáng chế, liều hàng ngày của dược chất với dạng liều là nằm trong khoảng từ 0,05 đến 5000 mg mỗi ngày đối với người trưởng thành (khối lượng cơ thể 50 kg), tốt hơn là nằm trong khoảng từ 0,1 đến 2000 mg, và tốt hơn là lượng nêu trên được dùng một lần hoặc 2 đến 3 lần một ngày với điều kiện chúng có thể được biến đổi tùy thuộc triệu chứng của bệnh nhân, cân nặng, tuổi, hoặc giới tính và tương tự.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế được mô tả dưới đây chi tiết hơn bằng các ví dụ và ví dụ thử nghiệm, nhưng sáng chế không được dự định bị giới hạn ở các ví dụ này.

Các thuốc thử khác nhau được sử dụng trong các ví dụ này là các sản phẩm có bán trên thị trường, trừ khi được nêu khác đi. Cột đóng gói silic oxit sẵn Biotage Ltd. SNAP-ULTRA (nhãn hiệu được đăng ký) được sử dụng cho sắc ký cột silicagel, hoặc Biotage tạo ra cột đóng gói silic oxit sẵn SNAP KP-C18-HS (nhãn hiệu được đăng ký)

được sử dụng cho sắc ký cột silicagel pha đảo. HPLC được tinh chế bằng sắc ký cột pha đảo điều chế được thực hiện dưới các điều kiện sau đây. Thể tích tiêm và gradien được thực hiện thích hợp.

Cột: YMC-Actus Triart C18, 30 × 50 mm, 5 µm

Phát hiện UV: 254 nm

Tốc độ dòng trong cột: 40 mL / phút

Pha động: nước / axetonitril (axit formic 0,1%)

Lượng tiêm: 1,0 mL

Gradien: nước / axetonitril (từ 10% đến 90%)

AL400 (400MHz; JEOL (JEOL)) và Mercury400 (400MHz; Agilent Technologies) được sử dụng đối với phổ NMR, và tetrametylsilan được sử dụng dưới dạng chất chuẩn nội khi tetrametylsilan được chứa trong dung môi nặng, nếu không thì nó được xác định bằng cách sử dụng dung môi NMR làm chất chuẩn nội, thể hiện tất cả giá trị δ ở đơn vị phần triệu (ppm). Hơn nữa, phổ LCMS được đo dưới các điều kiện dưới đây bằng cách sử dụng Waters tạo ra ACQUITY SQD (tứ cực).

Cột: Waters tạo ra ACQUITY UPLC (nhãn hiệu được đăng ký) BEH C18, 2,1 × 50 mm, 1,7 µm

Phát hiện MS: ESI âm tính

Phát hiện UV: 254 và 280 nm

Tốc độ dòng trong cột: 0,5 mL / phút

Pha động: nước / axetonitril (axit formic 0,1%)

Lượng tiêm: 1 µL

Gradien (Bảng 1)

Thời gian (phút)	Nước	Axetonitril
0	95	5
0,1	95	5

2,1	5	95
3,0	dừng	

Nghĩa của các từ viết tắt được thể hiện dưới đây.

s: mức đơn

d: mức đôi

t: mức ba

q: mức bốn

dd: mức đôi kép

dt: mức ba kép

td: ba mức đôi

tt: ba mức ba

ddd: mức đôi hai kép

ddt: mức ba hai kép

dtd: mức đôi ba kép

tdd: mức đôi kép ba

m: đa mức

br: rộng

brs: mức đơn rộng

DMSO-d_6: dimetyl sulfoxit được đơteri hóa

$CDCl_3$: clorofom nặng

CD_3OD: metanol nặng

CDI: 1,1'-carboxymetyl sulfonyl diimidazol

DAST: N,N-dietylaminolưu huỳnh triflorua

DIBAL-H: diisobutylnhôm hydrua

DMF: dimetylformamit

DMSO: dimetylsulfoxit

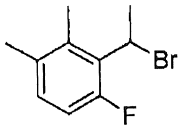
THF: Tetrahydrofuran

WSC = EDCI = 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)carbodiimit

HOBt = 1-hydroxybenzotriazol

Ví dụ tham khảo A1 2-(1-brometyl)-1-flo-3,4-dimetylbenzen

Công thức 12



(Bước 1) 1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)etanol

Sau khi nhỏ dung dịch dietyl ete của metylmagie bromua (3,0 M, 70 mL) vào dung dịch THF của 6-flo-2,3-dimetyl-benzaldehyt (22,0g) (300mL) ở nhiệt độ 0°C, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Dưới điều kiện bể đá, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (150 mL) được bổ sung từng giọt, và etyl axetat (200 mL) được bổ sung, và chất tạo thành được tách thành các lớp khác nhau. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng HCl (1M, 200 mL), nước (200 mL) và nước muối (200 mL), và sau đó được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được 1-(6-flo-2,3 dimetylphenyl)etanol (23,7 g).

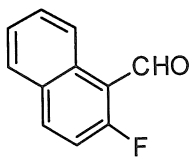
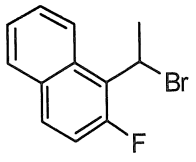
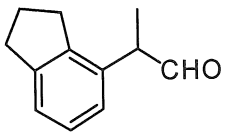
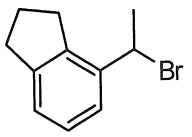
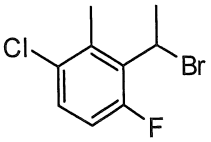
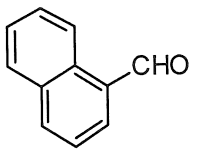
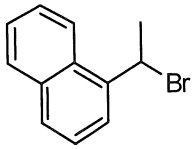
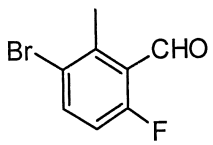
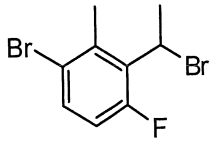
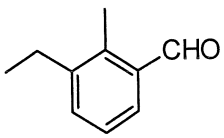
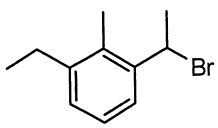
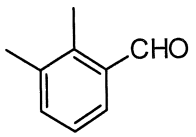
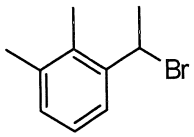
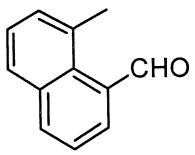
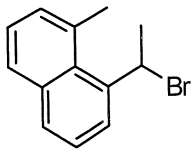
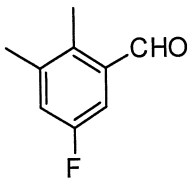
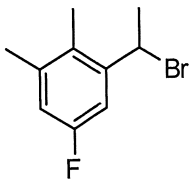
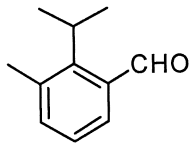
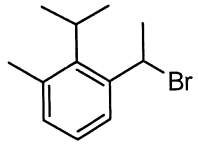
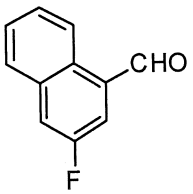
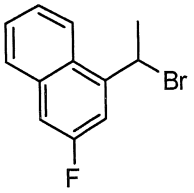
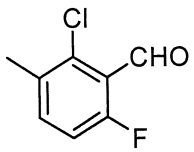
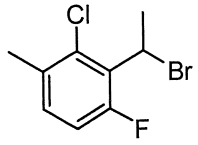
(Bước 2)

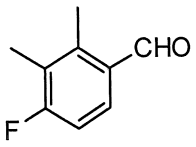
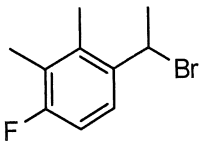
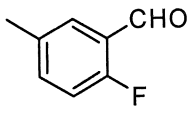
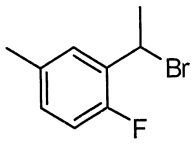
Phospho tribromua (26,5 mL) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ 0°C vào dung dịch clorofom (120 mL) chứa 1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)etanol (23,7 g) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ 0°C. Hỗn hợp phản ứng được bổ sung vào natri bicacbonat chứa nước bão hòa trên đá lạnh (1L). Sau khi clorofom (500 mL) được bổ sung vào hỗn hợp, chất tạo thành được tách thành các lớp khác nhau, và lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng nước (200 mL) và nước muối (200 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên magie sulfat khan để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (29,5 g) bằng cách cô dưới áp suất giảm.

Ví dụ tham khảo từ A2 đến A41

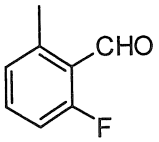
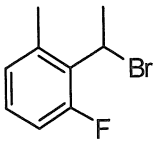
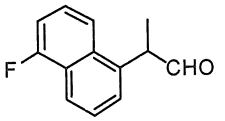
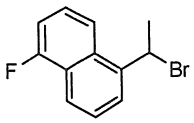
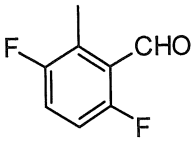
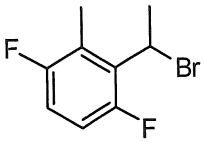
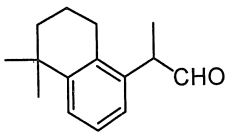
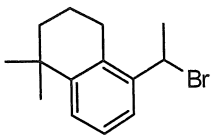
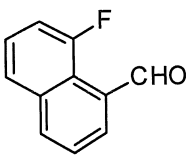
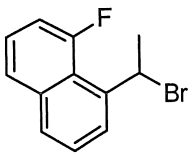
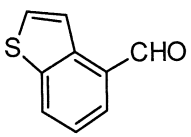
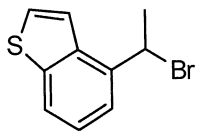
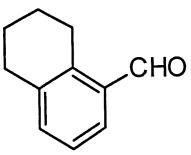
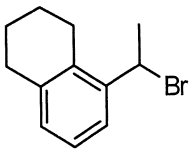
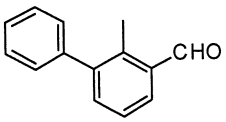
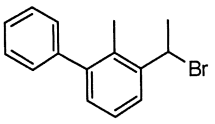
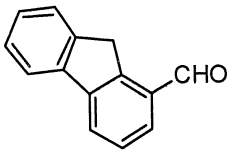
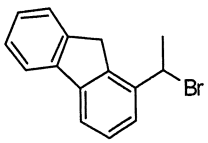
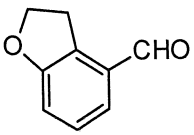
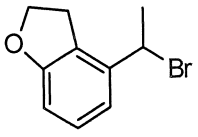
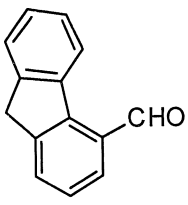
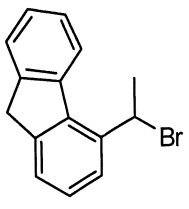
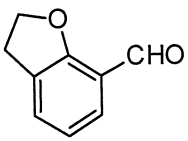
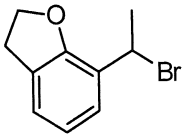
Aldehyt và metylmagie bromua được cho phản ứng cùng nhau là các nguyên liệu ban đầu theo cùng cách như trong ví dụ tham khảo A1, bước 1 và bước 2, và sau đó chất tạo thành được phản ứng với phospho tribromua để thu được các hợp chất trong ví dụ tham khảo từ A2 đến A41. Tuy nhiên, các hợp chất trong các ví dụ tham khảo A40 và A41 thu được trong cùng quy trình lần lượt sử dụng etylmagie bromua và metyl iodua-d3-magie thay vì metylmagie bromua.

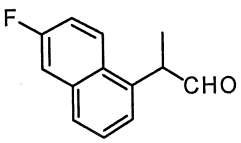
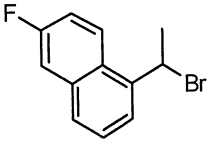
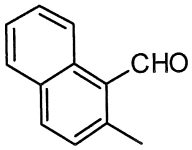
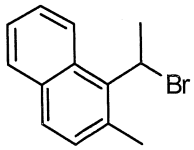
Bảng 1-1

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
A2			A9		
A3			A10		
A4			A11		
A5			A12		
A6			A13		
A7			A14		

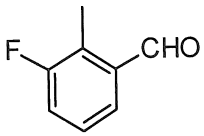
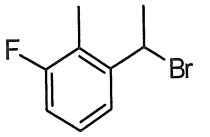
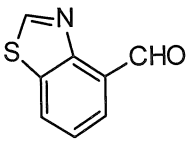
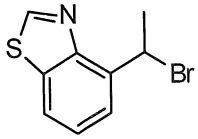
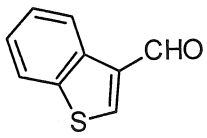
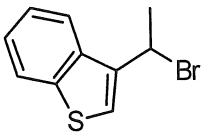
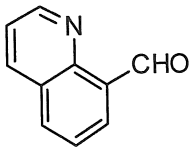
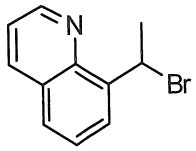
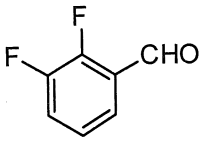
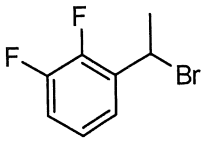
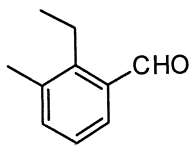
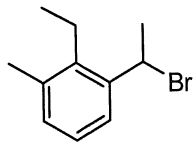
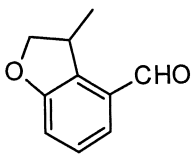
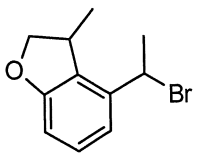
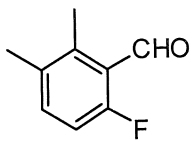
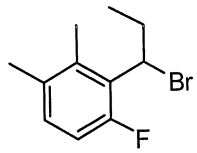
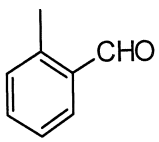
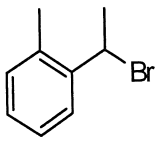
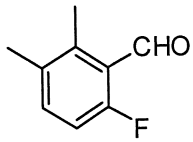
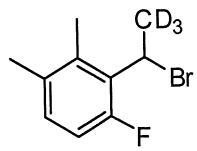
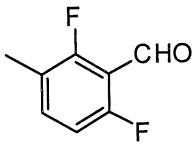
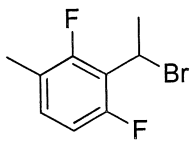
Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
A8			A15		

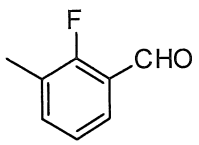
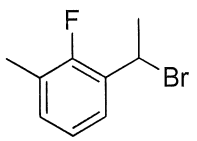
Bảng 1-2

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
A16			A23		
A17			A24		
A18			A25		
A19			A26		
A20			A27		
A21			A28		

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
A22			A29		

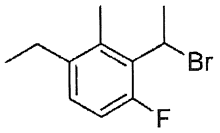
Bảng 1-3

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
A30			A37		
A31			A38		
A32			A39		
A33			A40		
A34			A41		
A35					

A36		

Ví dụ tham khảo B1 2-(1-brometyl)-4-etyl-1-flo-3-metylbenzen

Công thức 13



(Bước 1) 2-brom-3-etyl-6-flobenzaldehyt

Dung dịch THF chứa lithi diisopropylamit (1,5 M, 54 mL) được bổ sung từng giọt vào dung dịch THF (150 mL) chứa 2-brom-1-etyl-4-flobenzen (14,4 g) ở nhiệt độ -78°C. Sau khi khuấy dung dịch phản ứng trong 30 phút, DMF (6,5 mL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 20 phút. Nước (50 mL) và axit clohydric (6 M, 50 mL) được bổ sung từng giọt liên tục vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết hai lần bằng hexan (100 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL) hai lần, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm, và thu được 2-brom-3-etyl-6-flobenzaldehyt (14,5 g).

(Bước 2) 3-etyl-6-flo-2-metylbenzaldehyt

Nước (90 mL), trikali phosphat (32,0 g), axit metylbonic (6,4 g) và chất phụ gia [bis(diphenylphosphino) feroxen] paladi (II) diclorua diclometan (1,75 g) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (200 mL) chứa 2-brom-3-etyl-6-flobenzaldehyt thu được từ bước 1 ở trên (14,5 g), và dung dịch phản ứng được gia nhiệt hồi lưu ở nhiệt độ 110°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 2 giờ sau khi bổ sung hexan (90 mL). Dung dịch phản ứng được lọc qua CELITE, và dịch lọc được tách sau khi cặn được rửa bằng hexan. Lớp hữu cơ được rửa hai lần bằng nước muối bão hòa (100 mL), và sau khi được làm khô trên natri sulfat khan, được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat), và thu được 3-etyl-6-flo-2-metylbenzaldehyt (8,4 g).

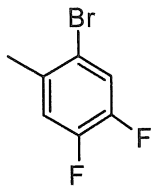
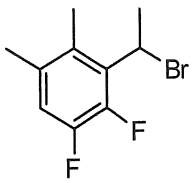
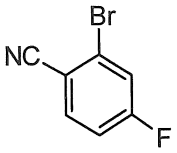
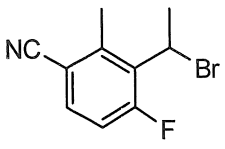
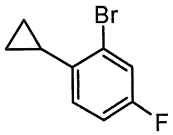
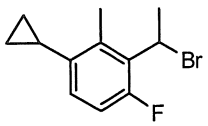
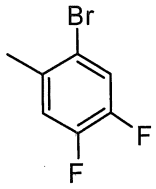
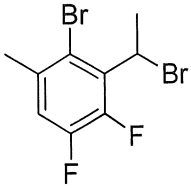
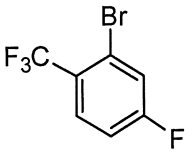
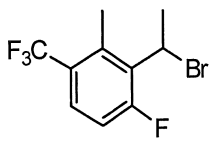
(Bước 3)

Theo các phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ tham khảo A1, sử dụng 3-etyl-6-flo-2-metylbenzaldehyt (8,4 g) thu được trong bước 2 ở trên, hoạt động tương tự được thực hiện để thu được hợp chất ở tiêu đề.

Ví dụ tham khảo từ B2 đến B6

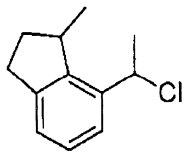
Theo các phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ tham khảo B1 và bước 1 và 2 ở ví dụ tham khảo A1, các hợp chất dưới đây của ví dụ tham khảo từ B2 đến B5 được tổng hợp. Ngoài ra, theo các phương pháp ở bước 1 của ví dụ tham khảo B1, và bước 1 và 2 của ví dụ tham khảo A1, hợp chất của ví dụ tham khảo B6 được tổng hợp.

Bảng 2

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
B2			B5		
B3			B6		
B4					

Ví dụ tham khảo C1 7-(1-cloetyl)-1-metyl-2,3-dihydro-1H-inden

Công thức 14



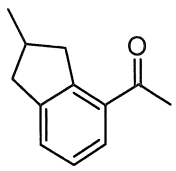
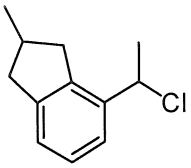
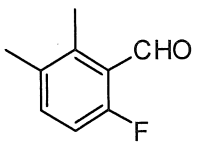
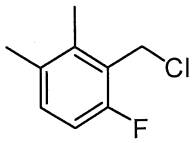
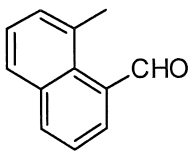
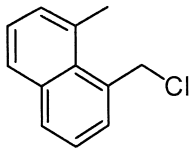
Natri bohydrua (261 mg) được bổ sung vào dung dịch metanol (5,0 mL) chứa 1-(3-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)etanon (1,0 g), và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ

phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (10 mL) và sau đó được chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong diclometan (5,0 mL), thionyl clorua (2,0 mL) được bổ sung ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 30 phút. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (1,1 g).

Ví dụ tham khảo từ C2 đến C4

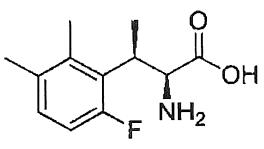
Theo phương pháp của ví dụ tham khảo C1, các hợp chất dưới đây của ví dụ tham khảo từ C2 đến C4 được tổng hợp.

Bảng 3

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
C2		
C3		
C4		

Ví dụ tham khảo D1 axit (2S, 3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic

Công thức 15

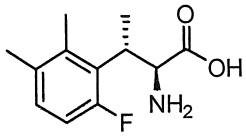
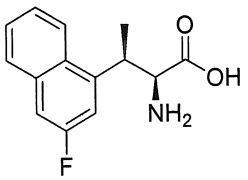
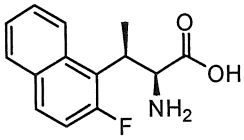
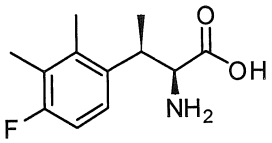
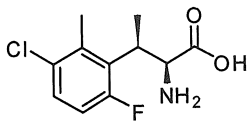
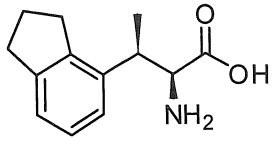
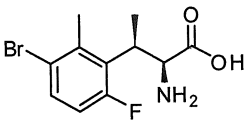
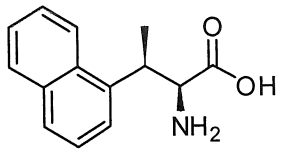
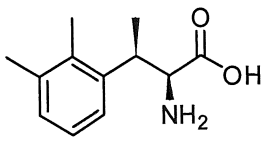
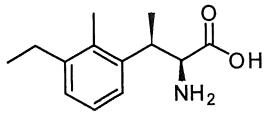
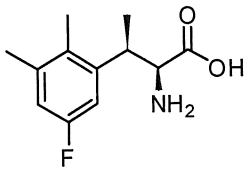
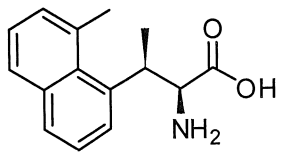


Dung dịch DMF (50 mL) chứa 2-(1-brometyl)-1-flo-3,4-dimetylbenzen (14,0 g) thu được trong ví dụ tham khảo A1 được bổ sung từng giọt vào dung dịch DMF (50 mL) chứa (S)-2-[o-[(N-benzylprolyl)amino]phenyl]-benzylidenamino-axetat (2-)-N,N,N-niken (II) (14,5g), và kali hydroxit (16,3 g), và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong một giờ. Dung dịch amoni clorua bão hòa (50 mL) và etyl axetat (50 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, các lớp được tách, và lớp chứa nước được chiết hai lần bằng etyl axetat (50 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa liên tục bằng nước (50 mL) và nước muối bão hòa (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: etyl axetat / hexan). Hợp chất thu được được hòa tan trong metanol (120 mL), axit clohydric (3 M, 90 mL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 45 phút. Metanol được chưng cất dưới áp suất giảm, và clorofom (50 mL) và nước (50 mL) được bổ sung vào cặn. Lớp chứa nước được rửa bằng clorofom (50 m L) và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel pha đảo (metanol / nước) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (2,0 g). ^{1}H NMR (CD_3OD) δ: 7,03 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,79 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 3,74-3,87 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 1,40 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 3H)

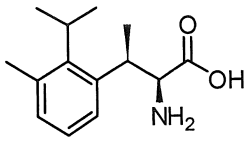
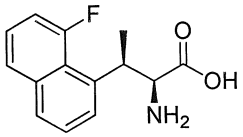
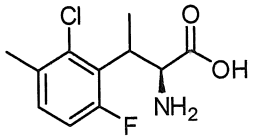
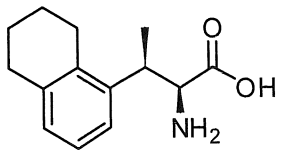
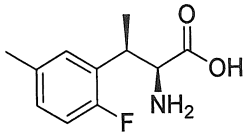
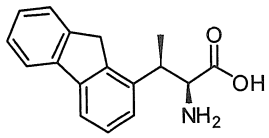
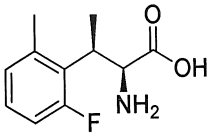
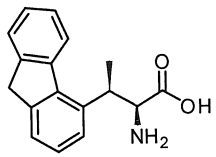
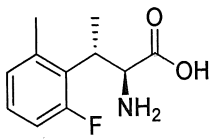
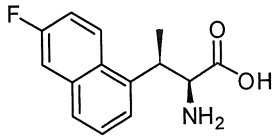
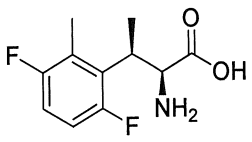
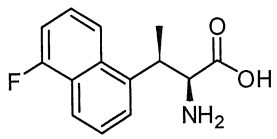
Ví dụ tham khảo từ D2 đến D58

Sau khi chất alkyl hóa thu được trong các ví dụ tham khảo từ A2 đến A41, các ví dụ tham khảo từ B1 đến B6, và các ví dụ tham khảo từ C1 đến C4 và (S)-2-[o-[(N-benzylprolyl)amino]phenyl]-benzylidenamino-axetat (2-)-N,N,N-niken (II) được phản ứng, thì hợp chất của các ví dụ tham khảo từ D2 đến D58 được thể hiện dưới đây được điều chế bằng cách thủy phân axit. Tuy nhiên, đối với hợp chất của ví dụ tham khảo D56, 6-flo-2,3-dimetylbenzaldehyt được sử dụng làm nguyên liệu ban đầu, và hợp chất của các ví dụ tham khảo D57 và 58 được điều chế bằng cùng phương pháp bằng cách sử dụng (R)-2-[o-[(N-benzylprolyl)amino] phenyl]-benzylidenamino-axetat (2-)-N,N,N-niken (II) thay vì (S)-2-[o-[(N-benzylprolyl)amino]phenyl]-benzylidenamino-axetat (2-)-N,N,N-niken (II).

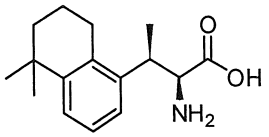
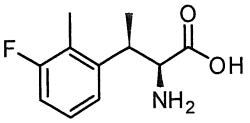
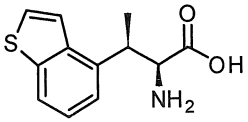
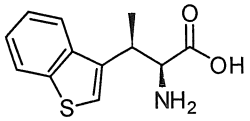
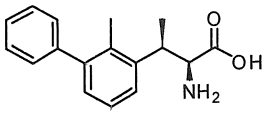
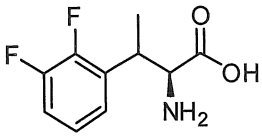
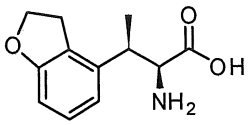
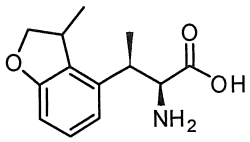
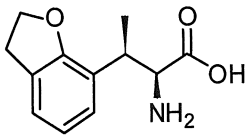
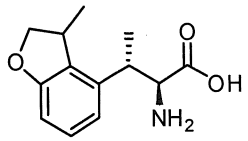
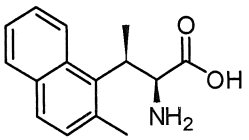
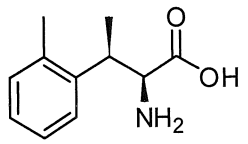
Bảng 4-1

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp
D2	A1		D8	A7	
D3	A2		D9	A8	
D4	A3		D10	A9	
D5	A4		D11	A10	
D6	A5		D12	A11	
D7	A6		D13	A12	

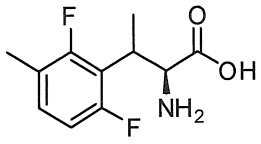
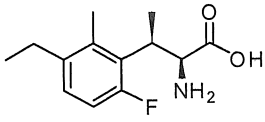
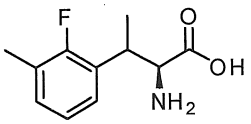
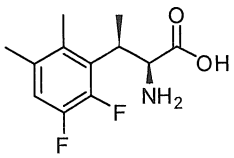
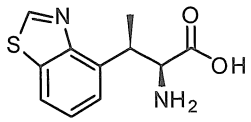
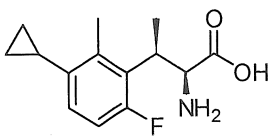
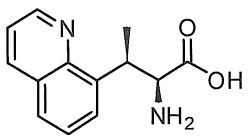
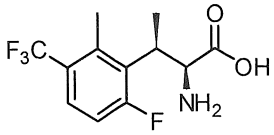
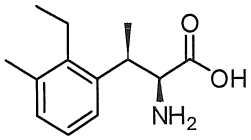
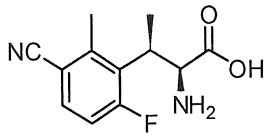
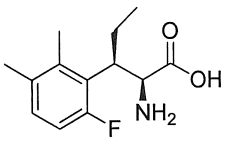
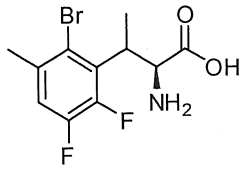
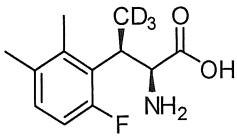
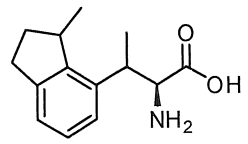
Bảng 4-2

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp
D14	A13		D20	A18	
D15	A14		D21	A19	
D16	A15		D22	A20	
D17	A16		D23	A21	
D18	A16		D24	A22	
D19	A17		D25	A23	

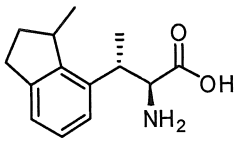
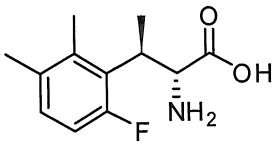
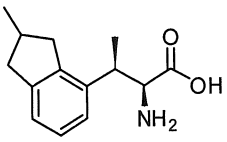
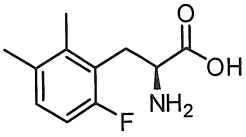
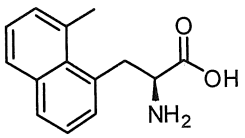
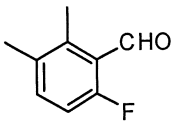
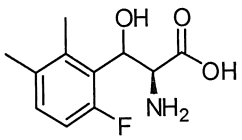
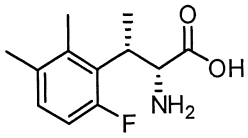
Bảng 4-3

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp
D26	A24		D32	A30	
D27	A25		D33	A31	
D28	A26		D34	A32	
D29	A27		D35	A33	
D30	A28		D36	A33	
D31	A29		D37	A34	

Bảng 4-4

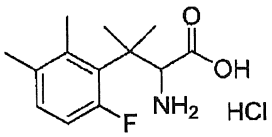
Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp
D38	A35		D45	B1	
D39	A36		D46	B2	
D40	A37		D47	B3	
D41	A38		D48	B4	
D42	A39		D49	B5	
D43	A40		D50	B6	
D44	A41		D51	C1	

Bảng 4-5

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp
D52	C1		D58	A1	
D53	C2				
D54	C3				
D55	C4				
D56					
D57	A1				

Ví dụ tham khảo D59 monohydroclorua của axit 2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-metylbutanoic

Công thức 16



(Bước 1) 2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-metylpropanal

2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-metylpropannitril (700 mg) được hòa tan trong diclometan (35 mL) và được làm lạnh đến nhiệt độ -78°C. Dung dịch toluen (1,0 M, 10 mL) chứa diisobutylnhôm hydrua được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy trong một giờ ở cùng nhiệt độ. Metanol (5,0 mL) và CELITE (20 g) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua CELITE, được rửa bằng hexan / etyl axetat = 1/1 (30 mL), và dịch lọc được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-metylpropanal (400 mg).

(Bước 2) 2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-metylbutanonitril

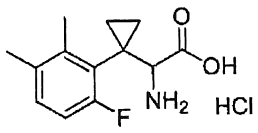
2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-metylpropanal (400 mg) thu được trong bước 1 ở trên được hòa tan trong metanol (7,0 mL) và nước (10 ml), amoniac chứa nước 28% (280 µL), kali xyanua (130 mg), và amoni clorua (110 mg) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 70°C. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (5,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-metylbutanonitril (380 mg).

(Bước 3)

2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-metylbutanonitril (380 mg) thu được từ bước 2 ở trên được hòa tan trong axit clohydric (12M, 5,0 mL), và dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 100°C. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề (300 mg).

Ví dụ tham khảo D60 monohydroclorua của axit 2-amino-2-(1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)xyclopropyl)axetic

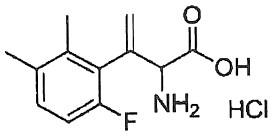
Công thức 17



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp theo phương pháp của ví dụ tham khảo D59, sử dụng 1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)xyclopropancacbonitril thay vì 2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-metylpropannitril.

Ví dụ tham khảo D61 monohydroclorua của axit 2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-butenoic

Công thức 18



(Bước 1) 2-(6-flo-2,3-dimetyl)-2-hydroxy-propannitril

Kẽm iodua (480 mg) và trimetylsilyl xyanua (2,0 mL) được bổ sung vào dung dịch diclometan (20 mL) chứa 1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)etanon (1,3 g), và hỗn hợp phản ứng này được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch chứa nước chứa natri hydroxit (2 M, 10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng axit clohydric (2 M, 20 mL) và nước muối bão hòa (20 mL) theo thứ tự này, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 2-(6-flo-2,3-dimetyl)-2-hydroxy-propannitril (1,4 g).

(Bước 2) 2-flo-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propannitril

DAST (150 µL) được bổ sung vào dung dịch diclometan (5,0 mL) chứa 2-(6-flo-2,3-dimetyl)-2-hydroxy-propannitril (170 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão

hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 2-flo-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propannitril (100 mg).

(Bước 3) 2-amino-3-flo-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-butannitril

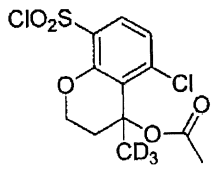
Từ 2-flo-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propannitril thu được trong bước 2 ở trên, theo phương pháp của ví dụ tham khảo D59 bước 1-2, thu được 2-amino-3-flo-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-butannitril.

(Bước 4) monohydroclorua của axit 2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-butenoic

2-amino-3-flo-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-butannitril (460 mg) thu được trong bước 3 ở trên được hòa tan trong axit clohydric (12 M, 3,0 mL), và hỗn hợp được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 100°C. Hỗn hợp được làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ tham khảo E1 5-clo-8-(closulfonyl)-4-metyl-d 3-chroman-4-yl axetat

Công thức 19



(Bước 1) 8-brom-5-clo-4-metylchroman-4-ol

THF (50 mL) được bổ sung vào dung dịch dietyl etyl ete (1,0 M, 63 mL) chứa metyl iodua-d3-magie, và dung dịch THF (50 mL) chứa 8-brom-5-clochroman-4-on (7,5 g) được bổ sung từng giọt ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được khuấy trong 10 phút ở cùng nhiệt độ, trong bể đá, axit clohydric (1M, 50 mL) được bổ sung từng giọt từ từ, và etyl axetat (50 mL) được bổ sung vào các lớp riêng rẽ. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (50 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-brom-5-clo-4-metylchroman-4-ol (7,7 g).

(Bước 2) 8-brom-5-clo-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat

Dung dịch axetonitril (12 mL) chứa scandi triflometansulfonat (III) (340 mg) được bổ sung từng giọt vào dung dịch axit axetic khan (100 mL) chứa 8-brom-5-clo-4-metylchroman-4-ol (7,7 g) thu được trong bước 1 ở trên ở nhiệt độ -40°C, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (100 mL) và etyl axetat (100 mL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch phản ứng, và các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (100 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa hai lần bằng dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (100 mL) và một lần bằng nước muối bão hòa (100 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-brom-5-clo-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat (8,9 g).

(Bước 3) 8-(benzylthio)-5-clo-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat

4,5-bis(diphenylphosphino)-9,9-dimetylxanthen (600 mg), tris(dibenzylidenaxeton) dipaladi (0) (480 mg), N,N-diisopropyletylamin (7,2 mL) và benzylmercaptan (2,8ml) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (70 mL) chứa 8-brom-5-clo-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat (6,7 g) thu được trong bước 2 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ 90°C. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng và được lọc qua CELITE. Sau khi rửa cặn bằng hexan (50 mL), nước (50 mL) được bổ sung vào dịch lọc để phân lớp. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (50 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-(benzylthio)-5-clo-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat (6,3 g).

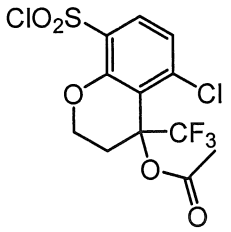
(Bước 4)

Nước (3 mL), axit axetic (4,3 mL) và 1,3-diclo-5,5-dimetylhydantoin (7,2 g) từng chất được bổ sung vào dung dịch axetonitril (100 mL) chứa 8-(benzylthio)-5-clo-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat (6,3 g) thu được trong bước 3 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở cùng nhiệt độ. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (70 mL) và etyl axetat (70 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và

các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (70 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (70 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (5,3 g).

Ví dụ tham khảo E5 5-clo-8-(closulfonyl)-4-(triflometyl)chroman-4-yl axetat

Công thức 20



(Bước 1) 8-brom-5-clo-4-(triflometyl)chroman-4-ol

Xesi florua (340,2 mg) và triflometyltrimetylsilan (0,68 mL) được bổ sung vào dung dịch THF (4 mL) chứa 8-brom-5-clo-chromanon-4-on (398,2 mg) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch amoni clorua chứa nước (5 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-brom-5-clo-4-(triflometyl)chromanon-4-ol (139,2 mg).

(Bước 2)

Từ 8-brom-5-clo-4-(triflometyl)chroman-4-ol thu được từ bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 2-4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E6 8-(closulfonyl)-4-(triflometyl)chroman-4-yl axetat

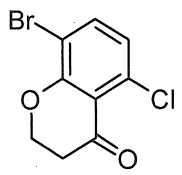
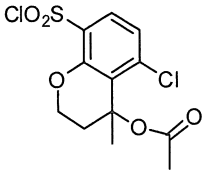
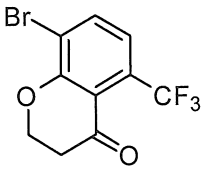
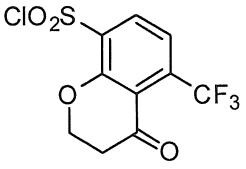
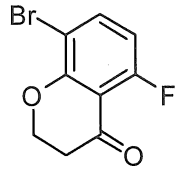
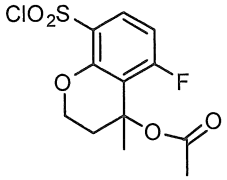
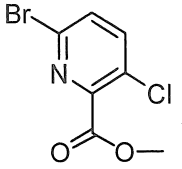
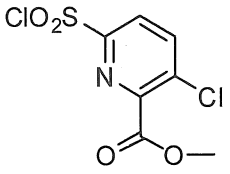
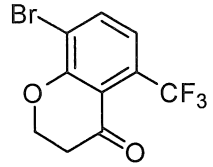
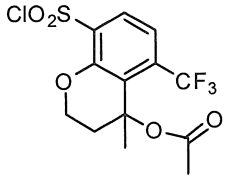
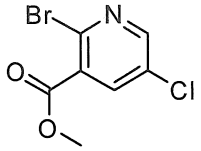
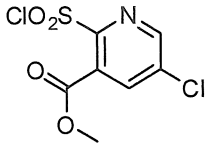
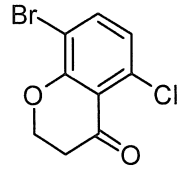
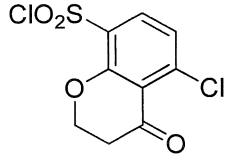
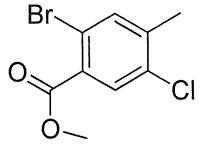
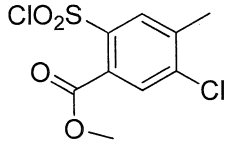
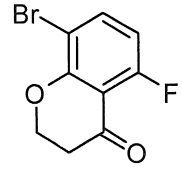
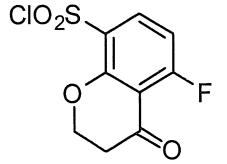
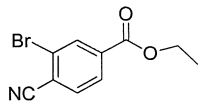
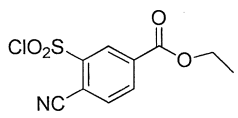
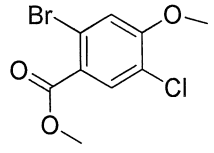
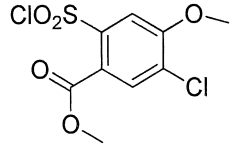
Bằng cách sử dụng 8-brom-chroman-4-on làm nguyên liệu ban đầu, thu được hợp chất tiêu đề, theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ tham khảo E5.

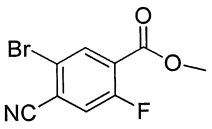
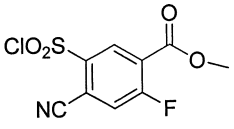
Ví dụ tham khảo từ E2 đến E4 và từ E7 đến E34

Theo phương pháp ở bước 1-4 của ví dụ tham khảo E1, hợp chất của ví dụ tham khảo từ E2 đến E4 được tổng hợp. Theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham

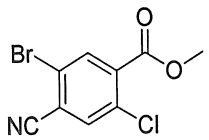
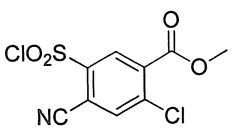
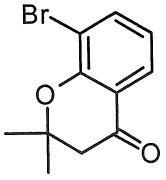
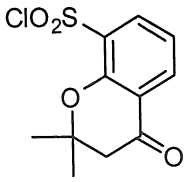
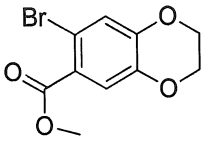
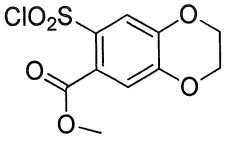
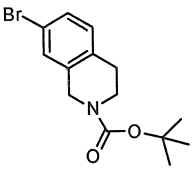
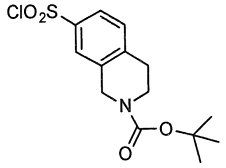
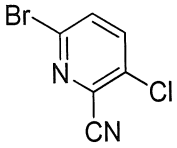
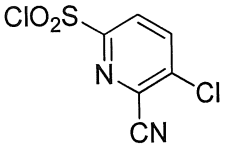
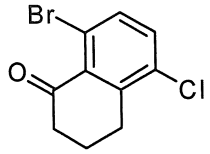
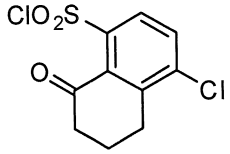
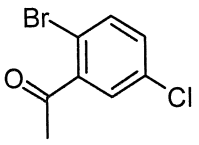
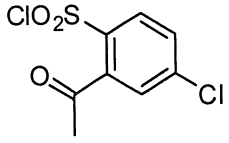
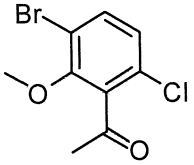
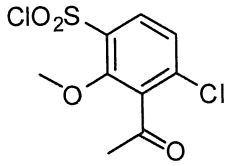
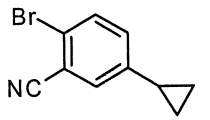
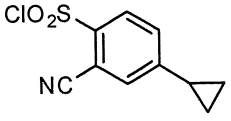
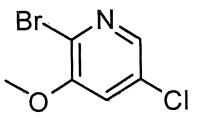
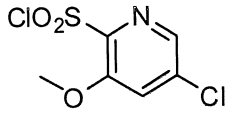
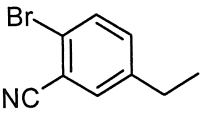
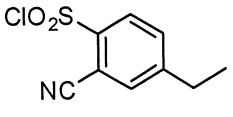
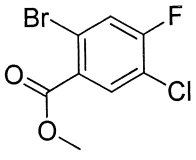
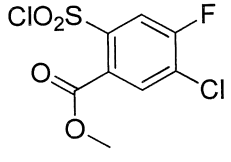
khảo E1, các hợp chất của các ví dụ tham khảo từ E7 đến E32 được tổng hợp. Theo phương pháp ở bước 2-4 của ví dụ tham khảo E1, các hợp chất của ví dụ tham khảo E33 và E34 được tổng hợp. Các hợp chất của các ví dụ tham khảo từ E2 đến E4 và từ E7 đến E34, và các nguyên liệu ban đầu được liệt kê trong bảng dưới đây.

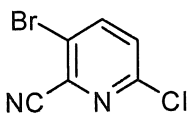
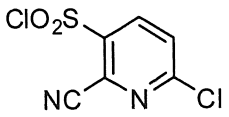
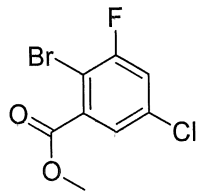
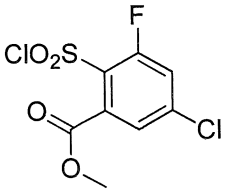
Bảng 5-1

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
E2			E9		
E3			E10		
E4			E11		
E7			E12		
E8			E13		
			E14		

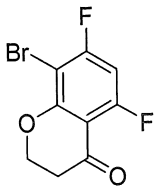
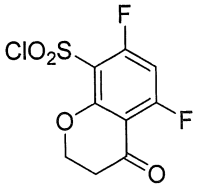
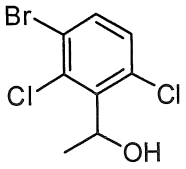
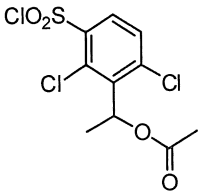
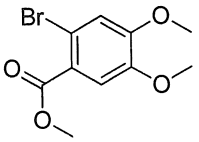
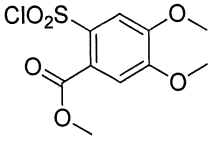
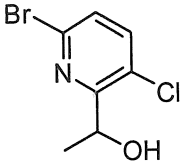
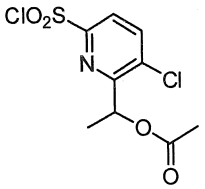
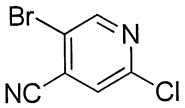
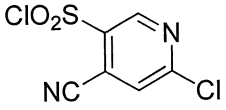
Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
			E15		

Bảng 5-2

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
E16			E23		
E17			E24		
E18			E25		
E19			E26		
E20			E27		
E21			E28		

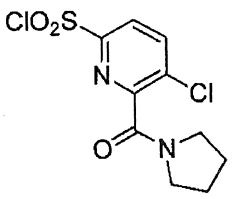
Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
E22			E29		

Bảng 5-3

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
E30			E33		
E31			E34		
E32					

Ví dụ tham khảo E35 5-clo-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)pyridin-2-sulfonyl clorua

Công thức 21



(Bước 1) metyl 6-(benzylthio)-3-clopicolinat

Theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1, metyl 6-(benzylthio)-3-clopicolinat thu được từ metyl 6-brom-3-clopicolinat.

(Bước 2) axit 6-(benzylthio)-3-clopicolinic

Metyl 6-(benzylthio)-3-clopicolinat (1,0 g) thu được trong bước 1 ở trên được hòa tan trong THF (5,0 mL) và nước (1,0 ml), lithi hydroxit (165 mg) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 10 mL) và được chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 6-(benzylthio)-3-clopicolinic (920 mg).

(Bước 3) (6-(benzylthio)-3-clopyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon

Axit 6-(benzylthio)-3-clo-picolinic (100 mg) thu được trong bước 2 ở trên được hòa tan trong DMF (2,5 mL), CDI (116 mg) được bổ sung, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 10 phút, và sau đó trietylamin (150 µL) và pyrolidin (60 µL) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 50°C. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được (6-(benzylthio)-3-clopyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon (105 mg).

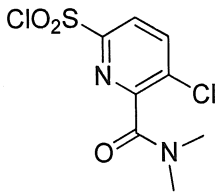
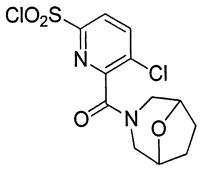
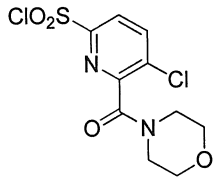
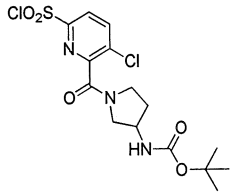
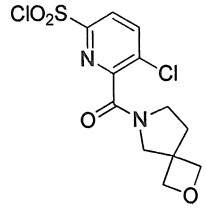
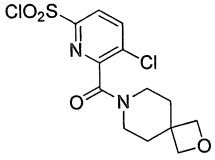
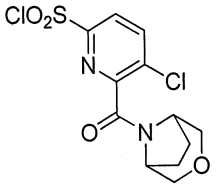
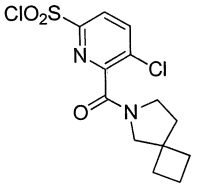
(Bước 4)

Hợp chất tiêu đề thu được từ (6-(benzylthio)-3-clopyridin-2-yl)(pyrolidin-1-yl)metanon thu được trong bước 3 ở trên theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo từ E36 đến E43

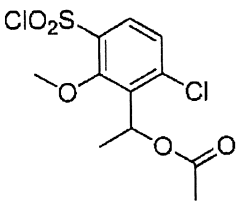
Theo phương pháp ở bước 3 của các ví dụ tham khảo E35 và bước 4 của E1, hợp chất của ví dụ tham khảo từ E36 đến E43 được thể hiện dưới đây được tổng hợp từ axit 6-(benzylthio)-3-clopicolinic thu được từ bước 2 của ví dụ tham khảo E35.

Bảng 5-4

Ví dụ tham khảo	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Hợp chất được tổng hợp
E36		E40	
E37		E41	
E38		E42	
E39		E43	

Ví dụ tham khảo E44 1-(6-clo-3-(closulfonyl)-2-metoxyphenyl)etyl axetat

Công thức 22



(Bước 1) 3-brom-6-clo-2-metoxybenzaldehyt

Theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ tham khảo B1, 3-brom-6-clo-2-metoxybenzaldehyt thu được từ 1-brom-4-clo-2-metoxybenzen.

(Bước 2) 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanol

Từ 3-brom-6-clo-2-metoxybenzaldehyt thu được trong bước 1 ở trên, thu được 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanol theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ tham khảo A1.

(Bước 3) 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etyl axetat

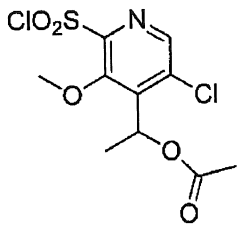
1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanol (1,9 g) thu được trong bước 2 ở trên được hòa tan trong diclometan (20 mL), trietylamin (2,0 mL), N,N-dimetyl-4-aminopyridin (100 mg), và axit axetic anhydrua (1,2 mL) được bổ sung liên tục, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etyl axetat) (2,2g).

(Bước 4)

Từ 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etyl axetat thu được trong bước 3 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E45 1-(5-clo-2-(closulfonyl)-3-metoxypyridin-4-yl)etyl axetat

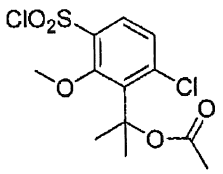
Công thức 23



Theo từng phương án ở bước 1 của ví dụ tham khảo B1, bước 1 của ví dụ tham khảo A1, bước 3 của ví dụ tham khảo E44 và bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1, thu được hợp chất tiêu đề sử dụng 2-brom-5-clo-3-metoxypyridin thay vì 1-brom-4-clo-2-metoxybenzen.

Ví dụ tham khảo E46 2-(6-clo-3-(closulfonyl)-2-metoxyphenyl)propan-2-yl axetat

Công thức 24



(Bước 1) 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanon

1,1,1-triaxetoxy-1,1-dihydro-1,2-benziodoxol-3-(1H)-on (5,4 g) được bổ sung vào dung dịch diclometan (30 mL) chứa 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanol (2,8 g) thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo E44, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 20 phút ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được bổ sung từng giọt vào dung dịch được trộn của dung dịch chứa nước natri hydro cacbonat bão hòa / dung dịch natri hydro sulfit = 1/1 (50 mL) trong bể đá, và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanon (2,7 g).

(Bước 2) 2-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl axetat

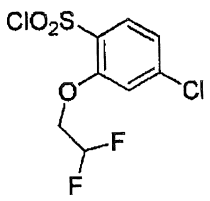
Từ 1-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)etanon thu được trong bước 1 ở trên, thu được 2-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl axetat theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ tham khảo E1.

(Bước 3)

Từ 2-(3-brom-6-clo-2-metoxyphenyl)propan-2-yl axetat (500 mg) thu được trong bước 2 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E47 4-clo-2-(2,2-difloetoxy)benzen-1-sulfonyl clorua

Công thức 25



(Bước 1) 1-brom-4-clo-2-(2,2-difloetoxy)benzen

Kali cacbonat (325 mg) và 2,2-difloetyl 4-metylbenzensulfonat (320 mg) được bổ sung vào dung dịch DMF (5 mL) chứa 2-brom-5-clophenol (244mg), và dung dịch phản ứng được khuấy trong 3 giờ ở nhiệt độ 95°C. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào dung dịch natri hydroxit chứa nước (1 M, 20 mL) và được chiết bằng toluen / etyl axetat = 1/1 (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 1-brom-4-clo-2-(2,2-difloetoxy)benzen (315 mg).

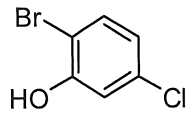
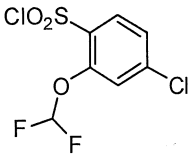
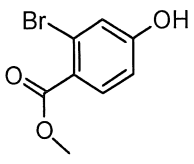
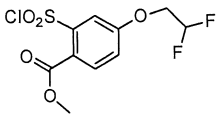
(Bước 2)

Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ 1-brom-4-clo-2-(2,2-difloetoxy)benzen thu được trong bước 1 ở trên theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E48 và E49

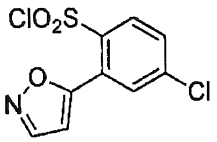
Theo các phương án ở bước 1 của ví dụ tham khảo E47 và ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1, hợp chất của các ví dụ tham khảo E48 và 49 được thể hiện dưới đây được tổng hợp. Tuy nhiên, liên quan đến ví dụ tham khảo 48, natri clodifloaxetat được sử dụng thay vì 2,2-difloetyl 4-metylbenzensulfonat.

Bảng 5-5

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu	Hợp chất được tổng hợp
E48		
E49		

Ví dụ tham khảo E50 4-clo-2-(isoxazol-5-yl)benzen-1-sulfonyl clorua

Công thức 26



(Bước 1) 5-(2-brom-5-clophenyl)isoxazol

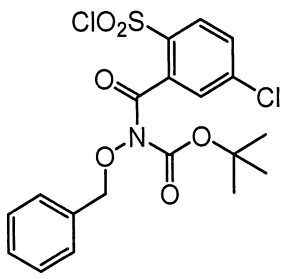
Dung dịch N,N-dimetylformamit dimetyl axetal (6,0 mL) chứa 1-(2-brom-5-clophenyl)etanon (400 mg) được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 140°C. Sau khi để nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat). Hợp chất thu được được hòa tan trong metanol (4,0 mL), hydroxylamin hydroclorua (175 mg) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào dung dịch natri bicacbonat chứa nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel để tinh chế (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 5-(2-brom-5-clophenyl)isoxazol (430 mg).

(Bước 2)

Từ 5-(2-brom-5-clophenyl)isoxazol thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3,4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E51 tert-butyl benzyloxy(5-clo-2-(closulfonyl)benzoyl)carbamat

Công thức 27



(Bước 1) N-(benzyloxy)-2-(benzylthio)-5-clobenzamit

Theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1, N-(benzyloxy)-2-(benzylthio)-5-clobenzamit được tổng hợp từ N-(benzyloxy)-2-brom-5-clobenzamit.

(Bước 2) tert-butyl benzyloxy (2-(benzylthio)-5-clo-benzoyl)carbamat

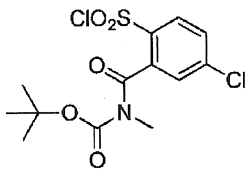
N,N-dimetyl-4-aminopyridin (280 mg) và di-tert-butyl dicacbonat (740 mg) được bổ sung vào dung dịch diclometan (10 mL) chứa N-(benzyloxy)-2-(benzylthio)-5-clobenzamit (433 mg) thu được từ ví dụ tham khảo 1, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 16 giờ ở nhiệt độ 55°C. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được tert-butylbenzyloxy (2-(benzylthio)-5-clobenzoyl)carbamat (549 mg).

(Bước 3)

Từ tert-butylbenzyloxy (2-(benzylthio)-5-clobenzoyl)carbamat thu được trong bước 2 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E52 tert-butyl (5-clo-2-(closulfonyl)benzoyl)(metyl)carbamat

Công thức 28



(Bước 1) 2-brom-5-clo-N-metylbenzamit

Từ axit 2-brom-5-clobenzoic và metylamin, thu được 2-brom-5-clo-N-metylbenzamit theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E35.

(Bước 2) tert-butyl (2-brom-5-clobenzoyl)(metyl)carbamat

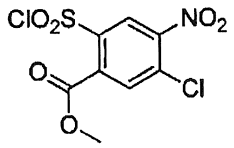
(2-brom-5-clobenzoyl)(metyl)carbamat thu được từ 2-brom-5-clo-N-metylbenzamit thu được trong bước 1 ở trên theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ tham khảo E51.

(Bước 3)

Từ tert-butyl (2-brom-5-clobenzoyl)(metyl)carbamat thu được trong bước 2 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E53 metyl 5-clo-2-(closulfonyl)-4-nitrobenzoat

Công thức 29



(Bước 1) metyl 2-brom-5-clo-4-nitrobenzoat

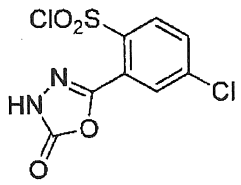
Nước (5 mL), anisol (2,5 mL), và kali permanganat (1,6 g) được bổ sung vào dung dịch 2-metyl-2-propanol (5 mL) chứa 1-brom-4-clo-2-metyl-5-nitrobenzen (1,0 g), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 20 giờ. Dung dịch phản ứng được làm nguội đến nhiệt độ phòng, được lọc qua CELITE, và được rửa bằng nước (10 mL) và etyl axetat (10 mL). Dịch lọc kết hợp được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 20 mL), và các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết ba lần bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong metanol (5,0 mL), diclometan (10 mL) và dung dịch hexan chứa trimetylsilyldiazometan (0,6 M, 6,0 mL) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được metyl 2-brom-5-clo-4-nitrobenzoat (529 mg).

(Bước 2)

Từ metyl 2-brom-5-clo-4-nitrobenzoat thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E54 4-clo-2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzen-1-sulfonyl clorua

Công thức 30



(Bước 1) 5-(2-brom-5-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on

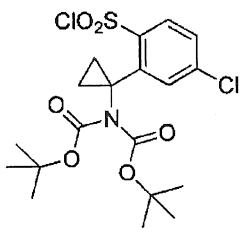
CDI (310 mg) được bổ sung vào huyền phù THF (6,0 mL) chứa axit 2-brom-5-clobenzoic (300 mg), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh bằng đá, hydrazin · monohydrat (160 µL) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong 1,4-dioxan (6,0 mL), CDI (310 mg) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 5-(2-brom-5-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on (300 mg).

(Bước 2)

Từ 5-(2-brom-5-clophenyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E55 tert-butyl N-tert-butoxycacbonyl-N-(1-(5-clo-2-closulfonyl-phenyl)xyclopropyl]carbamat

Công thức 31



(Bước 1) 1-(2-benzylsulfanyl-5-clophenyl)xyclopropanamin

Dung dịch dietyl ete (3,0 M, 3,0 mL) chứa metylmagie bromua được bổ sung từng giọt vào huyền phù THF (10 mL) chứa 2-(benzylthio)-5-clobenzonitril (1,0 g) và titan tetraisopropoxit (1,3 mL) ở nhiệt độ -78°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 10 phút. Phức chất bo triflorua dietyl ete (1,1 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong một giờ, và sau đó nước (5 mL) và dung dịch natri hydroxit chứa nước (1 M, 5 mL) được bổ sung vào các lớp riêng rẽ, lớp chứa nước được chiết bằng dietyl ete (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 1-(2-benzylsulfanyl-5-clo-phenyl)xyclopropanamin (490 mg).

(Bước 2) tert-butyl N-[1-(2-benzylsulfanyl-5-clo-phenyl)-xyclopropyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat

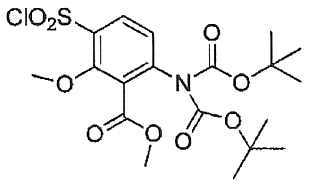
N,N-dimetyl-4-aminopyridin (210 mg) và di-tert-butyl dicacbonat (1,8 g) được bổ sung vào dung dịch 1,2-dicloetan (10 mL) chứa 1-(2-benzylsulfanyl-5-clo-phenyl)xyclopropanamin (490 mg) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan) để thu được tert-butyl N-[1-(2-benzylsulfanyl-5-clo-phenyl)xyclopropyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat (502 mg).

(Bước 3)

Từ tert-butyl N-[1-(2-benzylsulfanyl-5-clo-phenyl)xyclopropyl]-N-tert-butoxycacbonyl-carbamat thu được trong bước 2 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E56 metyl 6-(bis(tert-butoxycacbonyl)amino)-3-closulfonyl-2-metoxy-benzoat

Công thức 32



(Bước 1) metyl 6-(bis(tert-butoxycacbonyl)amino)-3-brom-2-metoxybenzoat

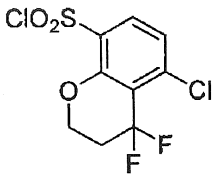
Từ metyl 6-amino-3-brom-2-metoxybenzoat, thu được metyl 6-(bis(tert-butoxycacbonyl)amino)-3-brom-2-metoxybenzoat theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ tham khảo E55.

(Bước 2)

Hợp chất tiêu đề thu được từ metyl 6-(bis(tert-butoxycacbonyl)amino)-3-brom-2-metoxybenzoat thu được trong bước 1 ở trên theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E57 5-clo-4,4-diflochroman-8-sulfonyl clorua

Công thức 33



(Bước 1) 8-(benzylthio)-5-clochroman-4-on

Từ 8-brom-5-clochroman-4-on, thu được 8-(benzylthio)-5-clochroman-4-on theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1.

(Bước 2) 8-(benzylthio)-5-clo-4,4-diflochroman

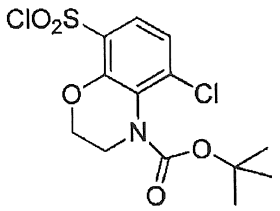
Từ 8-(benzylthio)-5-clochroman-4-on (125 mg) thu được trong bước 1 ở trên, thu được 8-(benzylthio)-5-clo-4,4-diflochroman theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ tham khảo D61.

(Bước 3)

Từ 8-(benzylthio)-5-clo-4,4-diflochroman thu được trong bước 2 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E58 tert-butyl 5-clo-8-(closulfonyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat

Công thức 34



(Bước 1) 8-brom-5-clo-3,4-dihydro-2H-benzoxazin

1,2-dibrometan (500 μL) và kali cacbonat (3,0 g) được bổ sung vào dung dịch DMF (6 mL) chứa 2-amino-6-brom-3-clophenol (1,3 g), và dung dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ 100°C. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch amoni clorua chứa nước bão hòa (10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, các lớp được tách, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-brom-5-clo-3, 4-dihydro-2H-benzoxazin (400 mg).

(Bước 2) tert-butyl 8-brom-5-clo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat

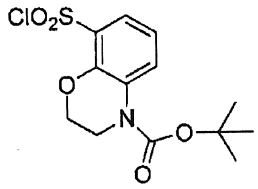
4-dimetylaminopyridin (44 mg), trietylamin (0,25 mL) và di-tert-butyl dicarbamat (458 mg) được bổ sung vào dung dịch dioxan (5 mL) chứa 8-brom-5-clo-3,4-dihydro-2H-1,4-benzoxazin (223 mg) ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được tert-butyl 8-brom-5-clo-2H-benzo [b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat (140 mg).

(Bước 3)

Từ tert-butyl 8-brom-5-clo-2H-benzo [b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat thu được trong bước 2 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E59 tert-butyl 8-(closulfonyl)-2H-benzo [b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat

Công thức 35



(Bước 1) tert-butyl 8-brom-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat

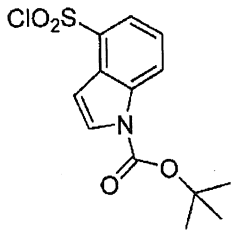
Từ 8-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin, thu được tert-butyl 8-brom-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)–carboxylat theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ tham khảo E58.

(Bước 2)

Từ tert-butyl 8-brom-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề, ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E60 tert-butyl 4-(closulfonyl)-1H-indol-1-carboxylat

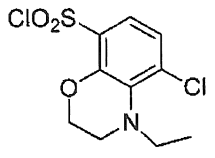
Công thức 36



Từ tert-butyl 4-brom-1H-indol-1-carboxylat có bán trên thị trường (Ark Pharm, Inc.), thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E61 5-clo-4-etyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonyl clorua

Công thức 37



(Bước 1) 8-brom-5-clo-4-etyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin

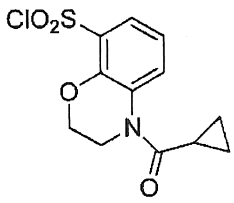
Kali hydroxit (120 mg) và etyl iodua (100 µL) được bổ sung vào dung dịch DMSO (2,0 mL) chứa 8-brom-5-clo-3,4-dihydro-2H-benzoxazin (380 mg) thu được trong bước 1 của ví dụ tham khảo E58, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, dung dịch chứa nước bão hòa của amoni clorua (10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung vào các lớp riêng rẽ, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-brom-5-clo-4-etyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin (105 mg).

(Bước 2)

Từ 8-brom-5-clo-4-etyl-2,3-dihydro-1,4-benzoxazin thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E62 4-(xyclopropancacbonyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonyl clorua

Công thức 38



(Bước 1) (8-brom-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)(xyclopropyl)metanon

Natri hydrua (18 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (2,0 mL) chứa 8-brom-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (62 mg) ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 30 phút. Xyclopropancacbonyl clorua (170 µL) được bổ sung vào

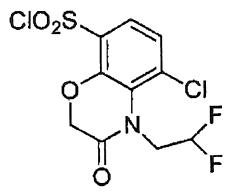
dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa (10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung liên tục vào dung dịch phản ứng để tách lớp, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn tạo thành được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra (8-brom-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)(xyclopropyl)metanon (87 mg).

(Bước 2)

Từ (8-brom-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-yl)(xyclopropyl)metanon thu được trong bước 1 ở trên theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ tham khảo E63 5-clo-4-(2,2-difloetyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonyl clorua

Công thức 39



(Bước 1) 8-brom-5-clo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

2-amino-6-brom-3-clophenol (140 mg) được hòa tan trong THF (2,0 mL), cloaxetyl clorua (100 µL) và natri hydrocacbonat (240 mg) được bổ sung và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Kali cacbonat (440 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ 80°C trong 5 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, và dung dịch chứa nước bão hòa của amoni clorua (10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung để tách lớp, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra 8-brom-5-clo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (160 mg).

(Bước 2) 8-brom-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Kali cacbonat (420 mg) và 2,2-difloetyl paratoluen sulfonat (500 mg) được bổ sung lần lượt vào dung dịch DMF (2,5 mL) chứa 8-brom-5-clo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (69 mg) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, và dung dịch chứa nước bão hòa của amoni clorua (10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung để tách lớp, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra 8-brom-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (85 mg).

(Bước 3) 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on

Từ 8-brom-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on thu được trong bước 2 ở trên, thu được 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3 (4H)-on theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1.

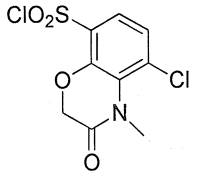
(Bước 4)

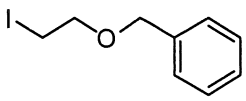
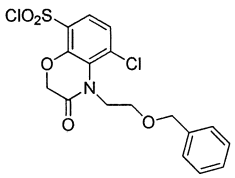
Từ 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on, thu được hợp chất tiêu đề trong bước 3 ở trên, theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E64 và E65

Từ 8-brom-5-clo-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on thu được từ ở bước 1 của ví dụ tham khảo E63, các hợp chất dưới đây của các ví dụ tham khảo E64 và E65 được tổng hợp theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ tham khảo E63, và bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

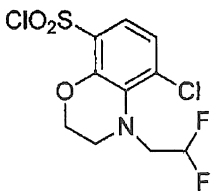
Bảng 5-6

Ví dụ tham khảo	Chất alkyl hóa	Hợp chất được tổng hợp
E64	MeI	

Ví dụ tham khảo	Chất alkyl hóa	Hợp chất được tổng hợp
E65		

Ví dụ tham khảo E66 5-clo-4-(2,2-difloetyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonyl clorua

Công thức 40



(Bước 1) 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin

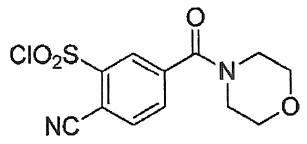
Dimetylsulfua boran (1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch THF (5 mL) chứa 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-on (270 mg) thu được từ bước 3 của ví dụ tham khảo 63, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, metanol (5 mL), etyl axetat (10 mL), và nước (10 mL) được bổ sung để tách lớp, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin (154 mg).

(Bước 2)

Từ 8-(benzylthio)-5-clo-4-(2,2-difloetyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E67 2-xyano-5-(morpholin-4-cacbonyl)benzen-1-sulfonyl clorua

Công thức 41



(Bước 1) etyl 3-(benzylthio)-4-xyanobenzoat

Etyl 3-(benzylthio)-4-xyanobenzoat thu được từ etyl 3-brom-4-xyanobenzoat theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1.

(Bước 2) axit 6-(benzylthio)-4-xyano-benzoic

Dung dịch natri hydroxit chứa nước (3 M, 4,0 mL) được bổ sung vào dung dịch THF (4,0 mL) chứa etyl 3-(benzylthio)-4-xyanobenzoat (344 mg) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 15 mL) và được chiết hai lần bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để thu được axit 6-(benzylthio)-4-xyanobenzoic (210 mg).

(Bước 3) 2-(benzylthio)-4-(morpholin-4-cacbonyl)benzonitril

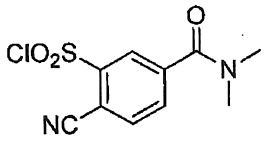
Sử dụng axit 6-(benzylthio)-4-xyano-benzoic thu được từ bước 2 ở trên và morpholin, 2-(benzylthio)-4-(morpholin-4-cacbonyl)benzonitril thu được ở bước 3 của ví dụ tham khảo E35.

(Bước 4)

Từ 2-(benzylthio)-4-(morpholin-4-cacbonyl)benzonitril thu được trong bước 3 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E68 2-xyano-5-(dimetylcarbamoyl)benzen-1-sulfonyl clorua

Công thức 42



(Bước 1) 2-(benzylthio)-4-xyano-N,N-dimetylbenzamit

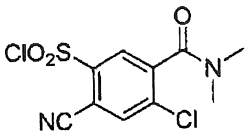
Theo phương pháp của ví dụ tham khảo E35 bước 3, từ axit 6-(benzylthio)-4-xyanobenzoic thu được ở bước 2 của ví dụ tham khảo E67 và dimetylamin, thu được 2-(benzylthio)-4-xyano-N,N-dimetylbenzamit.

(Bước 2)

Từ 2-(benzylthio)-4-xyano-N,N-dimetylbenzamit thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E69 4-clo-2-xyano-5-(dimetylcarbamoyl)benzen-1-sulfonyl clorua

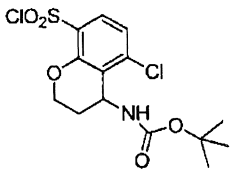
Công thức 43



Hợp chất tiêu đề được tổng hợp từ metyl 5-brom-2-clo-4-xyanobenzoat theo từng phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1, bước 2 của ví dụ tham khảo E67, bước 3 của ví dụ tham khảo E35 và bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E70 tert-butyl (5-clo-8-(closulfonyl)chroman-4-yl)carbamat

Công thức 44



(Bước 1) 8-benzyl-sulfanyl-5-clochroman-4-on

Từ 8-brom-5-clochroman-4-on, thu được 8-benzylsulfanyl-5-clochroman-4-on theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E1.

(Bước 2) 8-benzyl-sulfanyl-5-clochroman-4-amin

8-benzylsulfanyl-5-clochroman-4-on (460 mg) thu được trong bước 1 ở trên được hòa tan trong metanol (3,0 mL), amoni clorua (1,2 g) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Natri xyanobohydrua (670 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy tiếp ở nhiệt độ 80°C trong 14 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (10 mL), dung dịch natri hydroxit chứa nước (5 M, 10 mL) và clorofom (20 mL) được bổ sung liên tục vào dung dịch phản ứng để tách lớp, và lớp chứa nước được chiết hai lần bằng clorofom (20 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (etyl axetat) để thu được 8-benzylsulfanyl-5-clochroman-4-amin (216 mg).

(Bước 3) tert-butyl (8-(benzylthio)-5-clochroman-4-yl)carbamat

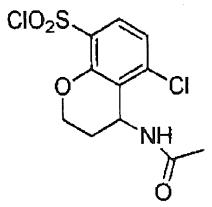
Từ 8-benzylsulfanyl-5-clo-chroman-4-amin (216 mg) thu được trong bước 2 ở trên, thu được tert-butyl (8-(benzylthio)-5-clochroman-4-yl)carbamat ở bước 2 của ví dụ tham khảo E58.

(Bước 4)

Từ tert-butyl (8-(benzylthio)-5-clochroman-4-yl)carbamat thu được trong bước 3 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E71 4-axetamido-5-clochroman-8-sulfonyl clorua

Công thức 45



(Bước 1) N-(8-brom-5-clochromanon-4-yl)axetamit

8-brom-5-clochromanon-4-amin (250 mg) được hòa tan trong DMF (2,0 mL) và THF (7,0 mL), N,N-dimetyl-4-aminopyridin (45 mg), trietylamin (400 µL) và axetic anhydrua (200 µL) được bổ sung lần lượt, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng

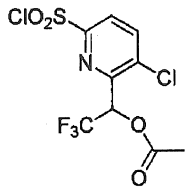
trong 2 giờ. Nước (10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được N-(8-brom-5-clochromanon-4-yl)axetamit (260 mg).

(Bước 2)

Từ N-(8-brom-5-clochromanon-4-yl)axetamit thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 và 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo E72 1-(3- clo-6-(closulfonyl)pyridin-2-yl)-2,2,2-trifloetylaxetat

Công thức 46



(Bước 1) 1-(6-brom-3-clopyridin-2-yl)-2,2,2-trifloetanol

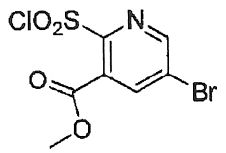
Xesi florua (700 mg) và (triflometyl)trimetylsilan (700 µL) được bổ sung vào dung dịch THF (10 mL) chứa 6-brom-3-clopicolinaldehyt (770 mg), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 4 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 1-(6-brom-3-clopyridin-2-yl)-2,2,2-trifloetanol (600mg).

(Bước 2)

Từ 1-(6-brom-3-clopyridin-2-yl)-2,2,2-trifloetanol thu được trong bước 1 ở trên, theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ tham khảo E44 và ở bước 3 đến 4 E1, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ tham khảo E73 metyl 5-brom-2-(closulfonyl)nicotinat

Công thức 47



(Bước 1) metyl 2-(benzylthio)-5-brom-nicotinat

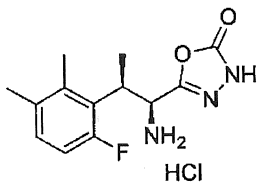
Natri hydrua (285 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (5,0 mL) chứa benzyl mercaptan (700 µL) ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 15 phút. Dung dịch THF (3,0 mL) chứa metyl 2,5-dibromnicotinat (1,59 g) được bổ sung từng giọt vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được metyl 2-(benzylthio)-5-bromnicotinat (1,5 g).

(Bước 2)

Từ metyl 2-(benzylthio)-5-bromnicotinat thu được trong bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 4 của ví dụ tham khảo E1.

Ví dụ tham khảo F1 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2 (3H)-on monohydroclorua

Công thức 48



(Bước 1) axit (2S, 3R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic

Nước (9 mL), 1,4-dioxan (9 mL) và trietylamin (955 µL) được bổ sung lần lượt vào axit (2S, 3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (515 mg) thu được

trong ví dụ tham khảo D1, và hỗn hợp được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. Di-tert-butyl dicacbonat (650 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng ở cùng nhiệt độ, và hỗn hợp được khuấy trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat / axit axetic 2%) để thu được axit (2S, 3R)-2-((tert-butoxycacbonyl)amino)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (745 mg).

(Bước 2) tert-butyl ((1 S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)carbamat

CDI (302 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (14,0 mL) chứa axit (2S, 3R)-2-(tert-butoxycacbonylamino)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (440 mg) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, hydrazin · monohydrat (200 µL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. CDI (560 mg) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (14 mL) chứa cặn thu được, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel bằng cách tinh chế (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được tert-butyl ((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)carbamat (356 mg).

(Bước 3)

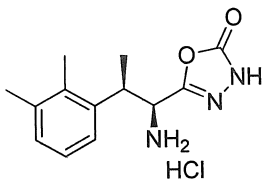
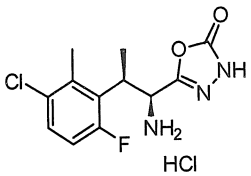
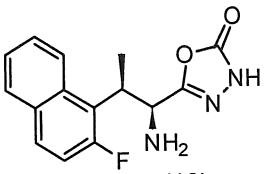
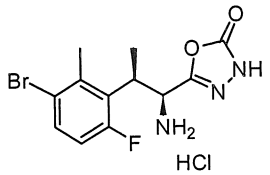
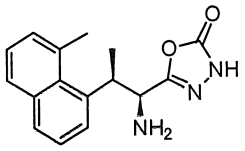
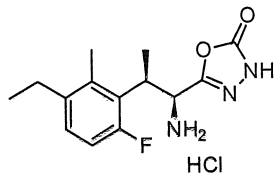
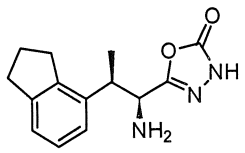
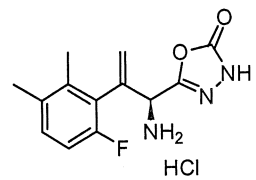
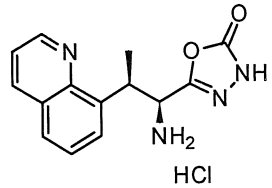
Tert-butyl ((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)carbamat (550 mg) thu được trong bước 2 ở trên được hòa tan trong axit clohydric-1,4-dioxan (4 M, 5,0 mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở

nhiệt độ phòng trong 1,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ tham khảo từ F2 đến F10

Theo phương pháp ở bước 1 đến 3 của ví dụ tham khảo F1, các hợp chất dưới đây của các ví dụ tham khảo từ F2 đến F10 được tổng hợp.

Bảng 6

Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp	Ví dụ tham khảo	Nguyên liệu ban đầu (Ví dụ tham khảo số hoặc công thức cấu trúc)	Hợp chất được tổng hợp
F2	Ví dụ tham khảo D6		F7	Ví dụ tham khảo D4	
F3	Ví dụ tham khảo D3		F8	Ví dụ tham khảo D5	
F4	Ví dụ tham khảo D13		F9	Ví dụ tham khảo D45	
F5	Ví dụ tham khảo D10		F10	Ví dụ tham khảo D61	
F6	Ví dụ tham khảo D41				

Ví dụ 1

5-brom-2-(N-((1 S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(Bước 1)

Trietylamin (570 µL) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (5,0 mL) và nước (5,0 mL) chứa axit (2S, 3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (300 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D1, và sau đó được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. 4-brom-2-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua (362 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat / axit axetic 2%) để thu được axit (2S, 3R)-2-(4-brom-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (465 mg).

(Bước 2)

CDI (210 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (5,0 mL) chứa axit (2S, 3R)-2-(4-brom-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (465 mg) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C, hydrazin · monohydrat (200 µL) được bổ sung, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm.

CDI (211 mg) được bổ sung vào dung dịch 1,4-dioxan (4,0 mL) chứa cặn thu được, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được 4-brom-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (386 mg).

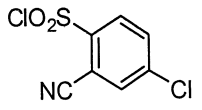
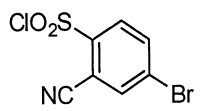
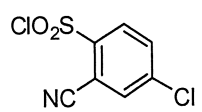
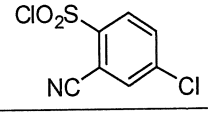
(Bước 3)

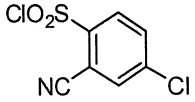
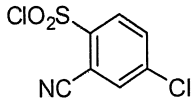
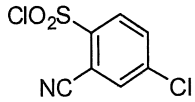
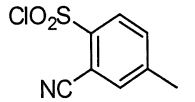
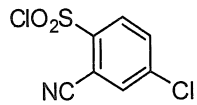
Nước hydro peroxit (1,0 mL) và kali cacbonat (420 mg) được bổ sung lần lượt trong bể đá vào dung dịch DMSO (5,0 mL) chứa 4-brom-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (386 mg) thu được trong bước 2 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung từ từ vào axit clohydric (1 M, 15 mL) trong bể đá và sau đó được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ từ 2 đến 128

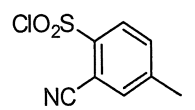
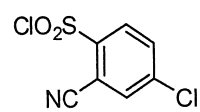
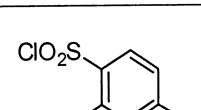
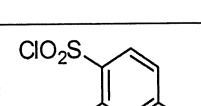
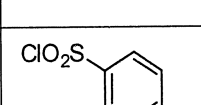
Các hợp chất của ví dụ từ 2 đến 43 được tổng hợp theo phương pháp ở bước 1 đến 3 của ví dụ 1. Các hợp chất của các ví dụ từ 44 đến 128 được tổng hợp theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

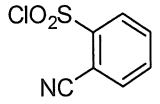
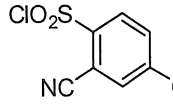
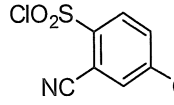
Bảng 7-1

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
2	Ví dụ tham khảo D10	E22	6-clo-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4, 5-dihydro- 1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)picolinamit
3	Ví dụ tham khảo D6		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4- oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
4	Ví dụ tham khảo D6		5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
5	Ví dụ tham khảo D1		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
6	Ví dụ tham khảo D3		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen- 1-yl)-1-(5- oxo-4,5-dihydro–1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

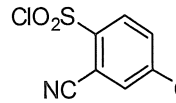
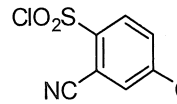
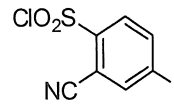
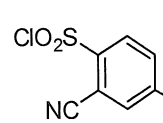
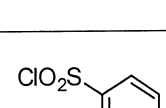
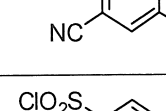
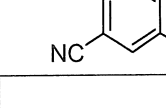
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
7	Ví dụ tham khảo D7		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(5-flo-2, 3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4, 5-dihydro-1, 3, 4- oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
8	Ví dụ tham khảo D20		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(8-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4, 5-dihydro-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
9	Ví dụ tham khảo D8		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4, 5-dihydro-1, 3, 4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
10	Ví dụ tham khảo D1		2-(N-((1S,2R)-2-(3-6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4- oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-metylbenzamit
11	Ví dụ tham khảo D45		5-clo-2–(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

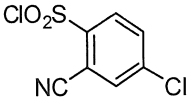
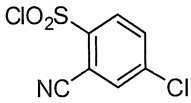
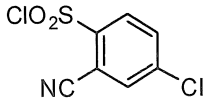
Bảng 7-2

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
12	Ví dụ tham khảo D3		2-(N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro- 1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-metylbenzamit
13	Ví dụ tham khảo D46		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-diflo-5,6-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
14	Ví dụ tham khảo D4		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
15	Ví dụ tham khảo D3		5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
16	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E20	5-xyclopropyl-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
17	Ví dụ tham khảo D15		5-clo-2-(N-((1S)-2-(2-clo-6-flo-3-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
18	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E21	5-etyl-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-

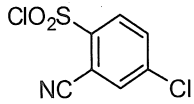
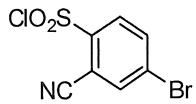
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
			1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
19	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E22	6-clo-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)picolinamit
20	Ví dụ tham khảo D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
21	Ví dụ tham khảo D16		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flo-5-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
22	Ví dụ tham khảo D17		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flo-6-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

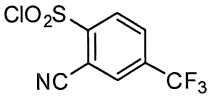
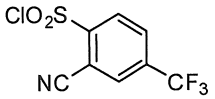
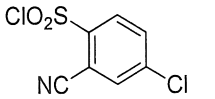
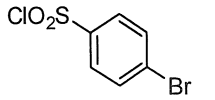
Bảng 7-3

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
23	Ví dụ tham khảo D18		5-clo-2-(N-((1S, 2S)-2-(2-flo-6-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
24	Ví dụ tham khảo D37		5-clo-2-(N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(o-tolyl)propyl)sulfamoyl)benzamit
25	Ví dụ tham khảo D4		5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
26	Ví dụ tham khảo D47		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-xyclopropyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
27	Ví dụ tham khảo D48		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(triflometyl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
28	Ví dụ tham khảo D19		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3,6-diflo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
29	Ví dụ tham khảo D49		3-((1S,2R)-1-(4-clo-2-metoxyphenylsulfonamido)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propan-2-yl)-4-flo-2-metylbenzamit

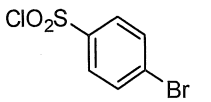
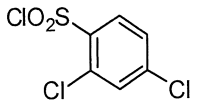
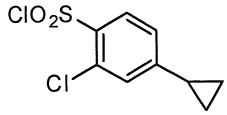
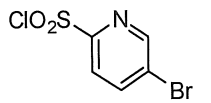
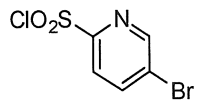
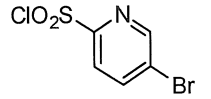
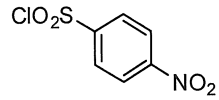
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
30	Ví dụ tham khảo D5		2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-clobenzamit
31	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E18	3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)picolinamit
32	Ví dụ tham khảo D2		5-clo-2-(N-((1S,2S)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
33	Ví dụ tham khảo D57		5-clo-2-(N-((1R,2S)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

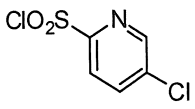
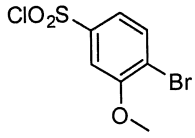
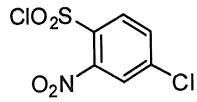
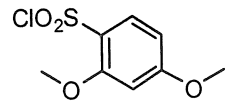
Bảng 7-4

34	Ví dụ tham khảo D58		5-clo-2-(N-((1R,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
35	Ví dụ tham khảo D5		5-brom -2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
36	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E67	2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(morpholin-4-cacbonyl)benzamit
37	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E68	3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N1, N1-dimetylterephthalamit
38	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E16	4-carbamoyl-2-clo-5-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoic acid
39	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E69	2-clo-5-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N1,N1-dimetyl terephthalamit
40	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E32	2-clo-5-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-

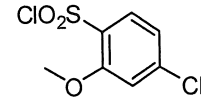
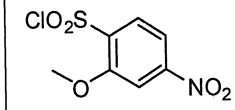
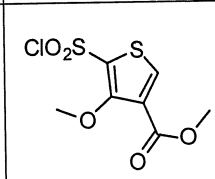
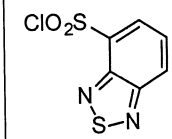
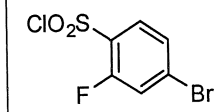
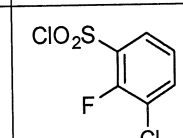
			1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)isonicotinamit
41	Ví dụ tham khảo D1		2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-(triflometyl)benzamit
42	Ví dụ tham khảo D5		2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-(triflometyl)benzamit
43	Ví dụ tham khảo D44		5-clo-2-[[(1S,2R)-3,3,3-triđơterio-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propyl]sulfamoyl]benzamit
44	Ví dụ tham khảo D11		4-brom-N-((1S,2R)-2-(naphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

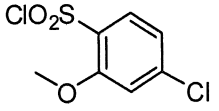
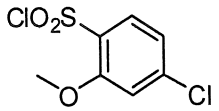
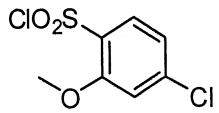
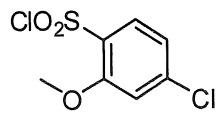
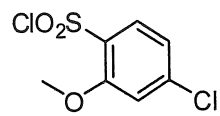
Bảng 7-5

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
45	Ví dụ tham khảo D27		N-((1S,2R)-2-(benzo[b]thiophen-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-brombenzensulfonamit
46	Ví dụ tham khảo D11		2,4-diclo-N-((1S,2R)-2-(naphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
47	Ví dụ tham khảo D21		2-clo-4-xyclopropyl-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)propyl)benzensulfonamit
48	Ví dụ tham khảo D51		5-brom-N-((1S)-2-(3-metyl-2,3-dihydro-1 H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit
49	Ví dụ tham khảo D22		N-((1S,2R)-2-(9H-fluoren-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-brompyridin-2-sulfonamit
50	Ví dụ tham khảo D23		N-((1S,2R)-2-(9H-fluoren-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro- 1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-brompyridin-2-sulfonamit
51	Ví dụ tham khảo D11		N-((1S,2R)-2-(naphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-nitrobenzen sulfonamit

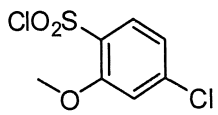
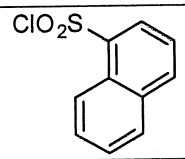
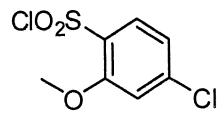
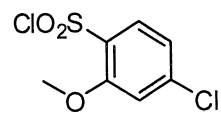
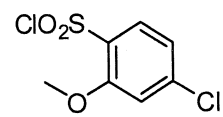
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
52	Ví dụ tham khảo D21		5-clo-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen- 1-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit
53	Ví dụ tham khảo D21		4-brom-3-metoxy-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen- 1-yl)propyl)benzen sulfonamit
54	Ví dụ tham khảo D21		4-clo-2-nitro-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen- 1-yl)propyl)benzen sulfonamit
55	Ví dụ tham khảo D21		2,4-dimetoxy-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen- 1-yl)propyl)benzen sulfonamit

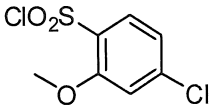
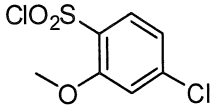
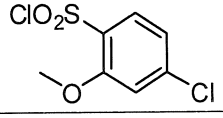
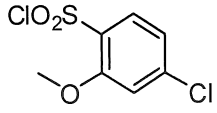
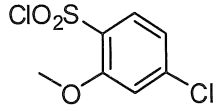
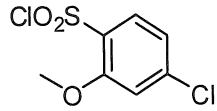
Bảng 7-6

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
56	Ví dụ tham khảo D24		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-naphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
57	Ví dụ tham khảo D21		2-metoxy-4-nitro-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)propyl)benzensulfonamit
58	Ví dụ tham khảo D21		metyl 4-metoxy-5-(N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)propyl)sulfamoyl)thiophen-3-carboxylat
59	Ví dụ tham khảo D10		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2yl)propyl)benzo[c][1,2,5] thiadiazol-4-sulfonamit
60	Ví dụ tham khảo D10		4-brom-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-flobenzensulfonamit
61	Ví dụ tham khảo D10		3-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-flobenzensulfonamit

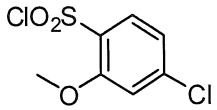
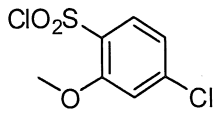
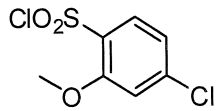
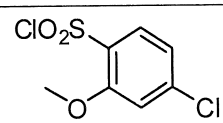
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
62	Ví dụ tham khảo D33		N-((1S,2R)-2-(benzo[b]thiophen-3-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit
63	Ví dụ tham khảo D40		N-((1S,2R)-2-(benzo[d]thiazol-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit
64	Ví dụ tham khảo D30		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydrobenzofuran-7-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
65	Ví dụ tham khảo D31		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(2-metyl naphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
66	Ví dụ tham khảo D29		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

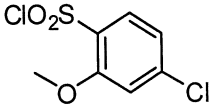
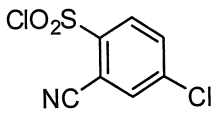
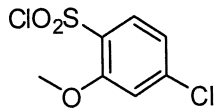
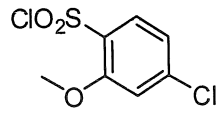
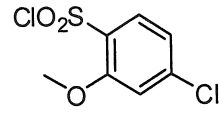
Bảng 7-7

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
67	Ví dụ tham khảo D53		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(2-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
68	Ví dụ tham khảo D10		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)naphtalen-1-sulfonamit
69	Ví dụ tham khảo D52		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2S)-2-(3-metyl-2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
70	Ví dụ tham khảo D28		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
71	Ví dụ tham khảo D13		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

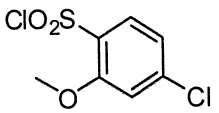
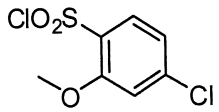
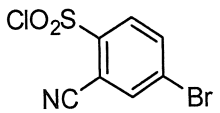
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
72	Ví dụ tham khảo D35		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
73	Ví dụ tham khảo D36		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2S)-2-(3-metyl-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
74	Ví dụ tham khảo D34		4-clo-N-((1S)-2-(2,3-diflophenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
75	Ví dụ tham khảo D32		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
76	Ví dụ tham khảo D3		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
77	Ví dụ tham khảo D9		4-clo-N-((1S,2R)-2-(4-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

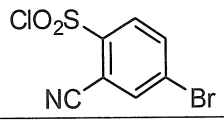
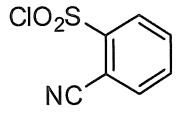
Bảng 7-8

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
78	Ví dụ tham khảo D55		(S)-4-clo-2-metoxy-N-(2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)benzensulfonamit
79	Ví dụ tham khảo D38		4-clo-N-((1S)-2-(2,6-diflo-3-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
80	Ví dụ tham khảo D39		4-clo-N-((1S)-2-(2-flo-3-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
81	Ví dụ tham khảo D13	Ví dụ tham khảo E57	5-clo-4,4-diflo-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)chroman-8-sulfonamit
82	Ví dụ tham khảo D25		4-clo-N-((1S,2R)-2-(5-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
83	Ví dụ tham khảo D1		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
84	Ví dụ tham khảo D1		4-clo-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
85	Ví dụ tham khảo D14		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2-isopropyl-3-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
86	Ví dụ tham khảo D12		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-etyl-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
87	Ví dụ tham khảo D42		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2-etyl-3-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
88	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-8-sulfonamit

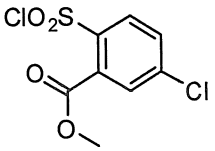
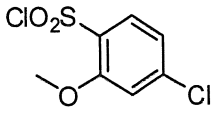
Bảng 7-9

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
89	Ví dụ tham khảo D50		N-((1S)-2-(2-brom-5,6-diflo-3-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit
90	Ví dụ tham khảo D46		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-diflo-5,6-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
91	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E50	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(isoxazol-5-yl)benzensulfonamit
92	Ví dụ tham khảo D1		4-brom-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

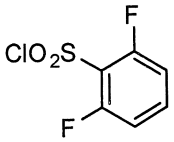
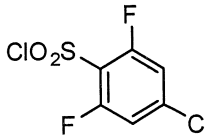
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
93	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E64	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metyl-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit
94	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E61	5-clo-4-etyl-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit
95	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E2	5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metylchroman-4-yl axetat
96	Ví dụ tham khảo D45		5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
97	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E23	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,2-dimetyl-4-oxochroman-8-sulfonamit
98	Ví dụ tham khảo D1		2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

Bảng 7-10

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
99	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E62	4-(xyclopropancacbonyl)-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit
100	Ví dụ tham khảo D4	Ví dụ tham khảo E2	5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metylchroman-4-yl axetat
101	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E63	5-clo-4-(2,2-difloetyl)-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit
102	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E66	5-clo-4-(2,2-difloetyl)-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
			dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit
103	Ví dụ tham khảo D1		metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat
104	Ví dụ tham khảo D49		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-xyano-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
105	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E18	5-clo-6-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit
106	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E6	8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(tiflometyl)chroman-4-yl axetat
107	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E25	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-sulfonamit
108	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E46	2-(6-clo-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2-metoxyphenyl)propan-2-yl axetat

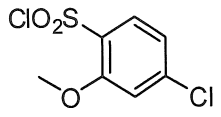
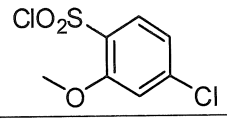
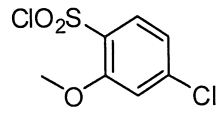
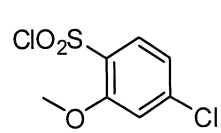
Bảng 7-11

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
109	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E10	metyl 3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)picolinat
110	Ví dụ tham khảo D1		2,6-diflo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
111	Ví dụ tham khảo D1		4-clo-2,6-diflo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
112	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E27	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-metoxypyridin-2-sulfonamit
113	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E37	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit
114	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E35	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit
115	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E43	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(6-azaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit
116	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E39	6-(3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl)-5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit
117	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E40	6-(8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-cacbonyl)-5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit
118	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E11	metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinat

Bảng 7-12

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
119	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E73	metyl 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinat
120	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E45	1-(5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-3-metoxypyridin-4-yl)etyl axetat

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
121	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E28	metyl 5-clo-4-flo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat
122	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E14	metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metoxybenzoat
123	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E5	5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(triflometyl)chroman-4-yl axetat
124	Ví dụ tham khảo D5	Ví dụ tham khảo E7	N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-oxochroman-8-sulfonamit
125	Ví dụ tham khảo D59		(S)-4-clo-N-(2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-metyl-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
126	Ví dụ tham khảo D54		(S)-4-clo-N-(2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)-2-metoxybenzensulfonamit
127	Ví dụ tham khảo D60		(S)-4-clo-N-((1-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)xyclopropyl)(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)metyl)-2-metoxybenzensulfonamit
128	Ví dụ tham khảo D43		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)butyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Ví dụ 129

5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat

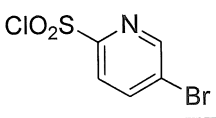
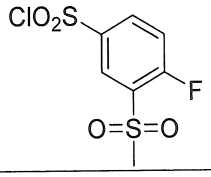
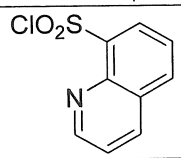
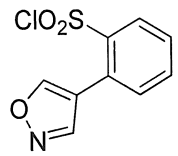
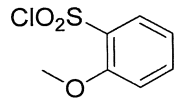
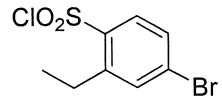
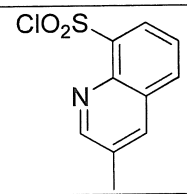
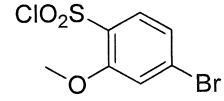
5-clo-8-(closulfonyl)-4-metyl-d3-chroman-4-ylaxetat (80 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E1 được bổ sung vào dung dịch pyridin (1,5 mL) chứa 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on monohydroclorua (45 mg) thu được từ ví dụ tham khảo F1, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được

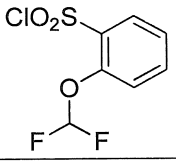
được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề (59 mg) dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang tỷ lệ 1:1.

Ví dụ từ 130 đến 185

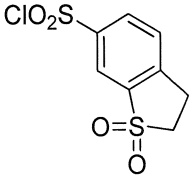
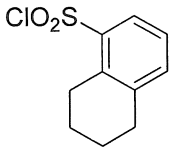
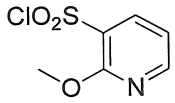
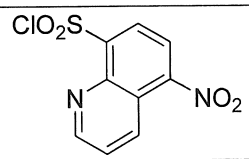
Theo phương pháp của ví dụ 129, các hợp chất dưới đây của các ví dụ từ 130 đến 185 được tổng hợp. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

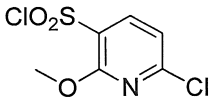
Bảng 8-1

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
130	Ví dụ tham khảo F6		5-brom-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(quinolin-8-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit
131	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-flo-3-(metylsulfonyl)benzensulfonamit
132	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)quinolin-8-sulfonamit
133	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(isoxazol-4-yl)benzensulfonamit
134	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
135	Ví dụ tham khảo F5		4-brom-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-etylbenzensulfonamit
136	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-metylquinolin-8-sulfonamit
137	Ví dụ tham khảo F5		4-brom-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

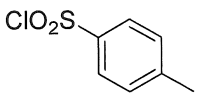
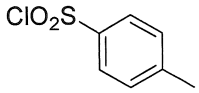
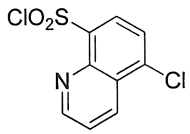
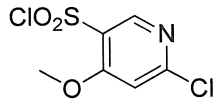
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
138	Ví dụ tham khảo F5		2-(diflometoxy)-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

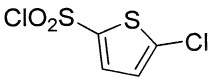
Bảng 8-2

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
139	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-6-sulfonamit 1,1-dioxit
140	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-sulfonamit
141	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamit
142	Ví dụ tham khảo F5	E34	1-(3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)pyridin-2-yl)etylaxetat
143	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-nitroquinolin-8-sulfonamit
144	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E44	1-(6-clo-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2-metoxyphenyl)etyl axetat
145	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E47	4-clo-2-(2,2-difloetoxy)-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
146	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E48	4-clo-2-(diflometoxy)-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
147	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E19	2-axetyl-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-

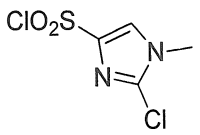
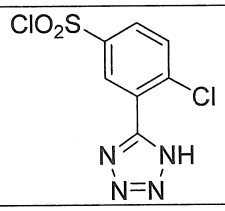
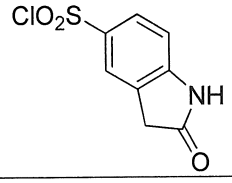
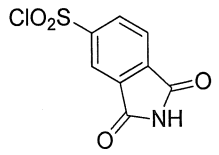
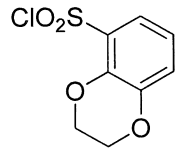
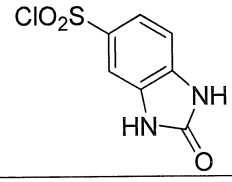
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
			1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
148	Ví dụ tham khảo F1		6-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxypyridin-3-sulfonamit

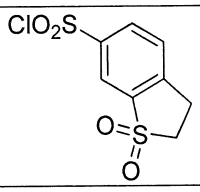
Bảng 8-3

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
149	Ví dụ tham khảo F1	E54	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzensulfonamit
150	Ví dụ tham khảo F2		N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metylbenzensulfonamit
151	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metylbenzensulfonamit
152	Ví dụ tham khảo F1	E60	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1H-indol-4-sulfonamit
153	Ví dụ tham khảo F1		5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)quinolin-8-sulfonamit
154	Ví dụ tham khảo F1		6-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metoxypyridin-3-sulfonamit
155	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E38	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2-oxa-6-azaspiro[3.4]octan-6-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit
156	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E42	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonane-7-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit
157	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E71	N-(5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-

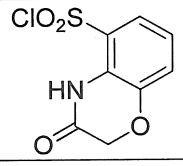
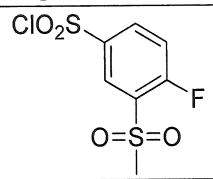
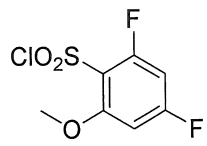
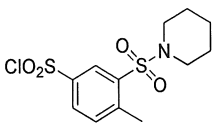
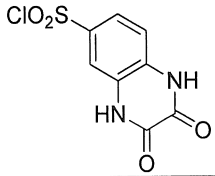
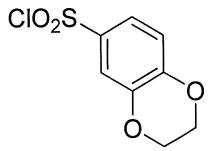
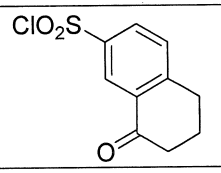
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
			1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)chroman-4-yl)axetamit
158	Ví dụ tham khảo F1		5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)thiophen-2-sulfonamit

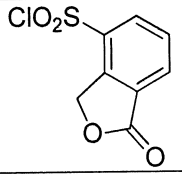
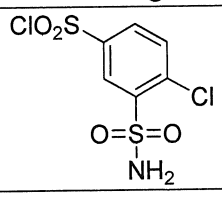
Bảng 8-4

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
159	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E8	5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-8-sulfonamit
160	Ví dụ tham khảo F1		2-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1-metyl-1H-imidazol-4-sulfonamit
161	Ví dụ tham khảo F1		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1H-tetrazol-5-yl)benzensulfonamit
162	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-oxoindoline-5-sulfonamit
163	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1,3-dioxoisoindoline-5-sulfonamit
164	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-5-sulfonamit
165	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-oxo-2,3-dihydro-1H-benzo[d]imidazol-5-sulfonamit

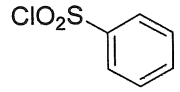
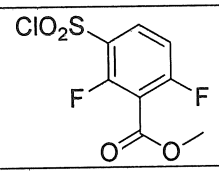
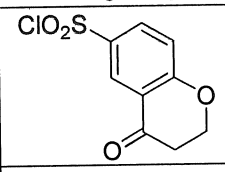
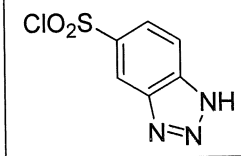
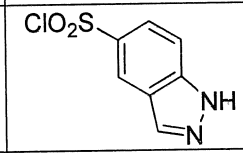
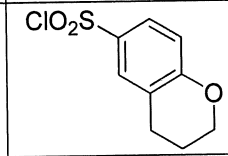
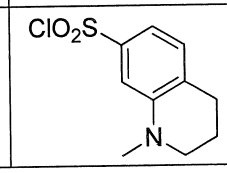
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
166	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,3-dihydrobenzo[b]thiophen-6-sulfonamit 1,1-dioxit
167	Ví dụ tham khảo F8	Ví dụ tham khảo E2	8-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-clo-4-metylchroman-4-yl axetat

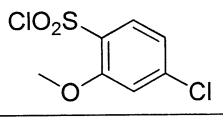
Bảng 8-5

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
168	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-5-sulfonamit
169	Ví dụ tham khảo F1		4-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(metylsulfonyl)benzensulfonamit
170	Ví dụ tham khảo F1		2,4-diflo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-metoxybenzensulfonamit
171	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metyl-3-(piperidin-1-ylsulfonyl)benzensulfonamit
172	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,3-dioxo-1,2,3,4-tetrahydroquinoxaline-6-sulfonamit
173	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-sulfonamit
174	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-8-oxo-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit

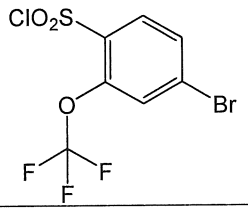
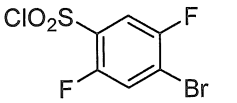
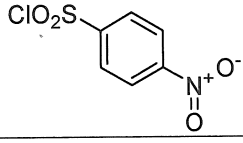
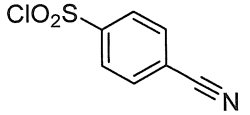
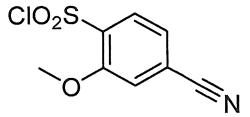
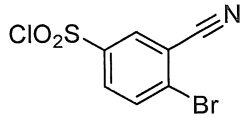
Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
175	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1-oxo-1,3-dihydroisobenzofuran-4-sulfonamit
176	Ví dụ tham khảo F1		4-clo-N1-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzen-1,3-disulfonamit

Bảng 8-6

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
177	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
178	Ví dụ tham khảo F1		metyl 2,6-diflo-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat
179	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-6-sulfonamit
180	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E53	metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-nitrobenzoat
181	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-sulfonamit
182	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1H-indazol-5-sulfonamit
183	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)chroman-6-sulfonamit
184	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1-metyl-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-sulfonamit

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
185	Ví dụ tham khảo F10		(S)-4-clo-N-(2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)allyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Bảng 8-7

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
338	Ví dụ tham khảo F1		4-brom-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(triflometoxy)benzensulfonamit
339	Ví dụ tham khảo F1		4-brom-2,5-diflo-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
340	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-nitrobenzensulfonamit
341	Ví dụ tham khảo F1		4-xyano-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
342	Ví dụ tham khảo F1		4-xyano-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
343	Ví dụ tham khảo F1		4-brom-3-xyano-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

Ví dụ 186

2,4-diflo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit

(Bước 1)

Metyl 3-(closulfonyl)-2,6-diflobenzoat (33 mg) được bổ sung vào dung dịch pyridin (1,0 mL) chứa 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on monohydroclorua (20 mg) thu được từ ví dụ tham khảo F1, và dung

dịch phản ứng được khuấy trong 12 giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được metyl 2,6-diflo-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (12,5 mg).

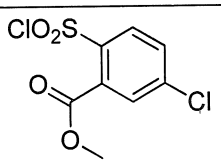
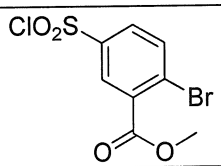
(Bước 2)

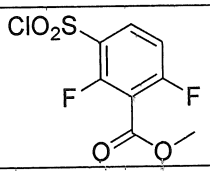
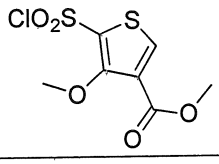
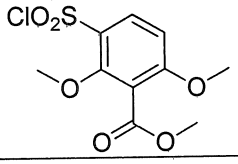
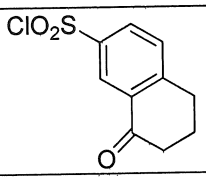
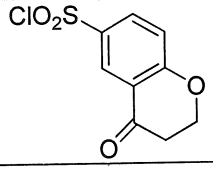
Dung dịch dietyl ete (3,0 M, 84 µL) chứa metylmagie bromua được bổ sung từng giọt vào dung dịch THF (2,0 mL) chứa metyl 2,6-diflo-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (12,5 mg) thu được từ bước 1 ở trên ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch chứa nước amoni clorua bão hòa (10 mL) được bổ sung từng giọt trong bể đá, etyl axetat (10 mL) được bổ sung, và các lớp được tách. Lớp hữu cơ được rửa liên tục bằng axit clohydric (1 M, 10 mL), nước (10 mL) và nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ từ 187 đến 195

Theo phương pháp của ví dụ 186, các hợp chất dưới đây của các ví dụ từ 187 đến 195 được tổng hợp. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 9

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
187	Ví dụ tham khảo F5		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit
188	Ví dụ tham khảo F5		4-brom-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
189	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2,4-diflo-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit
190	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)-3-metoxythiophen-2-sulfonamit
191	Ví dụ tham khảo F5		N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-2,4-dimetoxybenzensulfonamit
192	Ví dụ tham khảo F5	Ví dụ tham khảo E10	5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-sulfonamit
193	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E10	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2-hydroxypropan-2-yl)pyridin-2-sulfonamit
194	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-8-hydroxy-8-metyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-2-sulfonamit
195	Ví dụ tham khảo F1		N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylchroman-6-sulfonamit

Ví dụ 196

5-flo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzamit

(Bước 1)

Từ 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on monohydroclorua (60 mg) thu được từ ví dụ tham khảo F1 và metyl 2-flo-5-(closulfonyl)-4-xyanobenzoat (94 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E15, theo phương pháp ở ví dụ 129, thu được metyl 4-(xyano-2-flo-5 (N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-

dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (49 mg).

(Bước 2)

Từ metyl 4-xyano-2-flo-5-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (49 mg) thu được từ bước 1 ở trên, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 186, thu được 2-xyano-4-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit (27,5 mg).

(Bước 3)

Từ 2-xyano-4-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit (27,5 mg) thu được từ bước 2 ở trên, theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ 1, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ từ 197 đến 199

Theo phương pháp của ví dụ 129, bước 2 của ví dụ 186, bước 3 của ví dụ 1, các hợp chất dưới đây của các ví dụ từ 197 đến 199 được tổng hợp. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây. Tuy nhiên, ở ví dụ 199, việc tổng hợp được thực hiện bằng cách sử dụng 1-propynyl magie bromua thay vì metyl magie bromua.

Bảng 10

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
197	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E13	2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzamit
198	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E16	5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(2-hydroxypropan-2-yl)benzamit
199	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E13	2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(hydroxyhepta-2,5-diyn-4-yl)benzamit

Ví dụ 200

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit chất đồng phân A và chất đồng phân B

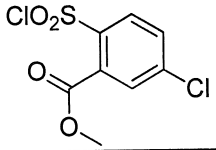
Hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1 chứa 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metyl-d3-chroman-4-yl axetat (59 mg) thu được từ ví dụ 129 được hòa tan trong metanol (2,0 mL) và nước (1,0 mL), lithi hydroxit (5 mg) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 55°C trong một giờ. Sau khi cô dung dịch phản ứng, axit clohydric (1 M, 10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung vào cặn, và các lớp được tách. Lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL), và lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL). Lớp hữu cơ được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril), và các phân đoạn được cô để tạo ra từng sản phẩm trong số hai sản phẩm đồng phân không đối quang. Chất được rửa giải đầu tiên được ký hiệu là hợp chất A, và chất được rửa giải sau đó được ký hiệu là hợp chất B.

Ví dụ từ 201 đến 229

Theo phương pháp của ví dụ 200, các hợp chất dưới đây của các ví dụ từ 201 đến 229 được tổng hợp. Trong trường hợp tách chất đồng phân không đối quang, hợp chất được rửa giải trước đó được ký hiệu là A và hợp chất được rửa giải sau đó là B. Tỷ lệ của các chất đồng phân không đối quang là hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 trừ khi được quy định khác. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 11-1

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
201	Ví dụ tham khảo F5	Ví dụ tham khảo E33	2,4-diclo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)benzensulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
202	Ví dụ tham khảo F5	Ví dụ tham khảo E34	5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(1-hydroxyetyl)pyridin-2-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
203	Ví dụ tham khảo F2	Ví dụ tham khảo E44	4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
204	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E44	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
205	Ví dụ tham khảo F3	Ví dụ tham khảo E44	4-clo-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
206A	Ví dụ tham khảo F9	Ví dụ tham khảo E44	4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit
207-A 207-B	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E2	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit
208A 208-B	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E44	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit
209A 209-B	Ví dụ tham khảo F7	Ví dụ tham khảo E2	5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit
210	Ví dụ tham khảo F1		Axit 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoic

Bảng 11-2

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
211A	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E6	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-(tiflometyl)chroman-8-sulfonamit
212	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E46	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)-2-metoxybenzensulfonamit
213	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E11	Axit 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinic
214	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E73	Axit 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinic
215	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E10	Axit 3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)picolinic
216	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E45	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-(1-hydroxyetyl)-3-metoxypyridin-2-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
217	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E28	Axit 5-clo-4-flo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoic
218	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E12	Axit 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metylbenzoic
219	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E29	Axit 5-clo-3-flo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoic
220A 220-B	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E5	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-(tiflometyl)chroman-8-sulfonamit
221	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E72	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)

Bảng 11-3

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
222A 222-B	Ví dụ tham khảo F8	Ví dụ tham khảo E2	N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit
223	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E17	Axit 7-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxylic
224A 224-B	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E3	5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit
225A	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E4	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-5-(tiflometyl)chroman-8-sulfonamit
226A 226-B	Ví dụ tham khảo F8	Ví dụ tham khảo E1	N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit

Bảng 11-4

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
227A 227-B	Ví dụ tham khảo F8	Ví dụ tham khảo E3	N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-flo-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit
228A 228-B	Ví dụ tham khảo F7	Ví dụ tham khảo E1	5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit
229A 229-B	Ví dụ tham khảo F7	Ví dụ tham khảo E3	N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-flo-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit

Ví dụ 230

5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit chất đồng phân A và chất đồng phân B

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3 H)-on monohydroclorua (40 mg) thu được từ ví dụ tham khảo F1 và 5-flo-4-oxochroman-8-sulfonyl clorua (60 mg) thu được từ ví dụ tham khảo E8, thu được 5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-8-sulfonamit (44 mg) theo phương pháp ở ví dụ 129.

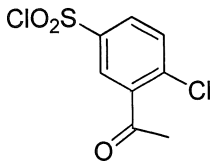
(Bước 2)

Natri bohydrua (13,5 mg) được bổ sung vào dung dịch etanol (2,0 mL) chứa 5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-8-sulfonamit (44 mg) thu được từ bước 1 ở trên và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Sau khi cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, nước (10 mL) và etyl axetat (10 mL) được bổ sung vào cặn, được tách, và lớp chứa nước được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ kết hợp được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril), và các phân đoạn được cô để thu được từng sản phẩm trong số hai sản phẩm đồng phân không đối quang. Chất được rửa giải đầu tiên được ký hiệu là hợp chất A, và chất được rửa giải sau đó được ký hiệu là hợp chất B.

Ví dụ từ 231 đến 244

Theo phương pháp của ví dụ 129 và bước 2 của ví dụ 230, hợp chất của ví dụ từ 231 đến 244 được thể hiện dưới đây được tổng hợp. Trong trường hợp tách các chất đồng phân không đối quang, hợp chất được rửa giải đầu tiên được ký hiệu là A và hợp chất được rửa giải sau đó là B. Tỷ lệ của các chất đồng phân không đối quang là hỗn hợp có tỷ lệ 1:1 trừ khi được quy định khác. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 12-1

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
231	Ví dụ tham khảo F5		4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)benzensulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
232	Ví dụ tham khảo F4	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-4-hydroxy-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)chroman-8-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
233	Ví dụ tham khảo F3	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
234A	Ví dụ tham khảo F3	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit
235A 235-B	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit
236	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E19	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(1-hydroxyetyl)benzensulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
237A	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E23	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-2,2-dimetylchroman-8-sulfonamit
238A	Ví dụ tham khảo F7	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit
239A	Ví dụ tham khảo F9	Ví dụ tham khảo E7	5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit

Bảng 12-2

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
240	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E25	4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-8-hydroxy-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
241	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E8	5-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
242	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E30	5,7-diflo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit (hỗn hợp chất đồng phân không đối quang)
243A 243-B	Ví dụ tham khảo F8	Ví dụ tham khảo E7	N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxychroman-8-sulfonamit
244A 244-B	Ví dụ tham khảo F1	Ví dụ tham khảo E9	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-5-(tiflometyl)chroman-8-sulfonamit

Ví dụ 245

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (100 mg) thu được từ ví dụ tham khảo D1 và metyl 5-clo-2-(closulfonyl)nicotinat (140 mg) thu được từ ví dụ tham khảo E11, theo phương pháp ở bước 1, 2 của ví dụ 1, thu được metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinat (174 mg).

(Bước 2)

Metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinat (174 mg) thu được từ bước 1 ở trên được hòa tan trong THF (2,5 mL) và nước (2,5 mL), lithi hydroxit (30 mg) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 50°C trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat / axit axetic 2%) để thu được axit 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinic (145 mg).

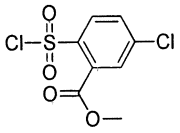
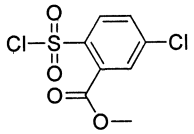
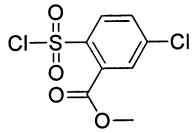
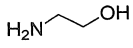
(Bước 3)

DMF (30 µL) và thionyl clorua (60 µL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch toluen (1,2 mL) chứa axit 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinic (10 mg) thu được từ bước 2 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 95°C trong 40 phút. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng và sau đó được cô dưới áp suất giảm. Dung dịch THF (2,0 mL) chứa cặn được bổ sung từng giọt từ từ vào dung dịch amoniac chứa nước 28% (1,0 mL) ở nhiệt độ -10°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

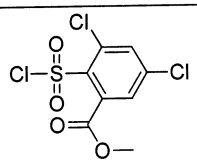
Ví dụ từ 246 đến 264

Các hợp chất của ví dụ từ 246 đến 264 được thể hiện dưới đây được tổng hợp theo các quy trình ở bước 1 và 2 của ví dụ 1, và ở bước 2 và 3 của ví dụ 245. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 13-1

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Amin	Tên của hợp chất được tổng hợp
246	Ví dụ tham khảo D1			5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N,N-dimetylbenzamit
247	Ví dụ tham khảo D1			2-(azetidin-1-cacbonyl)-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
248	Ví dụ tham khảo D1			5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N-(2-hydroxyetyl)benzamit
249	Ví dụ tham khảo D4	Ví dụ tham khảo E11	NH_3	5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinamit
250	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E73	NH_3	5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinamit
251	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E73	MeNH2	5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N-metylnicotinamit
252	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E10	MeNH2	3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N-metylpicolinamit
253	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E10		3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N,N-dimetylpicolinamit

Bảng 13-2

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Amin	Tên của hợp chất được tổng hợp
254	Ví dụ tham khảo D4	Ví dụ tham khảo E73	NH_3	5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)nicotinamit
255	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E28	NH_3	5-clo-4-flo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
256	Ví dụ tham khảo D1		NH_3	3,5-diclo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
257	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E12	NH_3	5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metylbenzamit
258	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E29	NH_3	5-clo-3-flo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
259	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E14	NH_3	5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-metoxybenzamit
260	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E31	NH_3	2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4,5-dimetoxybenzamit
261	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E17	NH_3	7-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2,3-dihydrobenzo[b][1,4]dioxin-6-carboxamit

Bảng 13-3

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Amin	Tên của hợp chất được tổng hợp
262	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E53	NH_3	5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-nitrobenzamit
263	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E47	NH_3	4-(2,2-difloetoxy)-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
264	Ví dụ tham khảo D5	Ví dụ tham khảo E11	NH_3	2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-clonicotinamit

Ví dụ 265

4-amino-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(2-flonaphtalen-1-yl)butanoic (45 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D3 và 2-metoxy-4-nitrobenzen-1-sulfonyl clorua (60 mg), theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1, thu được N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxy-4-nitrobenzensulfonamit (32 mg).

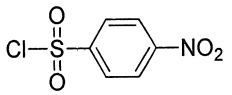
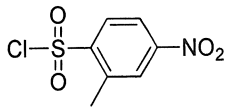
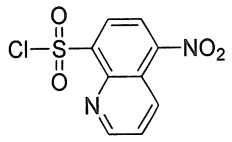
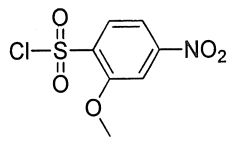
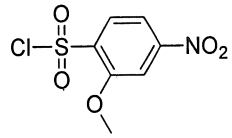
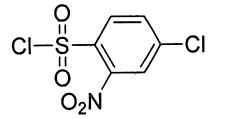
(Bước 2)

N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxy-4-nitrobenzensulfonamit (32 mg) thu được từ bước 1 ở trên được hòa tan trong etanol (2,0 mL) và nước (1,0 mL), sắt (30 mg) và amoni clorua (20mg) được bổ sung lần lượt, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được lọc qua CELITE, và cặn này được rửa bằng etyl axetat (10 mL). Dịch lọc kết hợp được cô và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ từ 266 đến 272

Các hợp chất của ví dụ từ 266 đến 272 được thể hiện dưới đây được tổng hợp theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1 và bước 2 của ví dụ 265. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 14

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
266	Ví dụ tham khảo D21		4-amino-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)propyl)benzensulfonamit
267	Ví dụ tham khảo D10		4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metylbenzensulfonamit
268	Ví dụ tham khảo D10		5-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)quinolin-8-sulfonamit
269	Ví dụ tham khảo D13		4-amino-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
270	Ví dụ tham khảo D10		4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
271	Ví dụ tham khảo D1		2-amino-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
272	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E53	metyl 4-amino-5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat

Ví dụ 273

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-(2-hydroxyetyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (50 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D1 và 4-(2-(benzyloxy)etyl)-5-clo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonyl clorua (142 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E65, theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1, thu được 4-(2-(benzyloxy)etyl)-5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit (22 mg).

(Bước 2)

Paladi hydroxit 20 % khối lượng (30 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (1,5 mL) chứa 4-(2-(benzyloxy)etyl)-5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit (20 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút dưới khí hydro. Dung dịch phản ứng được lọc qua CELITE, và cặn được rửa bằng hexan / etyl axetat = 1/1 (10 mL), và dịch lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 274

N-(5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)phenyl)axetamit

Pyridin (5,0 µL) và axetic anhydrua (4,0 µL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch diclometan (1,0 mL) chứa 2-amino-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1 -(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (5,0 mg) thu được từ ví dụ 271, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 5,0 mL) và được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 275

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit

(Bước 1)

Từ 5-((1S,2R)-1-amino-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on monohydroclorua (14,3 mg) thu được trong ví dụ tham khảo F1 và tert-butyl 5-clo-8-(closulfonyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat (25,3 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E58, theo phương pháp của ví dụ 129, thu được tert-butyl 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat (30,4 mg).

(Bước 2)

Axit clohydric-1,4-dioxan (4 M, 5,0 mL) được bổ sung vào tert-butyl 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat (30,4 mg) thu được từ bước 1 ở trên và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ từ 276 đến 283

Các hợp chất của các ví dụ từ 276 đến 283 được thể hiện dưới đây được tổng hợp theo phương pháp của ví dụ 129 và bước 2 của ví dụ 275. Nguyên liệu thô cần thiết được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 15

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
276	Ví dụ tham khảo D10	Ví dụ tham khảo E56	metyl 6-amino-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2-metoxybenzoat
277	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E52	5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N-metylbenzamit
278	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E70	4-amino-5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)chroman-8-sulfonamit

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
279	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E55	2-(1-aminoxyclopropyl)-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit
280	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E59	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit
281	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E24	N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-5-sulfonamit
282	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E51	N-(benzyloxy)-5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit
283	Ví dụ tham khảo D1	Ví dụ tham khảo E41	6-(3-aminopyrolidin-1-cacbonyl)-5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)pyridin-2-sulfonamit

Ví dụ 284

4-axetyl-5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit

Trietylamin (40 µL) và axetic anhydrua (20 µL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch diclometan (1,0 mL) chứa 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit (31,5 mg) thu được trong ví dụ 275, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 285

2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N-hydroxybenzamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (125 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D1 và tert-butylbenzyloxy (5-clo-2-(closulfonyl)benzoyl)carbamat (280 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E51 làm nguyên liệu ban đầu, theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ 1, axit (2S,3R)-2-(2-((benzyloxy)(tert-butoxycacbonyl)carbamoyl)-4-clophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (250 mg) được tổng hợp.

(Bước 2)

Axit (2S,3R)-2-(2-((benzyloxy)(tert-butoxycacbonyl)carbamoyl)-4-clophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (250 mg) thu được trong bước 1 ở trên được hòa tan trong axit clohydric-1,4-dioxan (4 M, 4 mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 45°C trong 2,5 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat / axit axetic 2%) để tạo ra axit (2S,3R)-2-(2-((benzyloxy)carbamoyl)-4-clophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (215 mg).

(Bước 3)

Từ axit (2S,3R)-2-(2-((benzyloxy)carbamoyl)-4-clophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (215 mg) thu được từ bước 2 ở trên, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 1, tạo ra N-(benzyloxy)-5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit (75 mg).

(Bước 4)

Paladi-cacbon 10% (55 mg) được bổ sung vào dung dịch metanol (4,0 mL) chứa N-(benzyloxy)-5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit (75 mg) thu được từ bước 3 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy dưới khí hydro trong 1,5 giờ. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc CELITE, và cặn được rửa bằng metanol (10 mL). Dịch lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 286

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N-hydroxybenzamit

Bo tribromua (1,0 M, 170 µL) được bổ sung vào dung dịch diclometan (3,0 mL) chứa N-(benzyloxy)-5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit (66 mg) thu được ở bước 3 của ví dụ 285 ở nhiệt độ -60°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 0°C trong một giờ. Metanol (1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat / axit axetic 2%) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 287

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzothioamit

Thuốc thử Lawesson (20 mg) được bổ sung vào dung dịch toluen (500 µL) chứa 5-clo-2-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit (15 mg) thu được trong ví dụ 5 ở nhiệt độ phòng, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong 12 giờ. Sau khi làm nguội đến nhiệt độ phòng và cô dưới áp suất giảm, cặn thu được được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 288

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit

Axit axetic (20 µL) và dung dịch formaldehyt 37% chứa nước (30 µL) được bổ sung liên tục vào dung dịch metanol (1,0 mL) chứa 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit (48 mg) thu được trong ví dụ 275, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút. Natri bohydrua (12 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 20 phút. Nước (15 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên

natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 289

5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metyl-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit

(Bước 1)

Từ 5-((1S,2R)-1-amino-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)propyl)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-on monohydroclorua (10,3 mg) thu được trong ví dụ tham khảo F7 và tert-butyl 5-clo-8-(closulfonyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4 (3H)-carboxylat (25,3 mg) thu được từ ví dụ tham khảo E58, theo phương pháp của ví dụ 129, thu được tert-butyl 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4(3H)-carboxylat (25,4 mg).

(Bước 2)

Axit clohydric-1,4-dioxan (4 M, 5,0 mL) được bổ sung vào tert-butyl 5-clo-8-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-4 (3H)-carboxylat (25,4 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để thu được 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit (15,2 mg).

(Bước 3)

Từ 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-8-sulfonamit (15,2 mg) thu được từ bước 2 ở trên, theo phương pháp của ví dụ 288, hợp chất tiêu đề được tổng hợp.

Ví dụ 290

4-clo-N-((1S)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-hydroxy-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)-2-metoxybenzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-hydroxypropionic (139 mg) thu được từ ví dụ tham khảo D56 và 4-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (175 mg), theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ 1, (2S)-axit 2-(4-clo-2-metoxyphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-hydroxypropionic (163 mg) được tổng hợp.

(Bước 2)

Imidazol (753 mg) và tert-butyldimetylclosilan (563 mg) được bổ sung lần lượt vào dung dịch DMF (10 mL) chứa axit (2S)-2-(4-clo-2-metoxyphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-3-hydroxypropionic (163 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được hòa tan trong metanol (10 mL) và THF (2,0 mL), kali cacbonat (1,0 g) và nước (2,0 mL) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 20 mL) và được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được axit (2S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(4-clo-2-metoxyphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propionic (175 mg).

(Bước 3)

Từ axit (2S)-3-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(4-clo-2-metoxyphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)propionic (175 mg) thu được từ bước 2 ở trên, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 1, thu được N-((1S)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit (126 mg).

(Bước 4)

Axit axetic (600 µL) và tetra-n-butylamoni florua (6,0 mL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch THF (6,0 mL) chứa N-((1S)-2-((tert-butyldimetylsilyl)oxy)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit (126 mg) thu được trong bước 3 ở trên, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (20 mL) và được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề là hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 291

4-clo-N-((1R)-2-flo-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)-2-metoxybenzensulfonamit

DAST (10 µL) được bổ sung vào dung dịch diclometan (200 µL) chứa 4-clo-N-((1 S)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-2-hydroxy-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)etyl)-2-metoxybenzensulfonamit (5,6 mg) thu được từ ví dụ 290, và hỗn hợp được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Dung dịch natri hydro cacbonat chứa nước bão hòa (5,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (5,0 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

Ví dụ 292

5-clo-4-flo-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)chroman-8-sulfonamit

Từ 5-clo-N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit (13 mg) thu được trong ví dụ 233, theo phương pháp của ví dụ 291, thu được hợp chất tiêu đề dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1.

Ví dụ 293

5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2,2,2-trifloaxetyl)pyridin-2-sulfonamit

Từ 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(2,2,2-triflo-1-hydroxyetyl)pyridin-2-sulfonamit (15,6 mg) thu được trong ví dụ 221, theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ tham khảo E46, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 294

3-axetyl-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Từ 4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit thu được trong ví dụ 204, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ tham khảo E46.

Ví dụ 295

5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2H-chromen-8-sulfonamit

(Bước 1)

Từ axit (2S,3R)-2-amino-3-(2,3-dimetylphenyl)butanoic (58 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D6 và 5-clo-4-oxochroman-8-sulfonyl clorua (88 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E7, theo các quy trình ở bước 1 và 2 của ví dụ 1, thu được 5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-8-sulfonamit (63,4 mg).

(Bước 2)

Từ 5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-oxochroman-8-sulfonamit (63,4 mg) thu được từ bước 1 ở trên, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 230, thu được 5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-

hydroxychroman-8-sulfonamit (48 mg) dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang.

(Bước 3)

Axit p-toluensulfonic monohydrat (2,0 mg) được bổ sung vào dung dịch toluen (2,0 mL) chứa 5-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit (10 mg) thu được từ bước 2 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 110°C trong 30 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (5 mL) và được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 296

4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4 oxadiazol-2-yl)propyl)-2-(hydroxymetyl)benzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)butanoic (50 mg) thu được từ ví dụ tham khảo D10 và metyl 5-clo-2-(closulfonyl)benzoat (71 mg), theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1, thu được metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (43 mg).

(Bước 2)

Dung dịch THF chứa lithi bohydrua (2 M, 100 µL) được bổ sung vào dung dịch THF (2,0 mL) chứa metyl 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (15 mg) thu được trong bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 297

4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxy-3-(1-(metoxymetoxy)etyl)benzensulfonamit

N, N-diisopropyletylamin (25 µL) và clometyl metyl ete (10 µL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch toluen (1,5 mL) chứa 4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-hydroxyetyl)-2-metoxybenzensulfonamit (10 mg) thu được từ ví dụ 204, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 298

4-clo-N-((1S,2R)-2-(4-flo-4'-metoxy-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)butanoic (200 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D5 và 4-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua (280 mg), theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1,N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit (262 mg) được tổng hợp.

(Bước 2)

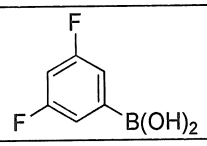
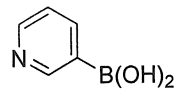
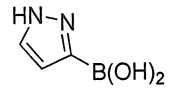
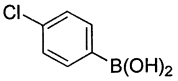
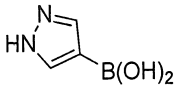
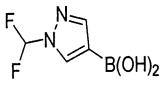
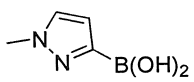
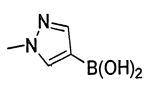
Axit 4-metoxyphenylbonic (5,0 mg), sản phẩm cộng [1,1'-bis (diphenylphosphino) feroxen] paladi (II) diclorua diclometan (4,0 mg), và dung dịch chứa nước natri cacbonat (2 M, 100 µL) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ phòng vào dung dịch 1,4-dioxan (1,0 mL) chứa N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit (11 mg), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 100°C trong một giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc CELITE, và cặn được rửa bằng hexan / etyl axetat = 1/1 (10 mL). Dịch lọc kết

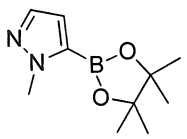
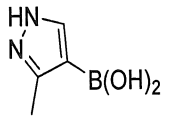
hợp được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 299-324

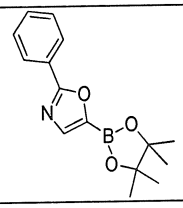
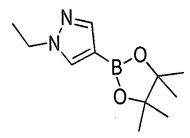
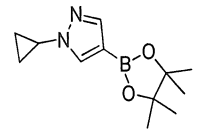
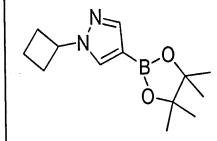
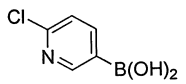
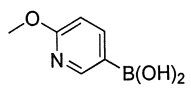
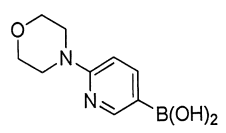
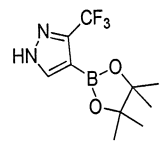
Bằng cách sử dụng N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit thu được ở bước 1 của ví dụ 298, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 298, hợp chất của các ví dụ từ 299 đến 324 được thể hiện dưới đây được tổng hợp. Axit bonic hoặc este của axit bonic được sử dụng được liệt kê trong bảng dưới đây.

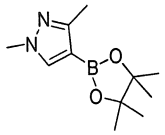
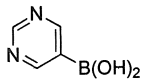
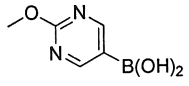
Bảng 16-1

Ví dụ	Thuốc thử	$ArSO_2Cl$
299		4-clo-2-metoxy-N-((1S,2R)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)-2-(3',4,5'-triflo-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)propyl)benzensulfonamit
300		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(pyridin-3-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
301		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
302		4-clo-N-((1S,2R)-2-(4'-clo-4-flo-2-metyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
303		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
304		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(1-(diflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
305		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-3-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
306		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

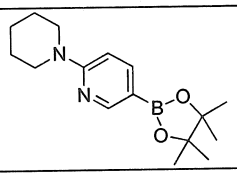
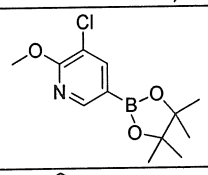
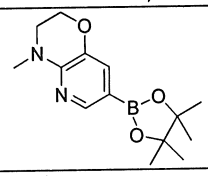
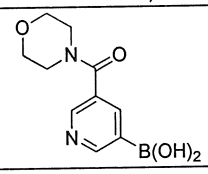
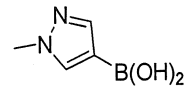
Ví dụ	Thuốc thử	$ArSO_2Cl$
307		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-5-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
308		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(3-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Bảng 16-2

Ví dụ	Thuốc thử	$ArSO_2Cl$
309		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(2-phenyloxazol-5-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
310		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(1-etyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
311		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(1-xyclopropyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
312		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(1-xyclobutyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
313		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(6-clopyridin-3-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
314		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-3-(6-metoxypyridin-3-yl)-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
315		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(6-morpholinopyridin-3-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
316		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(3-(tiflometyl)-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Ví dụ	Thuốc thử	$ArSO_2Cl$
317		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(1,3-dimetyl-1H-pyrazol-4-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
318		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(pyrimidin-5-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
319		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-3-(2-metoxypyrimidin-5-yl)-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Bảng 16-3

Ví dụ	Thuốc thử	ArSO2Cl
320		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(6-(piperidin-1-yl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
321		4-clo-N-((1S,2R)-2-(3-(5-clo-6-metoxypyridin-3-yl)-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
322		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(4-metyl-3,4-dihydro-2H-pyrido[3,2-b][1,4]oxazin-7-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
323		4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(5-(morpholin-4-cacbonyl)pyridin-3-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit
324		5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

Ví dụ 325

4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)benzensulfonamit

(Bước 1)

Từ axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (200 mg) thu được từ ví dụ tham khảo D1 và 3-brom-4-clobenzensulfonyl clorua (306 mg), theo

phương pháp của bước 1 và 2 của ví dụ 1, 3-brom-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (274 mg) được tổng hợp.

(Bước 2)

Axit (1-metyl-1H-pyrazol-4-yl)bonic (6,2 mg), sản phẩm cộng [1,1'-bis(diphenylphosphino)feroxen] paladi (II) diclorua diclometan (5,0 mg), dung dịch chứa nước natri cabonat (2 M, 100 µL) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ phòng vào dung dịch 1,4-dioxan (0,7 ml) chứa 3-brom-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (5,6 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 4 giờ ở nhiệt độ 100°C. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc CELITE, và cặn được rửa bằng hexan / etyl axetat = 1/1 (10 mL). Dịch lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 326

6-clo-2'-flo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamit

Bằng cách sử dụng 3-brom-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit thu được ở bước 1 của ví dụ 325 và axit (2-flophenyl)bonic, hợp chất tiêu đề được tổng hợp theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 325.

Ví dụ 327

4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2-metyl-3-(phenyletynyl)phenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

Diclobis (triphenylphosphine) paladi (II) (1,5 mg), đồng (I) iodua (1,5 mg), trietylamin (30 µL) và etynylbenzen (20 µL) được bổ sung lần lượt ở nhiệt độ phòng vào dung dịch DMF (1,0 mL) chứa N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-clo-2-metoxybenzensulfonamit (10,9 mg) thu được ở bước 1 của ví dụ 298, dung dịch phản ứng được bổ sung ở nhiệt độ

100°C, và hỗn hợp được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng, và chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc CELITE, và cặn được rửa bằng hexan / etyl axetat = 1/1 (10 mL). Dịch lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ 328

4-amino-5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metylchroman-8-sulfonamit

Trimetylsilylazit (50 µL), phức chất bo triflorua-dimetylete (100 µL) được bổ sung lần lượt vào dung dịch benzen (1,5ml) chứa 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit (17 mg) thu được từ ví dụ 209A, và dung dịch phản ứng được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Dung dịch chứa nước natri bicacbonat bão hòa (10 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat/hexan=1/1 (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô bằng anhydrua natri sulfat, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được được hòa tan trong THF (1,5 ml) và nước (50 µL). Triphenylphosphin (15 mg) được bổ sung vào cặn, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 2 giờ ở nhiệt độ phòng. Chất không tan được loại bỏ bằng cách lọc CELITE, và cặn được rửa bằng etyl axetat / hexan = 1/1 (10 mL). Dịch lọc kết hợp được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề dưới dạng hỗn hợp chất đồng phân không đối quang có tỷ lệ 1:1.

Ví dụ 329

4-amino-N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-metyl-chroman-8-sulfonamit

Hợp chất tiêu đề được điều chế bằng cách sử dụng N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metylchroman-8-sulfonamit thu được trong ví dụ 222A theo phương pháp của ví dụ 328.

Ví dụ 330

4-amino-5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3, 4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metyl chroman-8-sulfonamit chất đồng phân A và chất đồng phân B

Trietylamin (100 µL) và di-tert-butyl dicacbonat (54 mg) được bổ sung ở nhiệt độ phòng vào dung dịch 1,4-dioxan (1,0 mL) chứa hỗn hợp chất đồng phân không đối quang của 4-amino-5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-metylchroman-8-sulfonamit (6,4 mg) thu được trong ví dụ 328, và dung dịch phản ứng được khuấy trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril), và các phân đoạn được cô để tạo ra từng sản phẩm trong số hai sản phẩm đồng phân không đối quang. Chất được rửa giải đầu tiên được ký hiệu là hợp chất A, và chất được rửa giải sau đó được ký hiệu là hợp chất B. Từng hợp chất thu được A và B được hòa tan trong axit clohydric-dioxan (4 M, 2,0 mL), và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được cho làm nguội đến nhiệt độ phòng và được cô dưới áp suất giảm. Chất thu được từ hợp chất A được ký hiệu là hợp chất 330A, và chất thu được từ hợp chất B là hợp chất 330B.

Ví dụ 331

2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-4-(1,3,4-oxadiazol-2-yl)benzamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (80 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D1 và etyl 3-(closulfonyl)-4-xyanobenzoat (146 mg) thu được trong ví dụ tham khảo E13, theo phương pháp của bước 1 và 2 của ví dụ 1, thu được etyl 4-xyano-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat (40 mg).

(Bước 2)

Nước hydro peroxit 30% (0,5 ml) và kali cacbonat (20 mg) được bổ sung vào dung dịch DMSO (1 mL) chứa etyl 4-xyano-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat

(40 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 70°C trong một giờ. Axit clohydric 1M được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan, được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để tạo ra axit 4-carbamoyl-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoic (8,9 mg).

(Bước 3)

(Isoxyanoimino) triphenylphosphoran (36 mg) được bổ sung vào dung dịch diclometan (1,5 mL) chứa axit 4-carbamoyl-3-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoic (16 mg) thu được từ bước 2 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 72 giờ. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được tinh chế bằng HPLC pha đảo (nước / axetonitril) để thu được hợp chất tiêu đề (1,1 mg).

Ví dụ 332

5-brom -2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(Bước 1)

Axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (300 mg) thu được từ ví dụ tham khảo D1 được hòa tan trong nước (5,0 mL) và 1,4-dioxan (5,0 mL), trietylamin (570 µL) được bổ sung, và được làm lạnh đến nhiệt độ 0°C. 4-brom-2-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua (362 mg) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy ở cùng nhiệt độ trong 45 phút. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (20 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat / axit axetic 2%) để tạo ra axit (2S,3R)-2-(4-brom-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (465 mg).

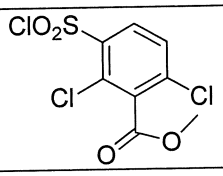
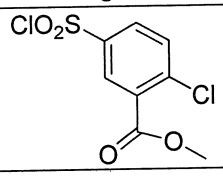
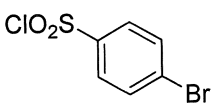
(Bước 2)

CDI (13 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (1,5 mL) chứa axit (2S,3R)-2-(4-brom-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (22 mg) thu được từ bước 1 ở trên, dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 30 phút, sau đó hydrazin · monohydrat (12 µL) được bổ sung và hỗn hợp được khuấy trong 20 phút. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, và cặn thu được được hòa tan trong etanol (1,2 mL), cacbon disulfua (10 µL) và kali hydroxit (10 mg) được bổ sung lần lượt, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 90°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 10 mL) và được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ từ 333 đến 335

Theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 332, hợp chất của ví dụ từ 333 đến 335 được thể hiện dưới đây được tổng hợp. Nguyên liệu thô được liệt kê trong bảng dưới đây.

Bảng 17

Ví dụ	Nguyên liệu ban đầu	$ArSO_2Cl$	Tên của hợp chất được tổng hợp
333	Ví dụ tham khảo D10		metyl 2,6-diclo-3-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat
334	Ví dụ tham khảo D10		metyl 2-clo-5-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzoat
335	Ví dụ tham khảo D26		4-brom-N-((1S,2R)-2-(5,5-dimetyl-5,6,7,8-tetrahydronaphtalen-1-yl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

Ví dụ 336

4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-3-(2-hydroxypropan-2-yl)benzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)butanoic (20 mg) và 3-axetyl-4-clobenzen-1-sulfonyl clorua (20 mg) thu được trong ví dụ tham khảo D10, theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 332, thu được 3-axetyl-4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (12 mg).

(Bước 2)

Từ 3-axetyl-4-clo-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit (12 mg) thu được từ bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 186.

Ví dụ 337

5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4 oxadiazol-2-yl)propyl)-N-metylsulfamoyl)benzamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (530 mg) thu được từ ví dụ tham khảo D1 và 4-clo-2-xyanobenzen-1-sulfonyl clorua (660 mg), theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ 1, thu được axit (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (777 mg).

(Bước 2)

CDI (15 mg) được bổ sung vào dung dịch THF (500 µL) chứa axit (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (11 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy trong một giờ ở nhiệt độ phòng. Metanol (1,0 mL) được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được khuấy tiếp trong 16 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước (10 mL) và được chiết bằng dietyl ete (15 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (10 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm để tạo ra metyl (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyanophenyl)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoat (12 mg).

(Bước 3)

Metanol (2 mL), diclometan (2 mL), và dung dịch hexan chứa trimetylsilyl diazometan (0,6 M, 800 µL) được bổ sung lần lượt vào metyl (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyanophenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoat (100 mg) thu được từ bước 2 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Bằng cách cô dung dịch phản ứng dưới áp suất giảm, thu được metyl (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyano-N-metylphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoat (101 mg).

(Bước 4)

Metyl (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyano-N-metylphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoat (101 mg) thu được từ bước 3 ở trên, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 245, thu được axit (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyano-N-metylphenylsulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (8,5 mg).

(Bước 5)

Từ axit (2S,3R)-2-(4-clo-2-xyano-N-metylphenylsulfonamit)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (8,5 mg) thu được từ bước 4 ở trên, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 1, thu được 4-clo-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-N-metylbenzensulfonamit (6,0 mg).

(Bước 6)

Từ 4-clo-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-N-metylbenzensulfonamit (6,0 mg) thu được từ bước 5 ở trên, theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ 1, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 344

6-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-3-sulfonamit

Bằng cách sử dụng 3-brom-4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit và axit (4-metoxyphenyl)bonic thu được ở bước 1 của ví dụ 325, hợp chất tiêu đề được tổng hợp theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 325.

Ví dụ 345

3-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-2'-metoxy-[1,1'-biphenyl]-4-carboxamit

(Bước 1)

Từ axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic thu được từ ví dụ tham khảo D1 và 5-brom-2-xyanobenzensulfonyl clorua, theo phương pháp ở bước 1 và 2 của ví dụ 1, 5-brom-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit được tổng hợp.

(Bước 2)

Bằng cách sử dụng 5-brom-2-xyano-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit thu được từ bước 1 ở trên và axit 2-metoxyphenylbonic, theo phương pháp ở bước 2 của ví dụ 325 và bước 3 của ví dụ 1, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 346

4-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2 yl)propyl)sulfamoyl)-3-metoxybenzamit

Từ 4-xyano-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit thu được trong ví dụ 342, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ 1.

Ví dụ 347

4-(N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2 yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

Từ 4-xyano-N-((1S,2R)-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit thu được trong ví dụ 341, theo phương pháp ở bước 3 của ví dụ 1, thu được hợp chất tiêu đề.

Ví dụ 348

4-brom -N-((1S,2R)-2-(naphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl)benzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(naphtalen-1-yl)butanoic thu được trong ví dụ tham khảo D11 và 4-brombenzensulfonyl clorua, theo phương pháp của bước 1 của ví dụ 1, thu được axit (2S,3R)-2-((4-bromphenyl)sulfonamido)-3-(naphtalen-1-yl)butanoic.

(Bước 2)

Amoni clorua (41 mg), HOBt (103 mg), trietylamin (0,264 ml) và WSC (146 mg) được bổ sung vào dung dịch DMF (2,5 ml) chứa axit (2S,3R)-2-((4-bromphenyl)sulfonamido)-3-(naphtalen-1-yl)butanoic (283 mg) thu được từ bước 1 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong 3 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên magie sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để thu được (2S,3R)-2-((4-bromphenyl)sulfonamido)-3-(naphtalen-1-yl)butanamit là sản phẩm thô.

(Bước 3)

Xyanuric clorua (59 mg) được bổ sung vào dung dịch DMF (2 ml) chứa (2S,3R)-2-((4-bromphenyl)sulfonamido)-3-(naphtalen-1-yl)butanamit thu được từ bước 2 ở trên ở nhiệt độ 0°C, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào nước và được chiết bằng dung môi trộn của etyl axetat / toluen. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra 4-brom-N-((1S,2R)-1-xyano-2-(naphtalen-1-yl)propyl)benzen sulfonamit (137 mg).

(Bước 4)

Nước (0,66 ml) và dung dịch chứa nước 50% của hydroxylamin (0,060 ml) được bổ sung vào dung dịch etanol (2 ml) chứa 4-brom-N-((1S,2R)-1-xyano-2-(naphtalen-1-yl)propyl)benzensulfonamit (137 mg) thu được từ bước 3 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng qua đêm. Dung dịch phản ứng được cô dưới áp suất giảm, được bổ sung vào nước và được chiết bằng etyl axetat. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan và được cô dưới áp suất giảm để tạo

ra (2S,3R)-2-((4-bromphenyl)sulfonamido)-N-hydroxy-(3-naphtalen-1-yl)butanamit (130 mg) là sản phẩm thô.

(Bước 5)

Pyridin (0,004 ml) và 2-etylhexyl clorofomat (0,009 ml) được bổ sung vào dung dịch DMF (1,0 ml) chứa (2S,3R)-2-((4-bromphenyl)sulfonamido)-N-hydroxy-3-(naphtalen-1-yl)butanamit (20 mg) thu được từ bước 4 ở trên, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ phòng trong một giờ. Hơn nữa, xylen được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy qua đêm ở nhiệt độ 100°C. Nước được bổ sung vào dung dịch phản ứng, và hỗn hợp được chiết bằng dung môi trộn của etyl axetat / hexan. Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa, được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn thu được trải qua sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề (37 mg).

Ví dụ 349

4-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,2,4-oxadiazol-3-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit

(Bước 1)

Bằng cách sử dụng axit (2S,3R)-2-amino-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic thu được trong ví dụ tham khảo D1 và 4-clo-2-metoxybenzensulfonyl clorua, theo phương pháp ở bước 1 của ví dụ 1, thu được axit (2S,3R)-2-((4-clo-2-metoxyphenyl)sulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic.

(Bước 2) Từ axit (2S,3R)-2-((4-clo-2-metoxyphenyl)sulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic thu được từ bước 1 ở trên, thu được hợp chất tiêu đề theo phương pháp ở bước 2 đến bước 5 của ví dụ 348.

Ví dụ 350

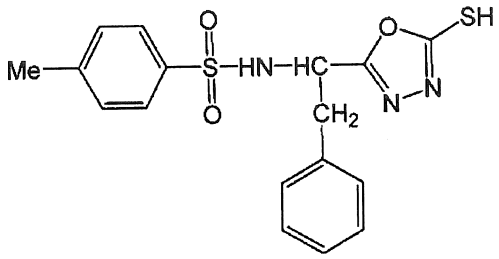
Axit (2S,3R)-2-((4-clo-2-metoxyphenyl)sulfonamido)-3-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)butanoic (142 mg) thu được từ bước 1 của ví dụ 348 được hòa tan trong DMF (3,3 mL), và WSC (130 mg), HOBt (100 mg), N, N-diisopropyletylamin (200 µL) và thiosemicarbazit (70 mg) được bổ sung lần lượt, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 4 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào dung dịch chứa

nước bão hòa của amoni clorua (15 mL) và được chiết bằng etyl axetat (20 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (15 mL), được làm khô trên magie sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat). Cặn thu được được hòa tan trong etanol (1,5 mL), dung dịch natri hydroxit chứa nước 20% (2,0 mL) được bổ sung, và dung dịch phản ứng được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Dung dịch phản ứng được bổ sung vào axit clohydric (1 M, 5,0 mL) và được chiết bằng etyl axetat (10 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng nước muối bão hòa (5,0 mL), được làm khô trên natri sulfat khan, và được cô dưới áp suất giảm. Cặn được tinh chế bằng sắc ký cột silicagel (dung môi rửa giải: hexan / etyl axetat) để tạo ra hợp chất nêu ở tiêu đề.

Ví dụ so sánh 1

Theo phương pháp được mô tả trong tài liệu phi sáng chế 11, thu được hợp chất có công thức sau.

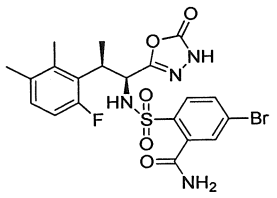
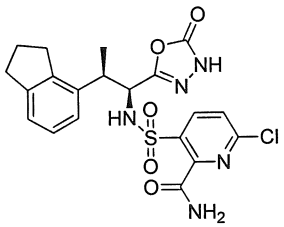
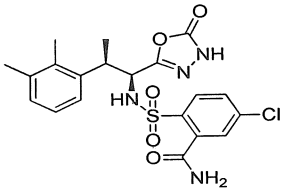
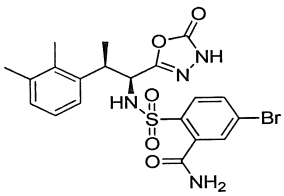
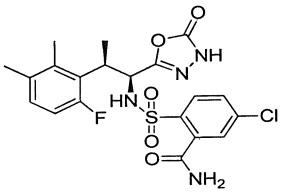
Công thức 49



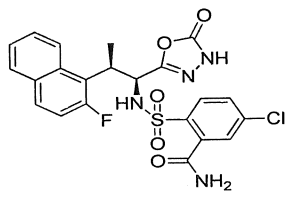
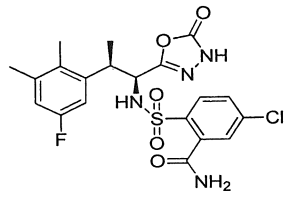
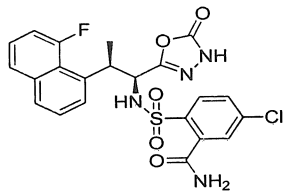
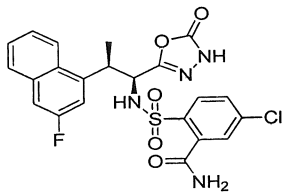
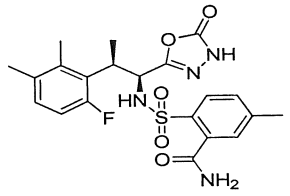
^{1}H NMR (CD3OD) δ: 7,54 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,17-7,29 (m, 5H), 7,08-7,14 (m, 2H), 4,55-4,61 (m, 1H), 3,00-3,13 (m, 2H), 2,39 (s, 3H)

Dưới đây, công thức cấu tạo và các đặc tính vật lý của các hợp chất ví dụ từ 1 đến 350 được thể hiện.

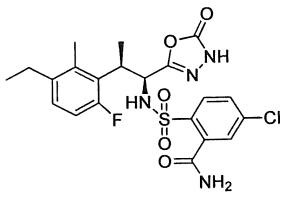
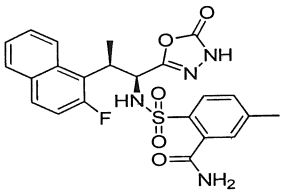
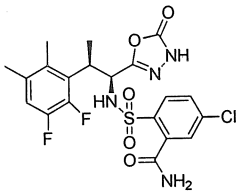
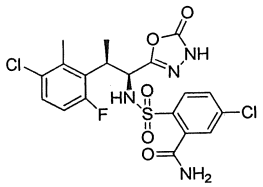
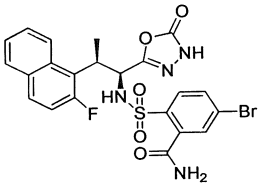
Bảng 18-1

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
1		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74-7,78 (m, 3H), 6,97 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,78-4,81 (m, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 525,527
2		1H NMR (CD3OD) δ: 8,20 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03-7,00 (1H, m), 6,98-6,96 (2H, m), 4,63-4,61 (1H, m), 3,40-3,36 (1H, m), 2,91-2,82 (4H, m), 2,03-1,99 (2H, m), 1,41 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 476,478
3		1H NMR (CD3OD) δ: 7,77 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, J=7,0, 2,2 Hz, 1H), 6,90-6,99 (m, 2H), 4,53 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,52-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,63 phút, m/z $[M-H]^-$ 463,465
4		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74 (s, 1H), 7,67-7,69 (m, 2H), 7,01-7,07 (m, J=6,2 Hz, 1H), 6,91-6,99 (m, 2H), 4,54 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 507,509
5		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 481,483

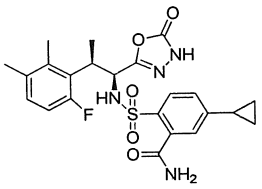
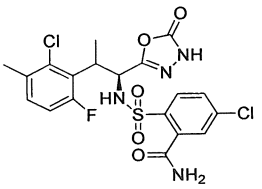
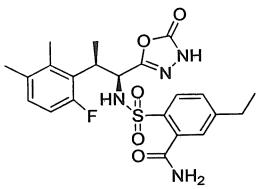
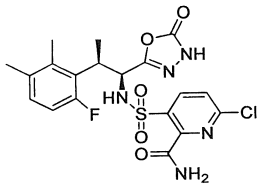
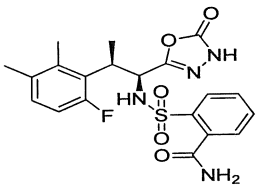
Bảng 18-2

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
6		1H NMR (CD3OD) δ: 8,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,76-7,89 (m, 3H), 7,62 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,51-7,59 (m, 2H), 7,40-7,47 (m, 1H), 7,22 (dd, J=11,5, 9,0 Hz, 1H), 4,90-4,98 (m, 1H), 4,09-4,18 (m, 1H), 1,60 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z [M-H]⁻ 503,505
7		1H NMR (CD3OD) δ: 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=10,4, 2,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=9,2, 2,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J=8,8 Hz, 1H), 3,53-3,65 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z [M-H]⁻ 481,483
8		1H NMR (CD3OD) δ: 7,62-7,79 (m, 2H), 7,46-7,52 (m, 2H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,29-7,35 (m, 1H), 7,20-7,28 (m, 2H), 4,82-4,86 (m, 1H), 4,44-4,62 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,64 phút, m/z [M-H]⁻ 503,505
9		1H NMR (CD3OD) δ: 8,01-8,11 (m, 1H), 7,75-7,85 (m, 1H), 7,43-7,59 (m, 4H), 7,22-7,38 (m, 3H), 4,78 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,20 (t, J=7,0 Hz, 1H), 1,52 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]⁻ 503,505
10		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,85 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,67 (1H, s), 7,36-7,33 (1H, m), 6,92-6,88 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 6,00 (1H, s), 5,87 (1H, s), 4,89 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,45 (1H, s), 2,42 (3H, s), 2,17-2,15 (6H, m), 1,44 (3H, d, J = 6,6 Hz); LC/MS RT 1,59 phút, m/z [M-H]⁻ 461

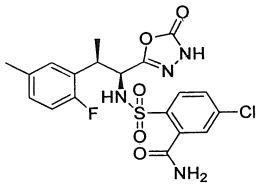
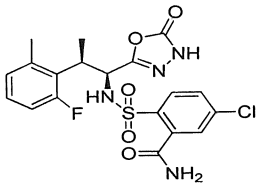
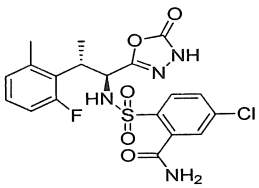
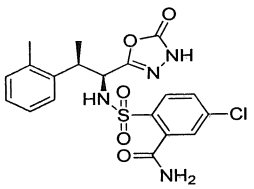
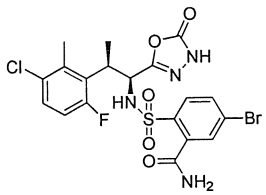
Bảng 18-3

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
11		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=11,7, 8,8 Hz, 1H), 4,78 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,50-3,60 (m, 1H), 2,52-2,59 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,06 (t, J=7,5 Hz, 3H),; LC/MS RT 1,73 phút, m/z [M-H]⁻ 495,497
12		1H NMR (CD3OD) δ: 8,10 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,76-7,84 (m, 2H), 7,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,54 (t, J=7,5 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,33 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=11,4, 9,2 Hz, 1H), 4,91 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,07-4,21 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,60 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z [M-H]⁻ 483
13		1H NMR (CD3OD) δ: 7,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 6,91 (dd, J=11,0, 8,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,55-3,66 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z [M-H]⁻ 499,501
14		1H NMR (CD3OD) δ: 7,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (t, J=10,0 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z [M-H]⁻ 501,503
15		1H NMR (CD3OD) δ: 8,11 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,69-7,92 (m, 5H), 7,54 (br t, J=7,7 Hz, 1H), 7,42 (t, J=7,2 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=11,4, 9,2 Hz, 1H), 4,89-5,01 (m, 1H), 4,10-4,24 (m, 1H), 1,60 (br d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z [M-H]⁻ 547,549

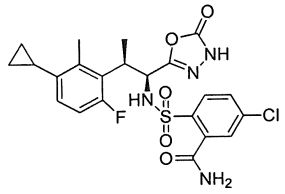
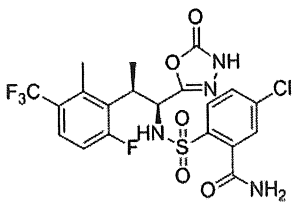
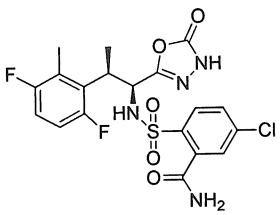
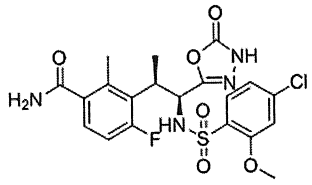
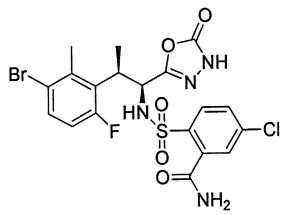
Bảng 18-4

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
16		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,29 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,2, 2,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,76 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,46-3,60 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,95-2,04 (m, 1H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,06 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 2H), 0,72-0,90 (m, 2H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 487
17		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53-7,66 (m, 2H), 7,12-7,22 (m, 1H), 6,89-7,03 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 3,86-4,04 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,47 (br d, J=6,2 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 501,503
18		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,78 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,47-3,63 (m, 1H), 2,71 (q, J=7,7 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,21-1,28 (m, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 475
19		1H NMR (CD3OD) δ: 8,32 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,84 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 482,484
20		1H NMR (CD3OD) δ: 7,87 (d, J=7,6 Hz, 1H), 7,53-7,70 (m, 3H), 6,97 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,50-3,52 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,54 phút, m/z $[M-H]^-$ 447

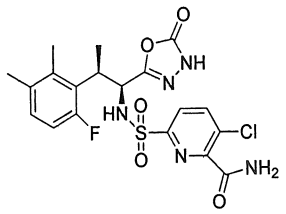
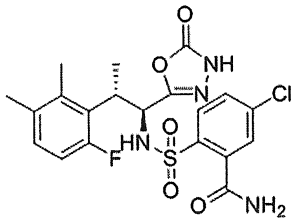
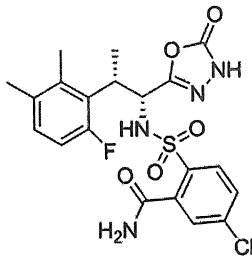
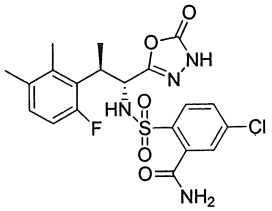
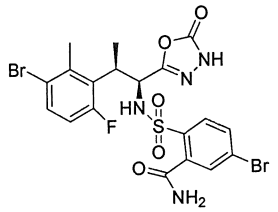
Bảng 18-5

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
21		1H NMR (CD3OD) δ: 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,52-7,55 (m, 1H), 6,96-7,05 (m, 2H), 6,83 (s, 1H), 4,59 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,37-3,44 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,60 phút, m/z [M-H]$^-$ 467,469
22		LC/MS RT 1,6 phút, m/z [M-H]$^-$ 467,469
23		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,07 (td, J=7,9, 5,5 Hz, 1H), 6,90-6,97 (m, 1H), 6,66-6,77 (m, 1H), 4,77 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,43-3,59 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,58 phút, m/z [M-H]$^-$ 467,469
24		1H NMR (cdcl3) δ: 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,00-7,16 (m, 4H), 4,56 (dd, J=15,8, 7,7 Hz, 1H), 3,37-3,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,56 phút, m/z [M-H]$^-$ 449,451
25		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74-7,79 (m, 3H), 7,25 (dd, J=8,9, 5,0 Hz, 1H), 6,85-6,94 (m, 1H), 4,77-4,83 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z [M-H]$^-$ 545,547

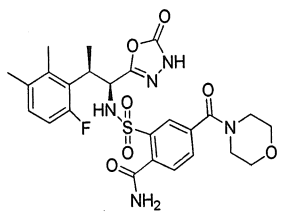
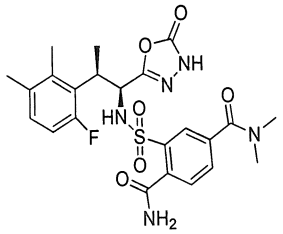
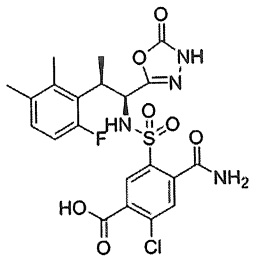
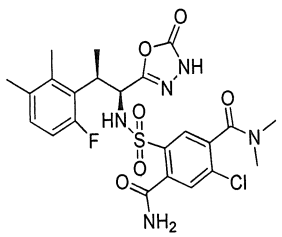
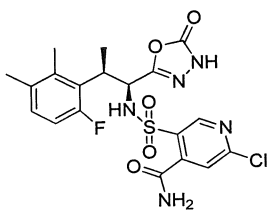
Bảng 18-6

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
26		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=8,5, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,9, 8,5 Hz, 1H), 4,77 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 1,73-1,83 (m, 1H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H), 0,80-0,98 (m, 2H), 0,37-0,55 (m, 2H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 507,509
27		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,26 (1H, br s), 7,94 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,47 (3H, m), 6,90 (2H, t, J = 9,7 Hz), 6,19-6,14 (1H, m), 4,90 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,56 (1H, br s), 2,39 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,24 (1H, s).; LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 535,537
28		1H NMR (CD3OD) δ: 7,86 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,59 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,83-6,95 (m, 2H), 4,78 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,45-3,56 (m, 1H), 2,20 (d, J=2,2 Hz, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,60 phút, m/z $[M-H]^-$ 485,487
29		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,88 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,24-7,21 (1H, m), 7,03-7,01 (1H, m), 6,94-6,93 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,02-5,95 (2H, m), 5,89 (1H, s), 4,80 (1H, t, J = 10,8 Hz), 3,93 (3H, s), 3,46 (1H, s), 2,35 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 5,9 Hz).; LC/MS RT 1,38 phút, m/z $[M-H]^-$ 497,499
30		1H NMR (CD3OD) δ: 7,85 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,63 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,57-7,61 (m, 1H), 7,44 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,80-6,86 (m, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z $[M-H]^-$ 545,547

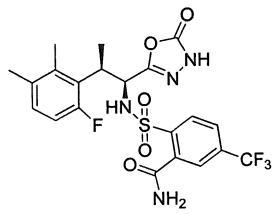
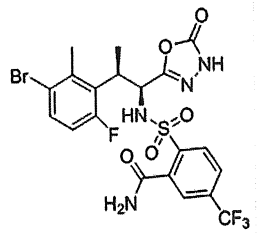
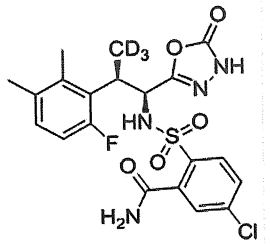
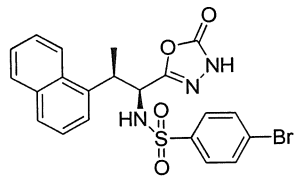
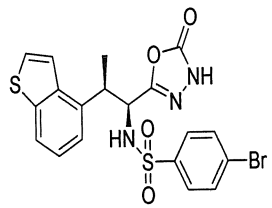
Bảng 18-7

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
31		1H NMR (CD3OD) δ: 8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,6, 5,3 Hz, 1H), 6,65-6,80 (m, 1H), 4,83-4,91 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,52 phút, m/z $[M-H]^-$ 482,484
32		1H NMR (CD3OD) δ: 7,67 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,54-7,52 (2H, m), 6,95-6,92 (1H, m), 6,59-6,53 (1H, m), 4,79 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,56-3,54 (1H, m), 2,24 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,15 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 481,483
33		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,53-7,70 (m, 2H), 6,98 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,48-3,61 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 481,483
34		1H NMR (CD3OD) δ: 7,68 (dd, J=7,9, 0,9 Hz, 1H), 7,51-7,58 (m, 2H), 6,94 (dd, J=8,2, 6,0 Hz, 1H), 6,52-6,66 (m, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,51-3,68 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,16 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 481,483
35		1H NMR (CD3OD) δ: 7,77 (s, 3H), 7,41-7,51 (m, 1H), 6,72-6,91 (m, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,52-3,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 589,591

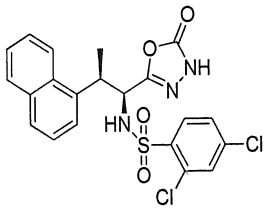
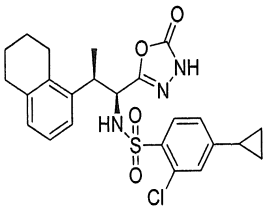
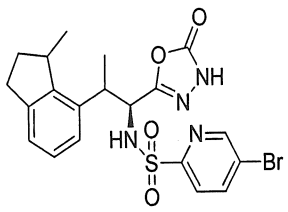
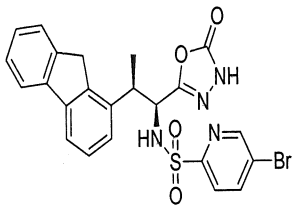
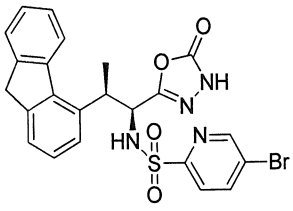
Bảng 18-8

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
36		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,73 (1H, br s), 7,87 (1H, s), 7,64-7,56 (2H, m), 7,06-7,04 (1H, m), 6,91 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 6,70-6,65 (2H, m), 6,47 (1H, s), 4,87 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,78-3,76 (4H, m), 3,64-3,62 (2H, m), 3,48-3,46 (1H, m), 3,41-3,39 (2H, m), 2,16-2,14 (6H, m), 1,46 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,50 phút, m/z [M-H]$^-$ 560
37		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,86 (1H, s), 7,65-7,55 (2H, m), 7,06-7,03 (1H, m), 6,93-6,89 (1H, m), 6,71-6,66 (1H, m), 6,14 (1H, s), 6,03 (1H, s), 4,96 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,43-3,41 (1H, m), 3,11 (3H, s), 2,94 (3H, s), 2,15 (6H, s), 1,51 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,51 phút, m/z [M-H]$^-$ 518
38		1H NMR (CD3OD) δ: 8,18 (1H, s), 7,67 (1H, s), 6,96 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 4,81 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,56 (1H, s), 3,33 (1H, s), 2,20 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 6,6 Hz); LC/MS RT 1,46 phút, m/z [M-H]$^-$ 525,527
39		1H NMR (CD3OD) δ: 7,88 (1H, s), 7,72 (1H, s), 6,99-6,94 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 4,77 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,58 (1H, s), 3,13 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,44-1,42 (3H, m); LC/MS RT 1,58 phút, m/z [M-H]$^-$ 552,554
40		1H NMR (CD3OD) δ: 8,76 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,98 (dd, J=8,2, 6,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,9, 8,6 Hz, 1H), 4,83-4,86 (m, 1H), 3,51-3,73 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z [M-H]$^-$ 482,484

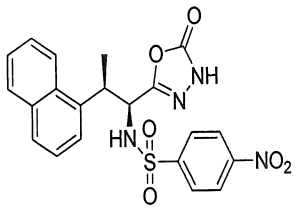
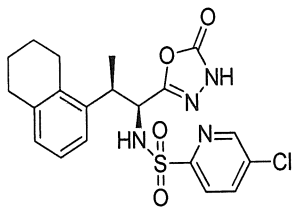
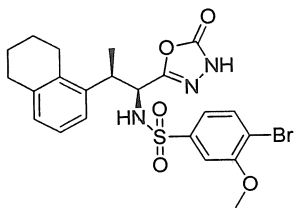
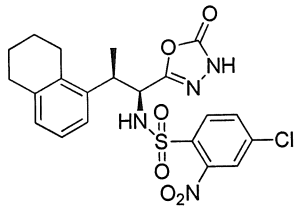
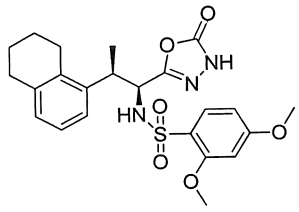
Bảng 18-9

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
41		1H NMR (CD3OD) δ: 8,06 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,87-7,91 (m, 2H), 6,97 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,83 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,49-3,66 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 515
42		1H NMR (CD3OD) δ: 8,08 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,88-7,94 (m, 2H), 7,44 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=11,4, 8,8 Hz, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,78 phút, m/z $[M-H]^-$ 579,581
43		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,54 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H); LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 484,486
44		1H NMR (CD3OD) δ: 8,01 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,78-7,86 (m, 1H), 7,71 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,50 (s, 4H), 7,37-7,47 (m, 3H), 7,09-7,25 (m, 1H), 4,57 (d, J=9,2 Hz, 1H), 4,05-4,23 (m, 1H), 1,54 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 486,488
45		1H NMR (CD3OD) δ: 7,76-7,85 (m, 1H), 7,65-7,74 (m, 2H), 7,54 (s, 2H), 7,51 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J=5,5 Hz, 1H), 7,29 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,14-7,23 (m, 1H), 4,67 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,44-3,58 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,78 phút, m/z $[M-H]^-$ 492,494

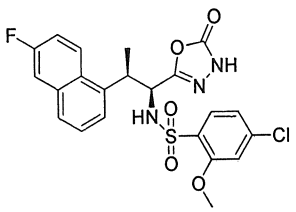
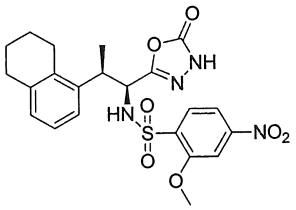
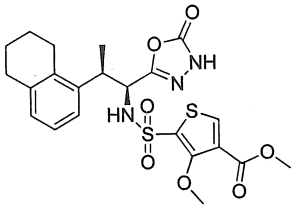
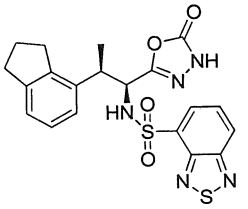
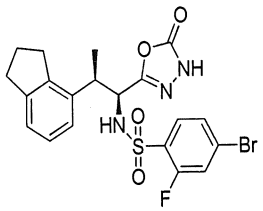
Bảng 18-10

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
46		LC/MS RT 1,89 phút, m/z $[M-H]^-$ 476,478
47		1H NMR (CD3OD) δ: 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,08 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 6,90-7,00 (m, 2H), 6,83 (d, J=7,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,54-3,63 (m, 1H), 2,59-2,83 (m, 4H), 1,90-1,98 (m, 1H), 1,61-1,82 (m, 4H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,03-1,12 (m, 2H), 0,76-0,87 (m, 2H); LC/MS RT 1,97 phút, m/z $[M-H]^-$ 486
48		1H NMR (CD3OD) δ: 8,58-8,67 (m, 1H), 8,08-8,34 (m, 1H), 7,78-7,96 (m, 1H), 6,89-7,18 (m, 3H), 4,72 (d, J=10,3 Hz, 0,5H), 4,41 (d, J=11,0 Hz, 0,5H), 3,36-3,50 (m, 2H), 2,93-3,10 (m, 1H), 2,70 (dt, J=15,9, 8,2 Hz, 1H), 1,98-2,27 (m, 1H), 1,67-1,85 (m, 1H), 1,46 (d, J=6,6 Hz, 1,5H), 1,35 (d, J=6,6 Hz, 1,5H), 1,15 (d, J=7,0 Hz, 1,5H), 1,10 (d, J=7,0 Hz, 1,5H); LC/MS RT 1,79 phút, m/z $[M-H]^-$ 491,493
49		1H NMR (CD3OD) δ: 8,53 (dd, J=2,2, 0,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,26-7,41 (m, 4H), 7,16 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,68 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 3,49-3,61 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,83 phút, m/z $[M-H]^-$ 525,527
50		1H NMR (CD3OD) δ: 8,44 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,02-8,09 (m, 2H), 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,09-7,46 (m, 5H), 4,83-4,85 (m, 1H), 4,30-4,442 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 525,527

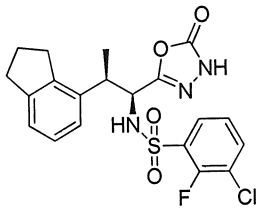
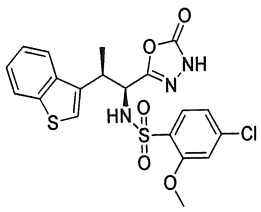
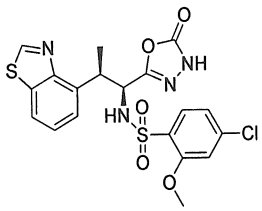
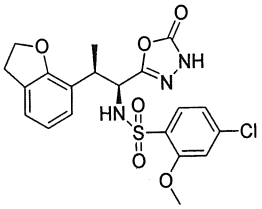
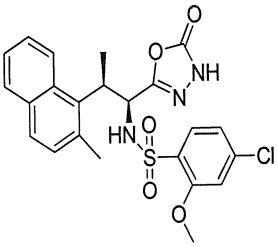
Bảng 18-11

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
51		1H NMR (CD3OD) δ: 8,07-8,19 (m, 2H), 8,00 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=8,4 Hz, 3H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,47-7,54 (m, 1H), 7,34-7,45 (m, 3H), 4,63 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,06-4,21 (m, 1H), 1,54 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 453
52		1H NMR (CD3OD) δ: 8,52 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,01 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J=4,8 Hz, 2H), 6,83-6,91 (m, 1H), 4,50 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,51-3,61 (m, 1H), 2,55-2,96 (m, 4H), 1,54-1,91 (m, 4H), 1,36 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 447,449
53		1H NMR (CD3OD) δ: 7,94 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,91 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,72 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,99-7,02 (m, 1H), 6,91-6,97 (m, 1H), 6,84 (d, J=7,3 Hz, 1H), 4,54 (d, J=9,5 Hz, 1H), 3,58-3,69 (m, 4H), 2,63-2,85 (m, 4H), 1,64-1,88 (m, 4H), 1,32 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,92 phút, m/z $[M-H]^-$ 520,522
54		LC/MS RT 1,94 phút, m/z $[M-H]^-$ 491,493
55		1H NMR (CD3OD) δ: 7,66 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,93-7,00 (m, 2H), 6,83 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,51-6,56 (m, 2H), 4,25 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,47-3,61 (m, 1H), 2,60-2,79 (m, 4H), 1,59-1,85 (m, 4H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 472

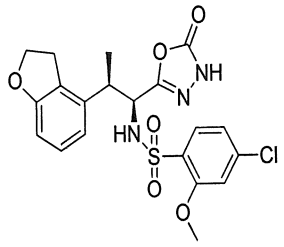
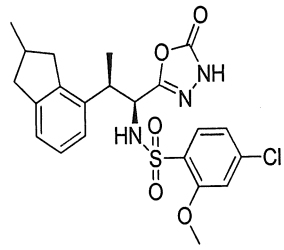
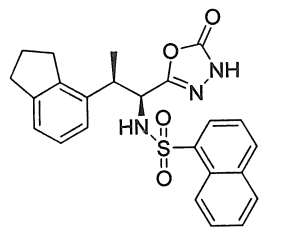
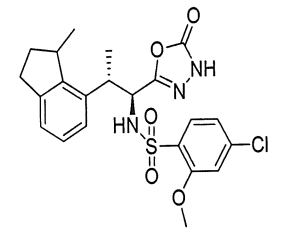
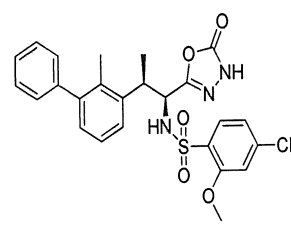
Bảng 18-12

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
56		1H NMR (CD3OD) δ: 8,13 (dd, J=9,5, 5,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,37-7,53 (m, 3H), 7,30 (td, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 7,08 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,48 (d, J=10,3 Hz, 1H), 4,11-4,21 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 1,60 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 490,492
57		1H NMR (CD3OD) δ: 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,83-7,91 (m, 2H), 6,91-7,02 (m, 2H), 6,78-6,86 (m, 1H), 4,36 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,05 (s, 3H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,59-2,87 (m, 4H), 1,62-1,87 (m, 4H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,83 phút, m/z $[M-H]^-$ 487,489
58		1H NMR (CD3OD) δ: 8,28-8,34 (m, 1H), 6,92-7,00 (m, 2H), 6,80-6,89 (m, 1H), 4,43 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84 (s, 3H), 3,47-3,60 (m, 1H), 2,60-2,85 (m, 4H), 1,60-1,87 (m, 4H), 1,33 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 506
59		1H NMR (CD3OD) δ: 8,12-8,30 (m, 2H), 7,74 (dd, J=8,8, 7,3 Hz, 1H), 6,72-7,02 (m, 3H), 4,52 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,30-3,40 (m, 1H), 2,68-2,92 (m, 4H), 1,88-2,01 (m, 2H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,69 phút, m/z $[M-H]^-$ 456
60		1H NMR (cdcl3) δ: 7,60 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,06-7,10 (m, 1H), 7,01-7,06 (m, 1H), 6,88 (d, J=7,3 Hz, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,52 (br t, J=7,9 Hz, 1H), 3,29-3,41 (m, 1H), 2,70-2,90 (m, 4H), 1,95-2,07 (m, 2H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 494,496

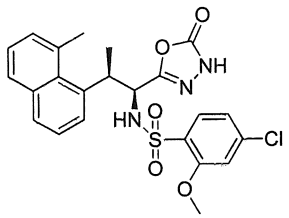
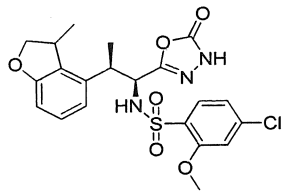
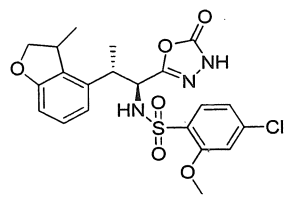
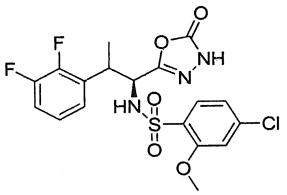
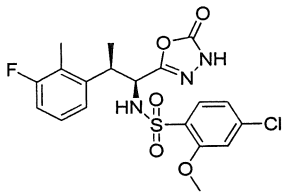
Bảng 18-13

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
61		1H NMR (cdcl3) δ: 7,62-7,69 (m, 1H), 7,52-7,59 (m, 1H), 7,15 (t, J=8,1 Hz, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,86-6,92 (m, 1H), 5,46 (br s, 1H), 4,54 (br t, J=8,1 Hz, 1H), 3,30-3,46 (m, 1H), 2,72-2,91 (m, 4H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,37-1,42 (m, 1H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 2H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z [M-H]$^-$ 450,452
62		1H NMR (CD3OD) δ: 7,79-7,87 (m, 1H), 7,73 (d, J=7,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27-7,36 (m, 2H), 7,07 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 4,46 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,70-3,78 (m, 1H), 1,59 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z [M-H]$^-$ 478,480
63		1H NMR (CD3OD) δ: 9,16 (1H, s), 7,91-7,88 (1H, m), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,31 (2H, m), 7,07-7,07 (1H, m), 6,99-6,97 (1H, m), 3,95 (3H, s), 3,49-3,48 (1H, m), 3,15-3,13 (1H, m), 1,66 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,62 phút, m/z [M-H]$^-$ 479,481
64		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 6,99-7,04 (m, 1H), 6,80 (d, J=7,0 Hz, 1H), 6,61-6,73 (m, 1H), 4,55 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,44-4,51 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,19-3,28 (m, 1H), 3,09 (t, J=8,6 Hz, 2H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z [M-H]$^-$ 464,466
65		1H NMR (CD3OD) δ: 8,07-8,21 (m, 1H), 7,74 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,58 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,44-7,53 (m, 1H), 7,31-7,42 (m, 1H), 7,20 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,96-7,06 (m, 1H), 5,16 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 2,49 (s, 3H), 1,77 (d, J=7,3 Hz, 2,3H), 1,66 (d, J=7,3 Hz, 0,7H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z [M-H]$^-$ 486,488

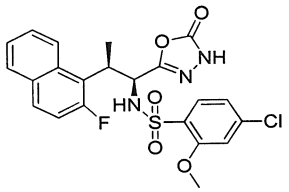
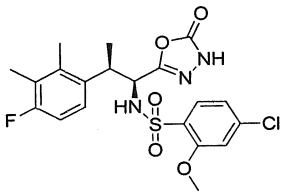
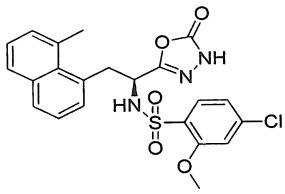
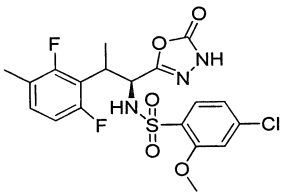
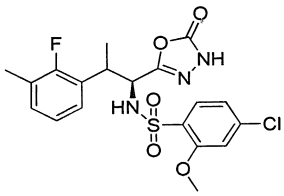
Bảng 18-14

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
66		1H NMR (CD3OD) δ: 7,67-7,77 (m, 1H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,01-7,05 (m, 1H), 6,97-7,01 (m, 1H), 6,63 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,36-4,56 (m, 2H), 4,30 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,21-3,29 (m, 1H), 3,13 (t, J=8,6 Hz, 2H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,62 phút, m/z $[M-H]^-$ 464,466
67		1H NMR (CD3OD) δ: 7,71 (dd, J=8,4, 0,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, J=8,2, 1,6 Hz, 2H), 6,91-6,99 (m, 2H), 4,29 (dd, J=11,2, 1,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,30-3,36 (m, 1H), 2,91-3,16 (m, 2H), 2,28-2,55 (m, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J=6,4 Hz, 1,5H), 1,0 (d, J=6,4 Hz, 1,5H); LC/MS RT 1,89 phút, m/z $[M-H]^-$ 476,478
68		1H NMR (CD3OD) δ: 8,62 (d, J=8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, J=7,3, 1,1 Hz, 1H), 8,09 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,56-7,62 (m, 1H), 7,48-7,56 (m, 1H), 6,92 (d, J=4,8 Hz, 2H), 6,83 (d, J=4,4 Hz, 1H), 4,20 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,20-3,30 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 4H), 1,83-1,89 (m, 2H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 448
69		LC/MS RT 1,86 phút, m/z $[M-H]^-$ 476,478
70		1H NMR (CD3OD) δ: 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,26-7,43 (m, 3H), 7,09-7,21 (m, 5H), 7,04 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=7,1, 1,6 Hz, 1H), 4,37 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,93 phút, m/z $[M-H]^-$ 512,514

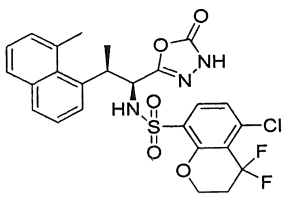
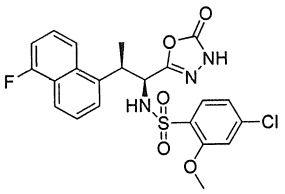
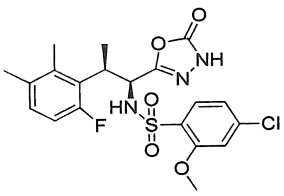
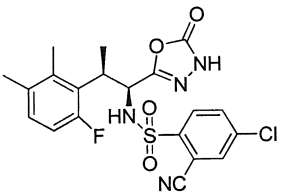
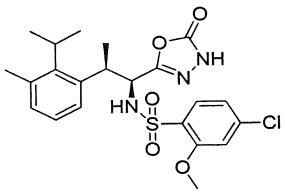
Bảng 18-15

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
71		1H NMR (CD3OD) δ: 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,59-7,62 (m, 1H), 7,46 (d, J=6,2 Hz, 1H), 7,31-7,37 (m, 1H), 7,21-7,29 (m, 2H), 7,06 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,00 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,61-4,74 (m, 1H), 4,37 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,67 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,81 phút, m/z [M-H]⁻ 486,488
72		1H NMR (CD3OD) δ: 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,01-7,09 (m, 2H), 6,71 (d, J=7,7 Hz, 1H), 6,52 (d, J=8,1 Hz, 1H), 4,28-4,33 (m, 1H), 4,23 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,07-4,15 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,41-3,50 (m, 1H), 3,33-3,39 (m, 1H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,69 phút, m/z [M-H]⁻ 478,480
73		1H NMR (CD3OD) δ: 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10-7,14 (m, 1H), 6,97-7,09 (m, 2H), 6,62-6,67 (m, 1H), 6,51-6,62 (m, 1H), 4,50-4,57 (m, 1H), 4,38-4,48 (m, 1H), 4,11-4,16 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,33-3,46 (m, 2H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,20-1,24 (m, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z [M-H]⁻ 478,480
74		1H NMR (CD3OD) δ: 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98-7,17 (m, 5H), 4,54 (d, J=11,0 Hz, 0,34H), (d, J=11,0 Hz, 0,68H), 3,95 (s, 1H), 3,85 (s, 2H), 3,48-3,59 (m, 1H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,17 (d, J=7,0 Hz, 1H), ; LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]⁻ 458,460
75		1H NMR (CD3OD) δ: 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,08-7014 (m, 2H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,95-7,06 (m, 1H), 6,84 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,34 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,52-3,63 (m, 1H), 2,17 (d, J=2,2 Hz, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z [M-H]⁻ 454,456

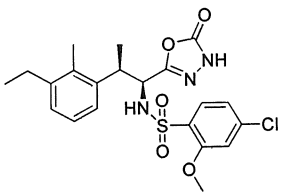
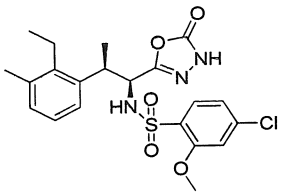
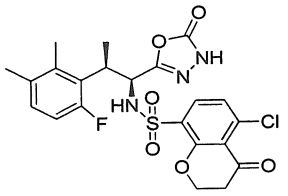
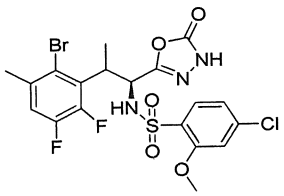
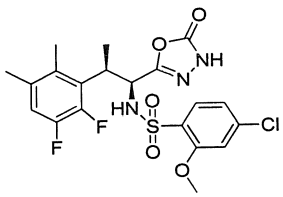
Bảng 18-16

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
76		LC/MS RT 1,78 phút, m/z $[M-H]^-$ 490,492
77		1H NMR (CD3OD) δ: 7,71 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 2H), 6,73-6,86 (m, 1H), 4,30 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,54-3,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,78 phút, m/z $[M-H]^-$ 468,470
78		1H NMR (CD3OD) δ: 7,68 (d, J=7,3 Hz, 2H), 7,51 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,28-7,37 (m, 2H), 7,20 (t, J=7,6 Hz, 1H), 7,09-7,15 (m, 1H), 7,02 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,39 (dd, J=9,0, 6,4 Hz, 1H), 3,89-3,99 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,89 (s, 3H); LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 472,474
79		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (d, J=8,4 Hz, 0,5H), 7,66 (d, J=8,4 Hz, 0,5H), 6,98-7,17 (m, 3H), 6,75 (t, J=9,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J=11,0 Hz, 0,5H), 4,57 (d, J=11,4 Hz, 0,5H), 3,95 (s, 1,5H), 3,82 (s, 1,5H), 3,61-3,78 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 1,52 (d, J=7,0 Hz, 1,5H), 1,15 (d, J=7,0 Hz, 1,5H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 472,474
80		1H NMR (CD3OD) δ: 7,61-7,80 (m, 1H), 6,76-7,19 (m, 5H), 4,55 (d, J=11,0 Hz, 0,33H), 4,40 (d, J=11,0 Hz, 0,67H), 3,94 (s, 2H), 3,80 (s, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 2,15-2,20 (m, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 2H), 1,14 (d, J=7,0 Hz, 1H); LC/MS RT 1,73, 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 454,456

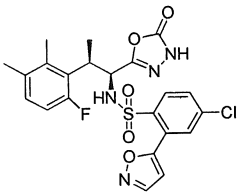
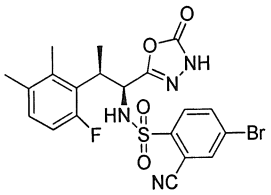
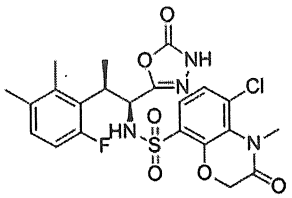
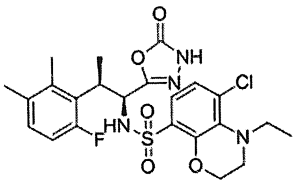
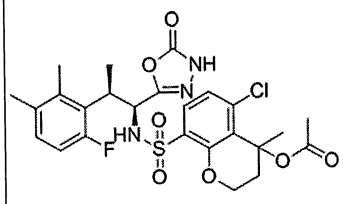
Bảng 18-17

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
81		1H NMR (CD3OD) δ: 7,80 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=7,4 Hz, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,34 (t, J=7,3 Hz, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,12 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,64-4,76 (m, 1H), 4,36-4,49 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,47-2,58 (m, 2H), 1,68 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,88 phút, m/z $[M-H]^-$ 548,550
82		1H NMR (DMSO-d6) δ: 11,63 (br s, 1H), 7,31 (br dd, J=8,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,80 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,46-7,62 (m, J=8,4 Hz, 4H), 7,30 (dd, J=10,4, 7,9 Hz, 1H), 7,10-7,26 (m, 2H), 7,01 (dd, J=8,6, 1,6 Hz, 1H), 4,33-4,50 (m, 1H), 4,06-4,22 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 490,492
83		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,03-7,07 (m, 1H), 6,96 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,68 (br d, J=11,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,61-3,68 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 468,470
84		1H NMR (CD3OD) δ: 7,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,52-3,63 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 463,465
85		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,08-7,16 (m, 1H), 6,89-7,07 (m, 4H), 4,40 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,71-3,83 (m, 1H), 3,45-3,58 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,24 (d, J=7,3 Hz, 6H); LC/MS RT 1,88 phút, m/z $[M-H]^-$ 478,480

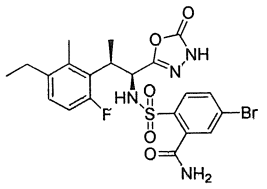
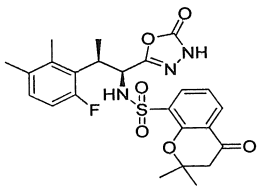
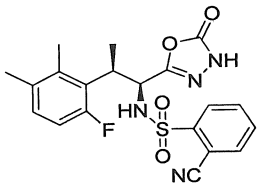
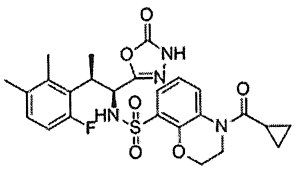
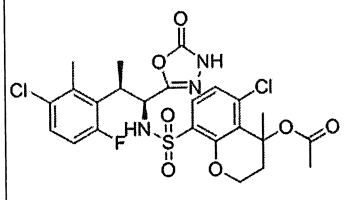
Bảng 18-18

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
86		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,92-7,05 (m, 4H), 4,35 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,55-2,78 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 464,466
87		1H NMR (CD3OD) δ: 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,98-7,06 (m, 3H), 6,94 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,29 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,58-3,63 (m, 1H), 2,51-2,66 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,08 (t, J=7,5 Hz, 3H); LC/MS RT 1,84 phút, m/z $[M-H]^-$ 464,466
88		1H NMR (CD3OD) δ: 7,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,87-7,06 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 3H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,84-2,95 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 508,510
89		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10-7,27 (m, 2H), 7,04 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 4,64-4,75 (m, 1H), 4,06-4,22 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 2,32 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,84 phút, m/z $[M-H]^-$ 550,552
90		1H NMR (CD3OD) δ: 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J=9,8 Hz, 1H), 4,66 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,63-3,72 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 486,488

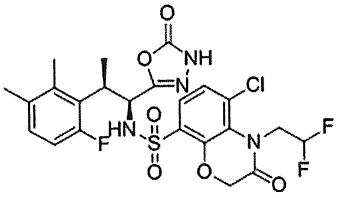
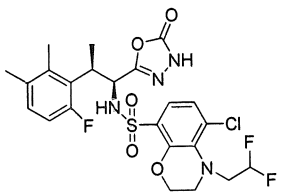
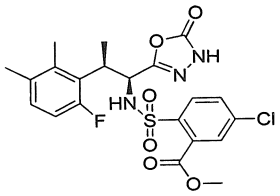
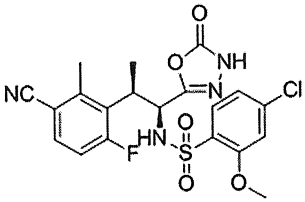
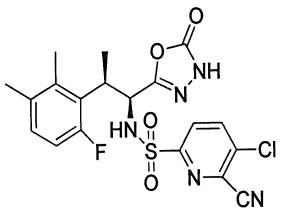
Bảng 18-19

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
91		1H NMR (CD3OD) δ: 8,51 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,09-8,21 (m, 1H), 7,768-7,73 (m, 2H), 6,92-7,01 (m, 2H), 6,63-6,78 (m, 1H), 4,61-4,71 (m, 1H), 3,53-3,75 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 505,507
92		LC/MS RT 1,79 phút, m/z $[M-H]^-$ 507,509
93		1H NMR (CD3OD) δ: 7,45 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,6, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 12,1, 8,6 Hz), 4,66-4,80 (4H, m), 3,46 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz); LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 523,525
94		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,77 (1H, s), 7,42 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 11,5, 8,3 Hz), 5,43 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,34-4,29 (1H, m), 4,23-4,19 (1H, m), 3,41 (1H, br s), 3,10-3,07 (2H, m), 2,98-2,83 (2H, m), 2,18-2,17 (6H, m), 1,56-1,53 (3H, m), 1,27-1,23 (3H, m).; LC/MS RT 1,85 phút, m/z $[M-H]^-$ 523,525
95		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,88 (1H, s), 7,68-7,64 (1H, m), 6,98-6,92 (2H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 5,48-5,43 (1H, m), 4,95-4,81 (1H, m), 4,55-4,49 (1H, m), 4,34-4,20 (1H, m), 3,45 (1H, s), 2,92-2,82 (1H, m), 2,20-2,18 (6H, m), 2,08 (2H, s), 2,02 (1H, s), 1,98-1,93 (1H, m), 1,86 (1H, s), 1,76 (2H, s), 1,57-1,51 (3H, m).; LC/MS RT 1,82, 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 566,568

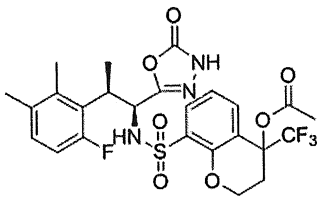
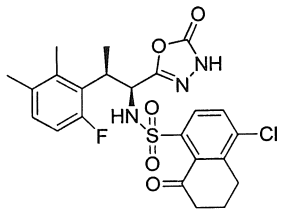
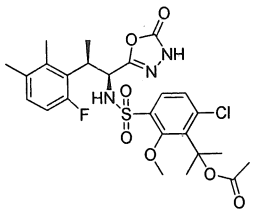
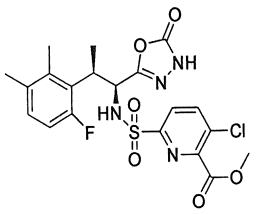
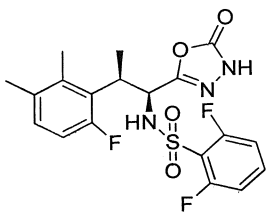
Bảng 18-20

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
96		1H NMR (CD3OD) δ: 7,74-7,78 (m, 3H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,51-3,63 (m, 1H), 2,47-2,68 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,06 (t, J=7,5 Hz, 3H); LC/MS RT 1,75 phút, m/z $[M-H]^-$ 539,541
97		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,06-7,99 (2H, m), 7,80 (1H, s), 7,07 (1H, t, J = 7,7 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 11,5, 8,5 Hz), 5,28 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,46 (1H, br s), 2,92 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,69 (1H, d, J = 16,9 Hz), 2,20 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,64 (3H, s), 1,58-1,56 (3H, m), 1,46 (3H, s).; LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 502
98		LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 429
99		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,11 (1H, br s), 7,66-7,63 (2H, m), 6,98-6,90 (2H, m), 6,71-6,66 (1H, m), 5,44 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,82 (1H, t, J = 10,5 Hz), 4,56-4,52 (1H, m), 4,47-4,42 (1H, m), 4,01-3,95 (1H, m), 3,44-3,37 (1H, m), 2,17-2,16 (6H, m), 1,89 (1H, br s), 1,55 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,21-1,10 (2H, m), 0,92-0,89 (2H, m); LC/MS RT 1,69 phút, m/z $[M-H]^-$ 529
100		LC/MS RT 1,83, 1,90 phút, m/z $[M-H]^-$ 586,588

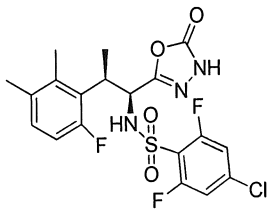
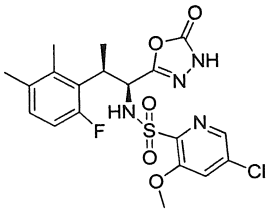
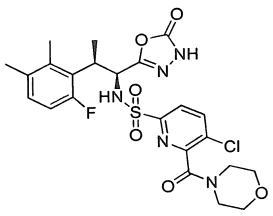
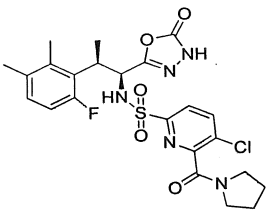
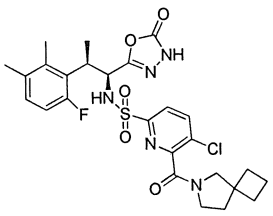
Bảng 18-21

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
101		1H NMR (CD3OD) δ: 7,51 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,24 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,9, 8,2 Hz), 6,04 (1H, tt, J = 55,5, 3,9 Hz), 4,82-4,58 (7H, m), 3,67-3,62 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 573,575
102		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,67 (1H, br s), 7,46 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,4, 5,5 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,24 (1H, tt, J = 56,3, 4,5 Hz), 5,41 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,88 (1H, t, J = 10,5 Hz), 4,42-4,37 (1H, m), 4,29-4,25 (1H, m), 3,42 (1H, br s), 3,32-3,17 (4H, m), 2,19-2,17 (6H, m), 1,55-1,54 (3H, m).; LC/MS RT 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 559,561
103		LC/MS RT 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 496,498
104		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,21 (1H, br s), 7,79 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,49 (1H, dd, J = 8,6, 5,3 Hz), 7,04-7,01 (1H, m), 6,96-6,92 (2H, m), 5,60-5,56 (1H, m), 4,79 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,95 (3H, s), 3,43 (1H, br s), 2,53 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 479,481
105		LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 464,466

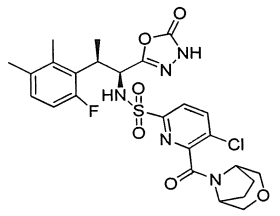
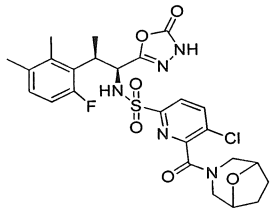
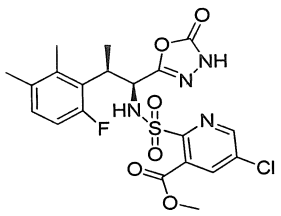
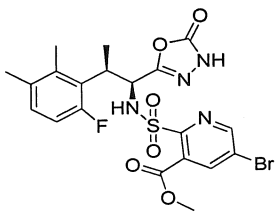
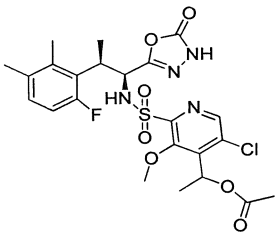
Bảng 18-22

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
106		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,92-7,86 (1H, m), 7,56-7,46 (1H, m), 7,08-7,00 (1H, m), 6,97-6,92 (1H, m), 6,73-6,67 (1H, m), 5,52-5,45 (1H, m), 4,96-4,83 (1H, m), 4,61-4,37 (3H, m), 3,49 (1H, br s), 2,90-2,82 (1H, m), 2,54-2,48 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 2,09-2,09 (3H, m), 1,57-1,50 (2H, m); LC/MS RT 1,81 1,85 phút, m/z $[M-H]^-$ 586
107		LC/MS RT 1,90 phút, m/z $[M-H]^-$ 506,508
108		LC/MS RT 1,98 phút, m/z $[M-H]^-$ 568,570
109		LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 497,499
110		1H NMR (CD3OD) δ: 7,53-7,63 (m, 1H), 7,02-7,19 (m, 2H), 6,95-7,01 (m, 1H), 6,72 (dd, J=11,9, 8,6 Hz, 1H), 4,82-4,98 (m, 1H), 3,65-3,74 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,69 phút, m/z $[M-H]^-$ 440

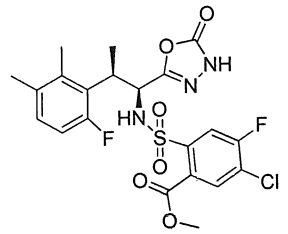
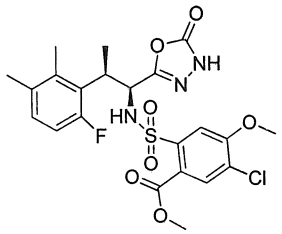
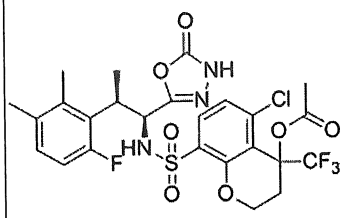
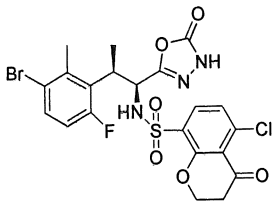
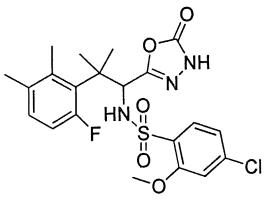
Bảng 18-23

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
111		LC/MS RT 1,79 phút, m/z $[M-H]^-$ 474,476
112		1H NMR (CD3OD) δ: 8,05 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,76 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,82 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,66-3,76 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,62 phút, m/z $[M-H]^-$ 469,471
113		1H NMR (CD3OD) δ: 8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,6, 6,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,9, 8,6 Hz, 1H), 4,94 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,75-3,83 (m, 4H), 3,63-3,72 (m, 2H), 3,55-3,62 (m, 1H), 3,22-3,27 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,57 phút, m/z $[M-H]^-$ 552,554
114		1H NMR (CD3OD) δ: 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,94 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,58-3,66 (m, 3H), 3,21-3,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,94-2,01 (m, 4H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 536,538
115		1H NMR (CD3OD) δ: 8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,93-8,02 (m, 1H), 6,99 (dd, J=8,2, 6,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,94 (dd, J=11,2, 3,1 Hz, 1H), 3,53-3,64 (m, 3H), 3,29-3,36 (m, 2H), 3,23-3,29 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,92-2,08 (m, 6H), 1,46 (br d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,83 phút, m/z $[M-H]^-$ 576,578

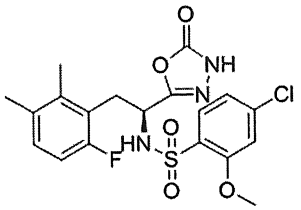
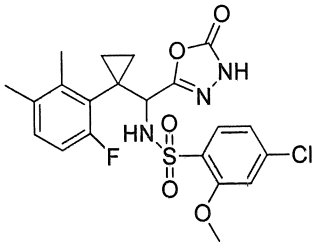
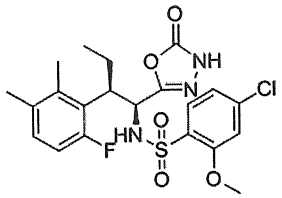
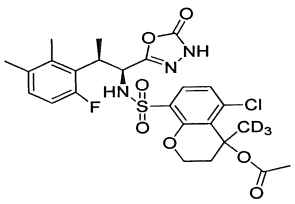
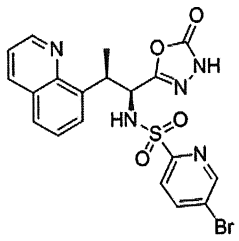
Bảng 18-24

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
116		1H NMR (CD3OD) δ: 8,16 (dd, J=8,4, 5,1 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 6,96-7,02 (m, 1H), 6,73 (dd, J=11,5, 8,4 Hz, 1H), 4,88-4,99 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 2H), 3,56-3,64 (m, 1H), 3,37-3,49 (m, 1H), 3,16 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,96 (d, J=12,8 Hz, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,88-2,07 (m, 4H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 578,580
117		1H NMR (CD3OD) δ: 8,17 (dd, J=8,4, 2,6 Hz, 1H), 7,97 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,4, 5,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,5, 8,4 Hz, 1H), 4,91-4,97 (m, 1H), 4,66-4,73 (m, 1H), 3,80-3,90 (m, 2H), 3,54-3,77 (m, 4H), 2,19-2,22 (m, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,12 (m, 4H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,62 phút, m/z $[M-H]^-$ 578,580
118		LC/MS RT 1,72 phút, m/z$[M-H]^-$ 497,499
119		LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 541,543
120		LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 555,557

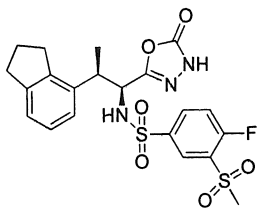
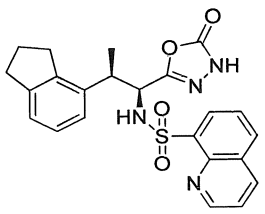
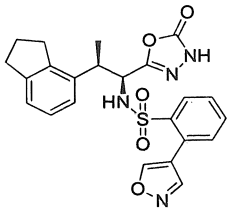
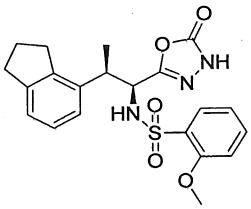
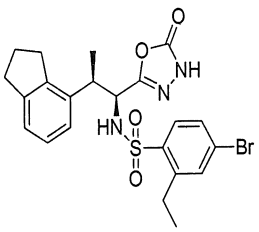
Bảng 18-25

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
121		LC/MS RT 1,93 phút, m/z $[M-H]^-$ 514,516
122		LC/MS RT 1,91 phút, m/z $[M-H]^-$ 526,528
123		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,56 (0,5H, s), 8,04 (0,5H, s), 7,83-7,78 (1H, m), 7,07-7,04 (1H, m), 6,96-6,93 (1H, m), 6,74-6,68 (1H, m), 5,43-5,40 (1H, m), 4,97-4,91 (0,5H, m), 4,84-4,79 (0,5H, m), 4,60-4,42 (2H, m), 3,51 (1H, s), 2,94 (1H, s), 2,53-2,44 (1H, m), 2,22-2,17 (9H, m), 1,57-1,50 (3H, m).; LC/MS RT 1,89, 1,94 phút, m/z $[M-H]^-$ 620,622
124		1H NMR (CD3OD) δ: 7,88 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69-4,80 (m, 3H), 3,63-3,79 (m, 1H), 2,85-2,92 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,54 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 572,574
125		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,47 (1H, br s), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,96-6,93 (2H, m), 6,82-6,82 (1H, m), 6,65 (1H, dd, J = 14,5, 8,2 Hz), 5,67 (1H, d, J = 9,6 Hz), 5,01 (1H, dd, J = 9,6, 1,6 Hz), 3,88 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,66 (3H, d, J = 4,0 Hz), 1,58 (3H, d, J = 3,7 Hz).; LC/MS RT 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 482,484

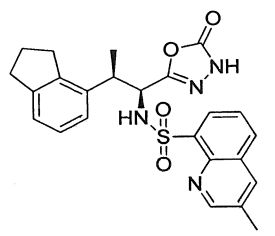
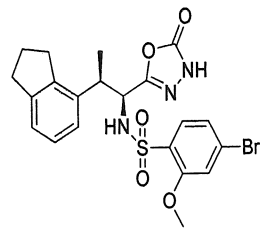
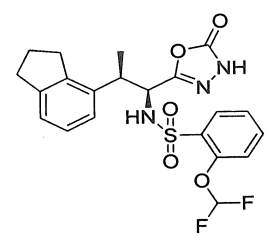
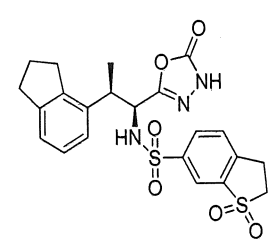
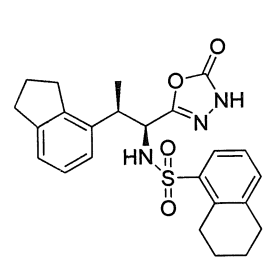
Bảng 18-26

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
126		1H NMR (CD3OD) δ: 7,63 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,07 (1H, s), 6,98-6,94 (2H, m), 6,70-6,66 (1H, m), 4,40 (1H, t, J = 7,7 Hz), 3,94 (3H, s), 3,26-3,23 (1H, m), 3,16-3,11 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,14 (3H, s); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 454,456
127		1H NMR (CD3OD) δ: 7,72 (1H, dd, J = 14,3, 8,4 Hz), 7,12-7,06 (1H, m), 7,05-6,99 (2H, m), 6,72-6,63 (1H, m), 4,34-4,16 (1H, m), 3,86-3,81 (3H, m), 2,37-2,30 (3H, m), 2,19 (3H, s), 1,57-1,54 (1H, m), 1,35-1,28 (1H, m), 0,93-0,87 (1H, m), 0,72-0,67 (1H, m); LC/MS RT 1,85 phút, m/z $[M-H]^-$ 480,482
128		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,84 (1H, br s), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,00 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 6,95-6,91 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,46 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,82 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,28-3,22 (1H, m), 2,27-2,25 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 1,96-1,87 (1H, m), 0,79 (3H, t, J = 7,3 Hz).; LC/MS RT 1,85 phút, m/z $[M-H]^-$ 482,484
129		1H NMR (CD3OD) δ: 7,58-7,73 (m, 1H), 6,91-7,11 (m, 2H), 6,62-6,81 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,49-4,61 (m, 2H), 3,57-3,79 (m, 1H), 2,70-2,95 (m, 1H), 2,28-2,38 (m, 0,5H), 2,20-2,25 (m, 3H), 2,16-2,24 (m, 3H), 2,08-2,14 (m, 0,5H), 1,98-2,02 (m, 3H), 1,42-1,56 (m, 3H); LC/MS RT 1,81, 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 569,571
130		1H NMR (CD3OD) δ: 8,87 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,39 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,12-8,36 (m, 1H), 7,98 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 7,69-7,86 (m, 1H), 7,55-7,68 (m, 2H), 7,42-7,51 (m, 2H), 5,21 (d, J=7,7 Hz, 1H), 4,40-4,53 (m, 1H), 1,55 (d, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 488,490

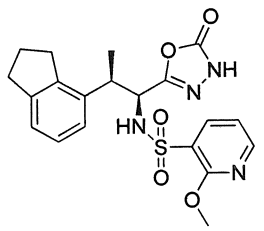
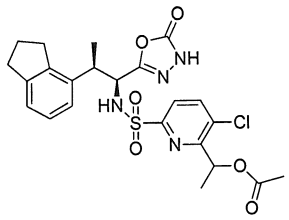
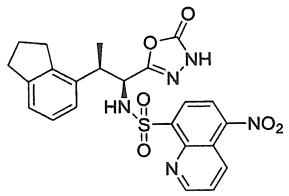
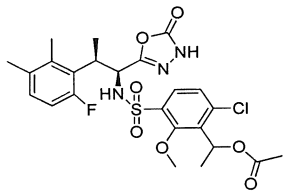
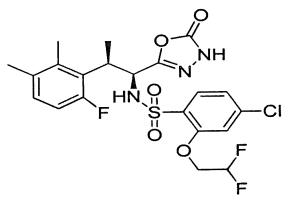
Bảng 18-27

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
131		1H NMR (CD3OD) δ: 8,28 (dd, J=6,2, 2,6 Hz, 1H), 8,08 (ddd, J=8,7, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 7,43-7,54 (m, 1H), 7,00-7,09 (m, 2H), 6,98 (d, J=2,2 Hz, 1H), 4,42 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,31-3,41 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 2,79-2,87 (m, 4H), 1,92-2,07 (m, 2H), 1,42 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 494
132		1H NMR (CD3OD) δ: 9,01 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,28-8,45 (m, 2H), 8,15 (d, J=7,0 Hz, 1H), 7,64-7,71 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 1H), 6,91-7,00 (m, 2H), 6,85-6,91 (m, 1H), 4,45 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,28-3,42 (m, 1H), 2,68-2,94 (m, 4H), 1,78-2,08 (m, 2H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 449
133		1H NMR (CD3OD) δ: 8,88 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,01-8,08 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 1H), 7,45-7,54 (m, 1H), 7,36-7,42 (m, 1H), 6,98-7,06 (m, 2H), 6,85-6,93 (m, 1H), 4,23 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,19-3,31 (m, 1H), 2,75-2,82 (m, 4H), 1,82-2,08 (m, 2H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 465
134		1H NMR (cdcl3) δ: 7,81 (dd, J=7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,73 (br s, 1H), 7,43-7,50 (m, 1H), 7,03-7,07 (m, 2H), 7,00 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,90-6,95 (m, 2H), 5,48 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,47 (t, J=10,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,14-3,33 (m, 1H), 2,77-2,88 (m, 4H), 1,95-2,10 (m, 2H), 1,49 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,69 phút, m/z $[M-H]^-$ 428
135		1H NMR (CD3OD) δ: 7,72 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98-7,03 (m, 2H), 6,89-6,95 (m, 1H), 4,28 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,25-3,33 (m, 1H), 2,88-3,11 (m, 2H), 2,75-2,85 (m, 4H), 1,84-2,10 (m, 2H), 1,39 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,25 (t, J=7,5 Hz, 3H); LC/MS RT 2,02 phút, m/z $[M-H]^-$ 506,508

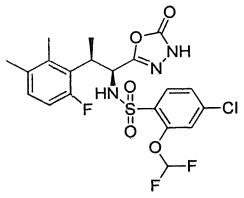
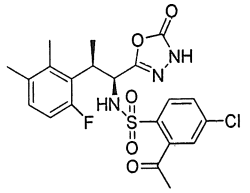
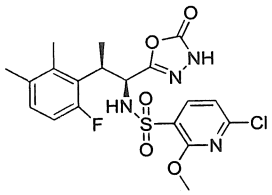
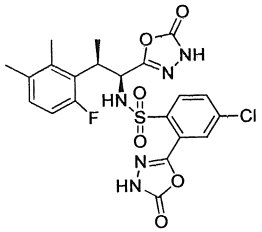
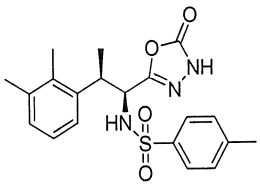
Bảng 18-28

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
136		1H NMR (CD3OD) δ: 8,86 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, J=7,3, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,06 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (t, J=7,6 Hz, 1H), 6,82-7,03 (m, 3H), 4,40 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 2,70-2,89 (m, 4H), 2,54 (s, 3H), 1,79-2,13 (m, 2H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,79 phút, m/z $[M-H]^-$ 463
137		1H NMR (CD3OD) δ: 7,64 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J=1,5 Hz, 1H), 7,18 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 6,97-7,07 (m, 2H), 6,90-6,96 (m, 1H), 4,30 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,32-3,38 (m, 1H), 2,78-2,89 (m, 4H), 1,90-2,11 (m, 2H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 506,508
138		1H NMR (CD3OD) δ: 7,89 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (td, J=8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,26-7,33 (m, 3H), 6,99-7,05 (m, 2H), 6,92-6,96 (m, 1H), 4,41 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 2,78-2,91 (m, 4H), 1,91-2,04 (m, 2H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,78 phút, m/z $[M-H]^-$ 464
139		1H NMR (CD3OD) δ: 8,00 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,99-7,07 (m, 2H), 6,94-6,99 (m, 1H), 4,41 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,56-3,60 (m, 2H), 3,39-3,46 (m, 2H), 3,25-3,29 (m, 1H), 2,78-2,87 (m, 4H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,60 phút, m/z $[M-H]^-$ 488
140		1H NMR (CD3OD) δ: 7,39-7,43 (m, 1H), 7,36-3,38 (m, 1H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,00-7,06 (m, 2H), 6,93-6,98 (m, 1H), 4,30 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 2,74-2,87 (m, 8H), 1,91-2,10 (m, 2H), 1,77-1,82 (m, 4H), 1,41 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,91 phút, m/z $[M-H]^-$ 452

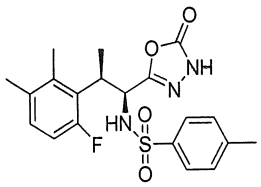
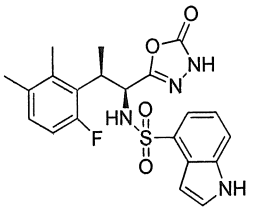
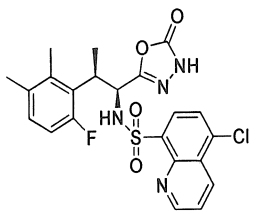
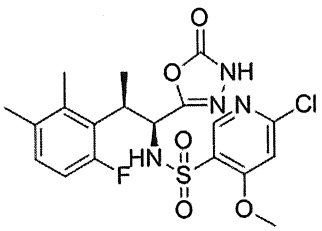
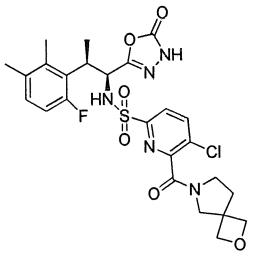
Bảng 18-29

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
141		1H NMR (CD3OD) δ: 8,53-8,55 (m, 1H), 8,23-8,31 (m, 1H), 8,10 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 1H), 7,39-7,50 (m, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 4,32 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,45-3,52 (m, 1H), 2,76-2,93 (m, 4H), 1,93-2,12 (m, 2H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 429
142		LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 519,521
143		1H NMR (CD3OD) δ: 8,86-9,01 (m, 1H), 8,29-8,55 (m, 1H), 7,95-8,24 (m, 1H), 7,37-7,52 (m, 1H), 6,63-7,24 (m, 4H), 4,26-4,46 (m, 1H), 3,14-3,39 (m, 1H), 2,71-2,88 (m, 4H), 1,81-2,10 (m, 2H), 1,43 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 494
144		LC/MS RT 1,92 phút, m/z $[M-H]^-$ 554,556
145		LC/MS RT 1,86 phút, m/z $[M-H]^-$ 518,520

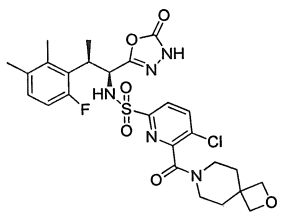
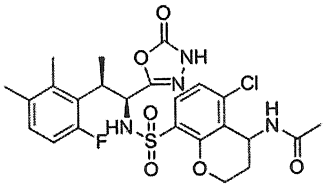
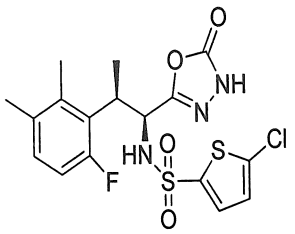
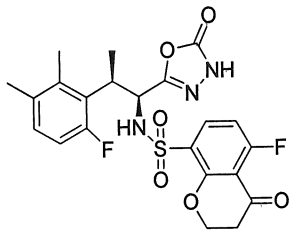
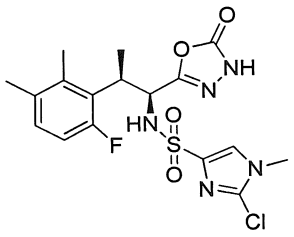
Bảng 18-30

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
146		1H NMR (CD3OD) δ: 7,90 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,37 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,33-7,35 (m, 1H), 6,88-7,05 (m, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 5,29-5,43 (m, 1H), 4,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,59-3,75 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0Hz, 3H); LC/MS RT 1,86 phút, m/z $[M-H]^-$ 504,506
147		LC/MS RT 1,83 phút, m/z $[M-H]^-$ 480,482
148		1H NMR (CD3OD) δ: 8,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,77 phút, m/z $[M-H]^-$ 469,471
149		1H NMR (CD3OD) δ: 8,14-8,23 (m, 2H), 8,05-8,10 (m, 1H), 6,99 (dd, J=8,4, 6,0 Hz, 1H), 6,75 (dd, J=11,9, 8,4 Hz, 1H), 5,40 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 522,524
150		1H NMR (cdcl3) δ: 8,28-8,53 (m, 1H), 7,54 (br d, J=8,1 Hz, 2H), 7,18 (br d, J=8,1 Hz, 2H), 6,90-7,08 (m, 3H), 5,17 (br d, J=9,2 Hz, 1H), 4,40 (t, J=9,9 Hz, 1H), 3,49 (s, 2H), 3,44-3,61 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,34 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 400

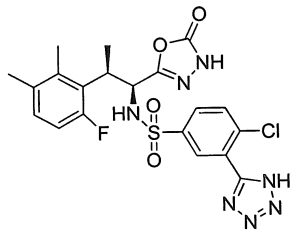
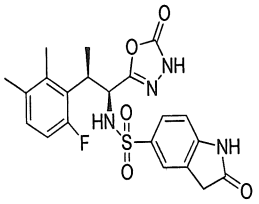
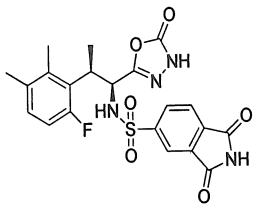
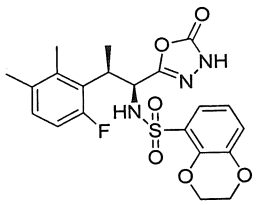
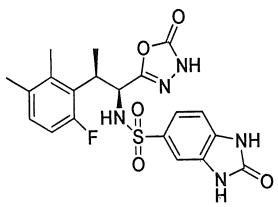
Bảng 18-31

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
151		1H NMR (cdcl3) δ: 5,27 (d, J=9,9 Hz, 1H), 7,69 (d, J=8,4 Hz, 2H), 7,26 (d, J=7,7 Hz, 4H), 6,94 (dd, J=8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,4, 8,4 Hz, 1H), 5,27 (br d, J=9,9 Hz, 1H), 4,79 (t, J=10,3 Hz, 1H), 3,31-3,48 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,42 (br d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 418
152		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,75 (1H, s), 7,72 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,55 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,38-7,37 (1H, m), 7,22 (1H, t, J = 7,9 Hz), 6,91-6,86 (2H, m), 6,66-6,61 (1H, m), 5,48 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,74 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,34 (1H, br s), 2,12 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,36 (3H, d, J = 6,6 Hz); LC/MS RT 1,60 phút, m/z $[M-H]^-$ 443
153		1H NMR (CD3OD) δ: 9,09 (dd, J=4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,69 (d, J=8,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,70-7,76 (m, 1H), 6,91 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,55-6,68 (m, 1H), 4,80 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 489,491
154		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,63 (1H, s), 6,98-6,93 (1H, m), 6,92 (1H, s), 6,71 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,57 (1H, br s), 4,94-4,90 (1H, m), 4,03 (3H, s), 3,45 (1H, s), 2,18 (6H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 469,471
155		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,95-7,91 (2H, m), 6,96-6,92 (1H, m), 6,70 (1H, dd, J = 11,5, 8,4 Hz), 4,98 (1H, t, J = 11,5 Hz), 4,76 (1H, d, J = 6,2 Hz), 4,62 (2H, t, J = 6,2 Hz), 4,58-4,55 (1H, m), 4,05-3,77 (1H, m), 3,70-3,66 (2H, m), 3,52-3,25 (4H, m), 2,31-2,21 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,14 (3H, d, J = 9,2 Hz), 1,53 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,54 phút, m/z $[M-H]^-$ 578,580

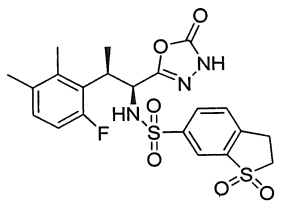
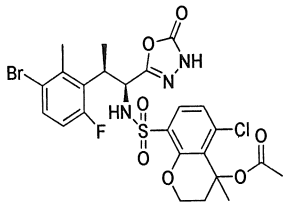
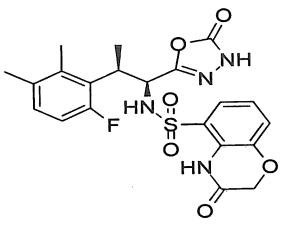
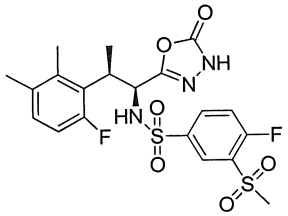
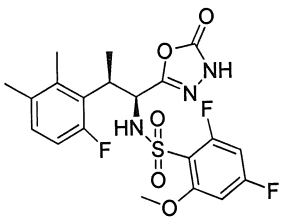
Bảng 18-32

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
156		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,95-7,92 (2H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,4, 8,3 Hz), 4,95 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,51-4,45 (4H, m), 3,82-3,80 (1H, m), 3,58-3,51 (1H, m), 3,44 (1H, br s), 3,16-3,03 (2H, m), 2,18 (3H, s), 2,15 (3H, s), 2,02-1,98 (2H, m), 1,92-1,88 (2H, m), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,56 phút, m/z [M-H]⁻ 592,594
157		1H-NMR (CDCl3) δ: 10,23 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 6,30 (1H, d, J = 6,2 Hz), 5,58 (1H, d, J = 10,3 Hz), 5,23 (1H, s), 4,79 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,54-4,51 (1H, m), 4,21-4,17 (1H, m), 3,54 (1H, s), 3,48 (1H, s), 2,19 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,96 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,61 phút, m/z [M-H]⁻ 551,553
158		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,12 (1H, br s), 7,37 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,3, 5,7 Hz), 6,86 (1H, d, J = 4,0 Hz), 6,72 (1H, dd, J = 11,7, 8,3 Hz), 5,24 (1H, br s), 4,84 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,48-3,43 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,79 phút, m/z [M-H]⁻ 444,446
159		; LC/MS RT 1,65 phút, m/z [M-H]⁻ 492
160		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,52 (1H, br s), 7,48 (1H, s), 6,96-6,92 (1H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 5,53 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,80 (1H, t, J = 9,5 Hz), 3,66 (3H, s), 3,48 (1H, br s), 2,21 (3H, s), 2,19 (3H, s), 1,56-1,55 (3H, m).; LC/MS RT 1,53 phút, m/z [M-H]⁻ 442,444

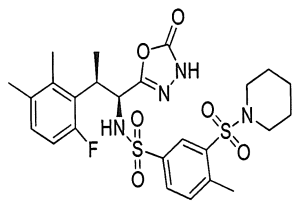
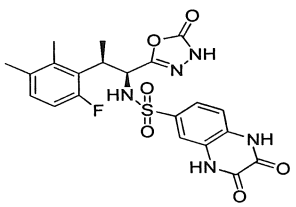
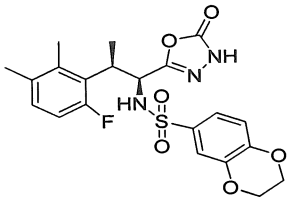
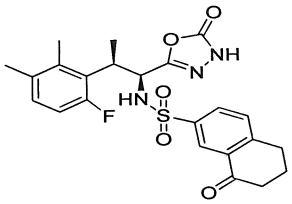
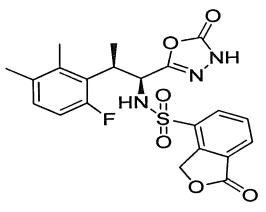
Bảng 18-33

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
161		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,34-8,54 (1H, m), 7,98 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,65 (1H, d, J = 8,5 Hz), 6,93-6,89 (1H, m), 6,67 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,16-6,14 (1H, m), 4,91 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,51 (2H, br s), 2,16 (1H, s), 2,14 (3H, s), 2,12 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,58 phút, m/z $[M-H]^-$ 506,508
162		1H NMR (CD3OD) δ: 7,64 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,9, 8,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,53-3,56 (m, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,49 phút, m/z $[M-H]^-$ 459
163		1H NMR (CD3OD) δ: 8,11-8,21 (m, 2H), 7,90-7,98 (m, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,77 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,53-3,72 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,58 phút, m/z $[M-H]^-$ 473
164		1H NMR (CD3OD) δ: 7,30 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,86 (t, J=8,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,9, 8,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,37-4,45 (m, 2H), 4,19-4,34 (m, 2H), 3,61-3,77 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 462
165		1H NMR (CD3OD) δ: 7,47 (dd, J=8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,43 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,53 (br dd, J=10,8, 7,1 Hz, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,42 phút, m/z $[M-H]^-$ 460

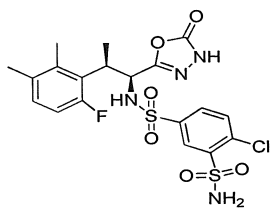
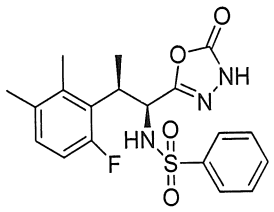
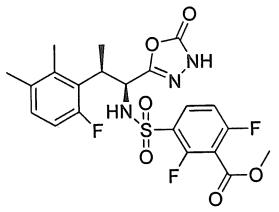
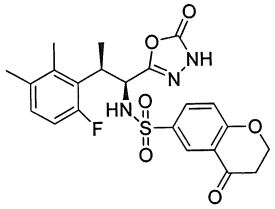
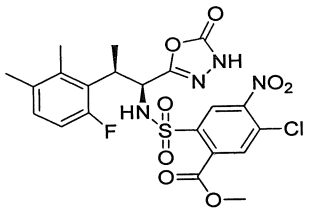
Bảng 18-34

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
166		LC/MS RT 1,59 phút, m/z $[M-H]^-$ 494
167		LC/MS RT 1,87, 1,92 phút, m/z $[M-H]^-$ 630,632
168		1H NMR (CD3OD) δ: 7,40 (dd, J=8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,16 (dd, J=8,1, 1,1 Hz, 1H), 7,04 (t, J=8,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,5, 8,4 Hz, 1H), 4,68 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,63-4,66 (m, 2H), 3,50-3,59 (m, 1H), 2,17 (s, 6H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 475
169		1H NMR (CD3OD) δ: 8,30 (dd, J=6,2, 2,2 Hz, 1H), 8,12 (ddd, J=8,7, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J=9,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 3,28(s, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 500
170		1H NMR (CD3OD) δ: 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 6,59-6,67 (m, 1H), 4,80 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,63-3,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 470

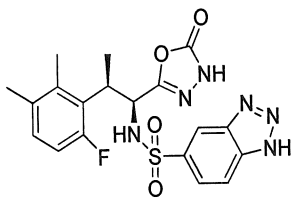
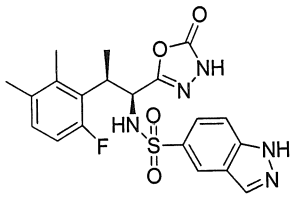
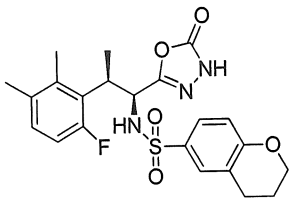
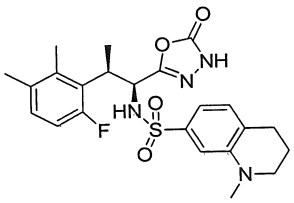
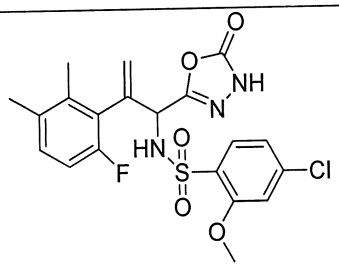
Bảng 18-35

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
171		1H NMR (CD3OD) δ: 8,22 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,1, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,93-7,03 (m, 1H), 6,66-6,80 (m, 1H), 4,71 (d, J=11,3 Hz, 1H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,07-3,26 (m, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,55-1,71 (m, 6H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,89 phút, m/z $[M-H]^-$ 565
172		1H NMR (CD3OD) δ: 7,59 (d, J=1,9 Hz, 1H), 7,50 (dd, J=8,6, 1,9Hz, 1H), 7,21 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,70 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,39 phút, m/z $[M-H]^-$ 488
173		1H NMR (CD3OD) δ: 7,19-7,25 (m, 2H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,22-4,31 (m, 4H), 3,40-3,65 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 1,44 (d, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 462
174		LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[M-H]^-$ 472
175		1H NMR (CD3OD) δ: 8,05 (dd, J=7,5, 2,0 Hz, 2H), 7,73 (t, J=7,7 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,6 Hz, 1H), 5,52-5,71 (m, 2H), 4,72-4,79 (m, 1H), 3,54-3,61 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 460

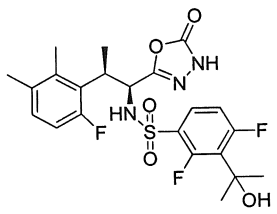
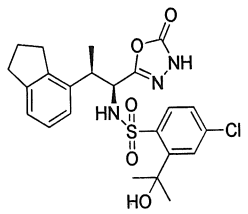
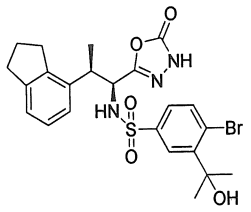
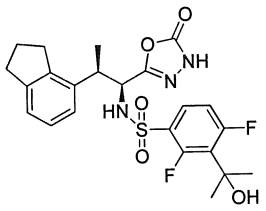
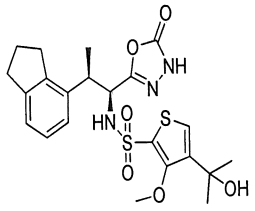
Bảng 18-36

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
176		1H NMR (CD3OD) δ: 8,43 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,88-7,95 (m, 1H), 7,72 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,4, 8,4 Hz, 1H), 4,23 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,43-3,55 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 517,519
177		1H NMR (cdcl3) δ: 8,27 (brs, 1H), 7,77-7,89 (m, 2H), 7,40-7,59 (m, 3H), 6,94 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,31 (br d, J=10,3 Hz, 1H), 4,82 (t, J=10,3 Hz, 1H), 3,36-3,47 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,43 (d, J=5,9 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 404
178		LC/MS RT 1,75 phút, m/z $[M-H]^-$ 498
179		LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 474
180		LC/MS RT 1,90 phút, m/z $[M-H]^-$ 541,543

Bảng 18-37

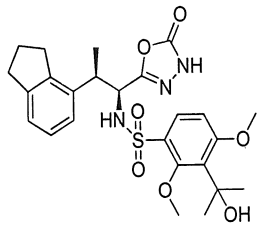
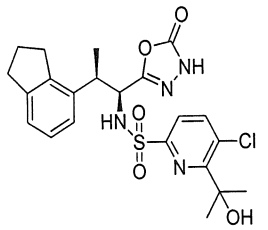
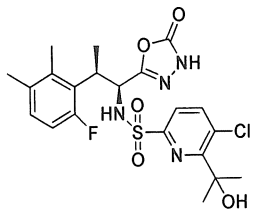
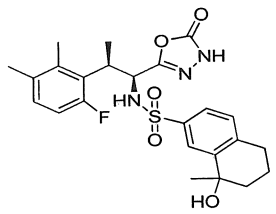
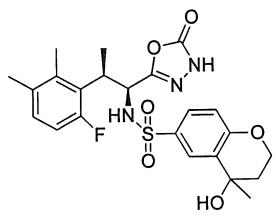
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
181		1H NMR (CD3OD) δ: 8,38 (s, 1H), 7,93 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J=8,8, 1,8 Hz, 1H), 6,95 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,3Hz, 1H), 4,75 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,50-3,65 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,50 phút, m/z $[M-H]^-$ 445
182		1H NMR (CD3OD) δ: 8,28 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,73 (dd, J=8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,47-3,65 (m, 1H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,43 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,53 phút, m/z $[M-H]^-$ 444
183		1H NMR (CD3OD) δ: 7,40-7,48 (m, 2H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,69-6,79 (m, 2H), 4,65 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,16-4,22 (m, 2H), 3,48-3,60 (m, 1H), 2,78 (t, J=6,2 Hz, 2H), 2,17 (s, 6H), 1,94-2,04 (m, 2H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 460
184		1H NMR (CD3OD) δ: 6,84-7,00 (m, 4H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,47-3,56 (m, 1H), 3,20-3,28 (m, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,72 (t, J=6,4 Hz, 2H), 2,15-2,18 (m, 6H), 1,85-1,99 (m, 2H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 473
185		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,47 (1H, br s), 7,70 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02 (1H, dd, J = 8,2, 6,0 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 6,90-6,89 (1H, m), 6,72 (1H, t, J = 8,8 Hz), 5,74-5,73 (1H, m), 5,67 (1H, br s), 5,30-5,30 (1H, m), 5,14 (1H, d, J = 9,2 Hz), 3,92 (3H, s), 2,19 (3H, s), 2,11 (3H, s).; LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 466,468

Bảng 18-38

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
186		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69-7,82 (m, 1H), 6,91-7,10 (m, 2H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,74 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,59-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,66 (s, 6H), 1,46 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z [M-H]⁻ 498
187		1H NMR (CD3OD) δ: 7,94 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,49 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 6,90-6,98 (m, 1H), 4,43 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,19-3,27 (m, 1H), 2,74-2,91 (m, 4H), 1,90-2,08 (m, 2H), 1,71 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,42 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,93 phút, m/z [M-H]⁻ 490,492
188		1H NMR (CD3OD) δ: 8,29 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,90-7,10 (m, 3H), 4,34 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,79-2,84 (m, 4H), 1,90-2,09 (m, 2H), 1,70 (s, 6H), 1,39 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,8 phút, m/z [M-H]⁻ 534,536
189		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69-7,76 (m, 1H), 6,89-7,14 (m, 4H), 4,39 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,24-3,31 (m, 1H), 2,77-2,97 (m, 4H), 1,91-2,07 (m, 2H), 1,67 (s, 6H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,7 phút, m/z [M-H]⁻ 492
190		1H NMR (CD3OD) δ: 7,37-7,50 (m, 1H), 7,03 (s, 2H), 6,91-6,99 (m, 1H), 4,41 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,32-3,36 (m, 1H), 2,77-2,96 (m, 4H), 1,93-2,06 (m, 2H), 1,54 (s, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,35 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]⁻ 492

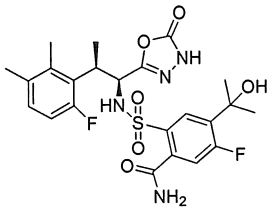
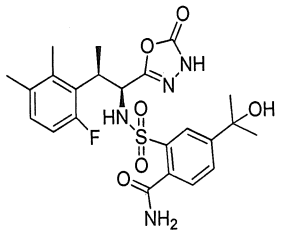
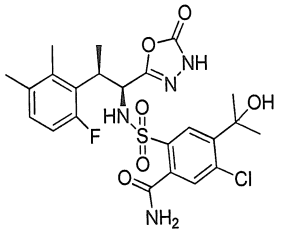
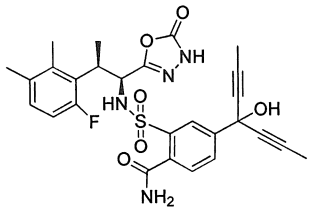
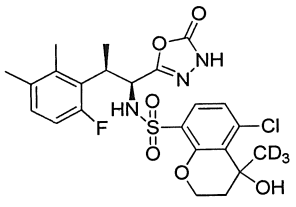
Bảng 18-39

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

191		1H NMR (CD3OD) δ: 7,76 (d, J=9,2 Hz, 1H), 6,97-7,08 (m, 2H), 6,81-6,95 (m, 2H), 4,32 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,91 (s, 6H), 3,33-3,40 (m, 1H), 2,70-2,98 (m, 4H), 1,91-2,13 (m, 2H), 1,66 (s, 3H), 1,65 (s, 3H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,78 phút, m/z $[M-H]^-$ 516
192		1H NMR (CD3OD) δ: 8,45-8,43 (2H, m), 8,02 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,04-7,02 (2H, m), 6,98-6,95 (1H, m), 4,63 (1H, s), 4,51 (1H, d, J = 11,0 Hz), 2,92-2,82 (4H, m), 2,05-1,97 (2H, m), 1,69 (3H, s), 1,68 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,74 phút, m/z $[M-H]^-$ 491,493
193		1H NMR (CD3OD) δ: 8,04 (d, J=8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,83 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,55-3,68 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,67 (d, J=6,6 Hz, 6H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 497,499
194		1H NMR (CD3OD) δ: 8,01-8,15 (m, 1H), 7,46-7,69 (m, 1H), 7,14 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,93-7,01 (m, 1H), 6,66-6,76 (m, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,47-3,61 (m, 1H), 2,72-2,88 (m, 2H), 2,07-2,25 (m, 6H), 1,76-1,94 (m, 4H), 1,39-1,52 (m, 6H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 488
195		1H NMR (CD3OD) δ: 7,96 (dd, J=6,8, 2,4 Hz, 1H), 7,50 (dt, J=8,7, 2,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,77-6,83 (m, 1H), 6,68-6,76 (m, 1H), 4,67 (dd, J=11,2, 3,1 Hz, 1H), 4,29-4,38 (m, 1H), 4,21-4,28 (m, 1H), 3,47-3,62 (m, 1H), 2,13-2,24 (m, 6H), 2,02-2,11 (m, 2H), 1,58 (d, J=11,0 Hz, 3H), 1,39-1,49 (m, 3H); LC/MS RT 1,60 phút, m/z $[M-H]^-$ 490

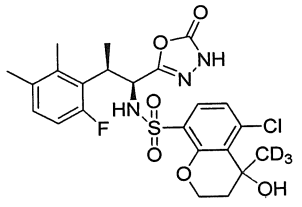
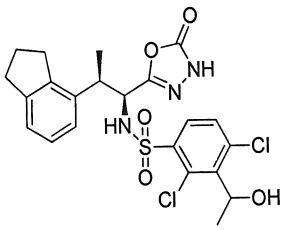
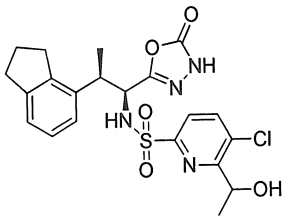
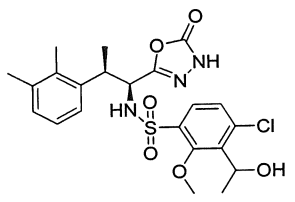
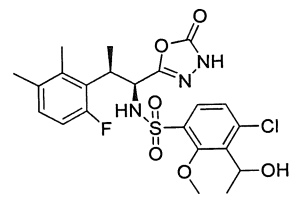
Bảng 18-40

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

196		1H NMR (CD3OD) δ: 8,25 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J=11,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,51-3,62 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,56 phút, m/z $[M-H]^-$ 523
197		1H NMR (CD3OD) δ: 8,02 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,74 (dd, J=8,1, 1,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,49-3,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,53 (s, 6H), 1,44 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,52 phút, m/z $[M-H]^-$ 505
198		1H NMR (CD3OD) δ: 8,41 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,52-3,64 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,68 (s, 6H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 539,541
199		1H NMR (CD3OD) δ: 8,25 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,95 (dd, J=7,9, 2,0 Hz, 1H), 7,61 (d, J=8,1 Hz, 1H), 6,93-7,02 (m, 1H), 6,66-6,75 (m, 1H), 4,75-4,85 (m, 1H), 3,52-3,62 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,88 (s, 6H), 1,40 (d, J=6,2 Hz, 3H); LC/MS RT 1,63 phút, m/z $[M-H]^-$ 553
200A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,71 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,40-4,46 (m, 1H), 4,26 (td, J=10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 527,529

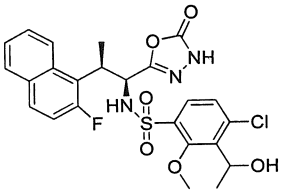
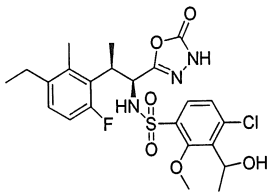
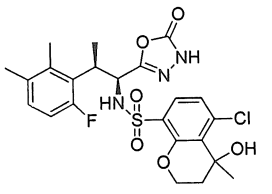
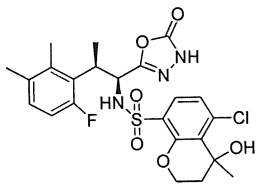
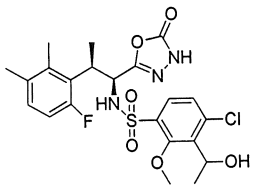
Bảng 18-41

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

200B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,59 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,41-4,48 (m, 1H), 4,32 (td, J=10,7, 2,7 Hz, 1H), 3,63-3,73 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z [M-H]$^-$ 527,529
201		1H NMR (CD3OD) δ: 7,90 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,98-7,05 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 5,67 (dd, J=6,8, 5,3 Hz, 1H), 4,34 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,39-3,48 (m, 1H), 2,75-2,95 (m, 4H), 1,92-2,05 (m, 2H), 1,57 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,44 (dd, J=6,6, 1,5 Hz, 3H); LC/MS RT 1,74 phút, m/z [M-H]$^-$ 510,512
202		1H NMR (CD3OD) δ: 7,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,00-7,04 (m, 2H), 6,93-6,98 (m 1H), 5,19-5,29 (m, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 3,33-3,42 (m, 1H), 2,70-3,01 (m, 4H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,38-1,52 (m, 6H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z [M-H]$^-$ 477,479
203		1H NMR (CD3OD) δ: 7,64-7,72 (m, 1H), 7,27 (dd, J=8,4, 1,5 Hz, 1H), 6,95-7,02 (m, 2H), 6,90-6,94 (m, 1H), 5,34-5,48 (m, 1H), 4,38 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,76 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,57-1,65 (m, 3H), 1,37 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68, 1,74 phút, m/z [M-H]$^-$ 494,496
204		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69 (dd, J=8,4, 7,0 Hz, 1H), 7,28 (dd, J=8,8, 2,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,5, 5,7 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,5 Hz, 1H), 5,30-5,52 (m, 1H), 4,70-4,77 (m, 1H), 4,01 (d, J=1,5 Hz, 3H), 3,61-3,74 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,57-1,64 (m, 3H), 1,41-1,48 (m, 3H); LC/MS RT 1,70, 1,75 phút, m/z [M-H]$^-$ 512,514

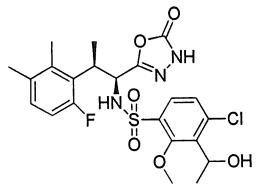
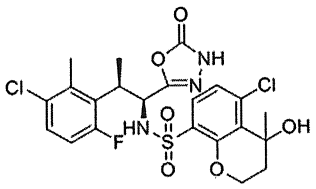
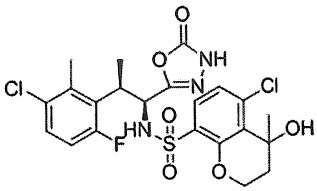
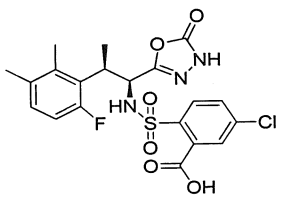
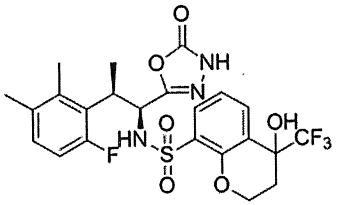
Bảng 18-42

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

205		1H NMR (CD3OD) δ: 8,09-8,21 (m, 1H), 7,74-7,92 (m, 2H), 7,68-7,73 (m, 1H), 7,39-7,64 (m, 2H), 7,24-7,30 (m, 1H), 7,15-7,23 (m, 1H), 5,30-5,55 (m, 1H), 4,16-4,35 (m, 1H), 4,03 (d, J=2,6 Hz, 3H), 3,80 (d, J=9,5 Hz, 1H), 1,55-1,67 (m, 3H), 1,27-1,41 (m, 3H); LC/MS RT 1,72 1,77 phút, m/z [M-H]- 534,536
206A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,40-5,48 (m, 1H), 4,72 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,64-3,75 (m, 1H), 2,51-2,60 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,62 (d, J=6,8 Hz, 3H), 1,46 (d, J=6,1 Hz, 3H), 1,06 (t, J=7,4 Hz, 3H); LC/MS RT 1,78 phút, m/z [M-H]- 526,528
207A		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,78 (1H, br s), 7,67 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,5, 8,3 Hz), 5,41 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,89 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,49-4,44 (1H, m), 4,32-4,25 (1H, m), 3,46 (1H, br s), 3,25 (1H, s), 2,36-2,29 (1H, m), 2,19 (3H, s), 2,18 (3H, s), 2,10-2,05 (1H, m), 1,79 (3H, s), 1,55-1,53 (3H, m); LC/MS RT 1,64 phút, m/z [M-H]- 524,526
207B		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,41 (1H, s), 7,64 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,00 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,2, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,5, 8,2 Hz), 5,40 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,85 (1H, t, J = 11,0 Hz), 4,45-4,44 (1H, m), 4,33-4,30 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,40 (1H, s), 2,32-2,30 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 2,14-2,12 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,57-1,55 (3H, m); LC/MS RT 1,71 phút, m/z [M-H]- 524,526
208A		1H NMR (cd3od) δ: 7,75 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,49 (q, J=6,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,66 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z [M-H]- 512,514

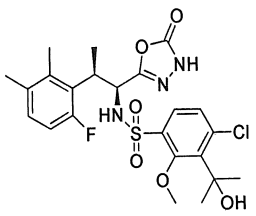
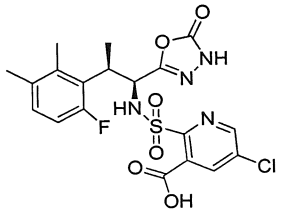
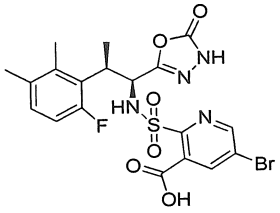
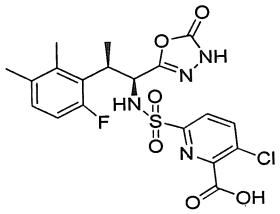
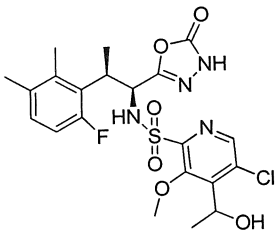
Bảng 18-43

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

208B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,38 (q, J=6,6 Hz, 1H), 4,73 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,60-3,74 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,58 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,44 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 512,514
209A		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,15 (1H, s), 7,66 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,6, 5,1 Hz), 6,99 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,8, 9,0 Hz), 5,52 (1H, d, J = 11,0 Hz), 4,87 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,47-4,44 (1H, m), 4,28-4,25 (1H, m), 3,48 (1H, s), 3,29 (1H, s), 2,37 (3H, s), 2,32-2,28 (1H, m), 2,09-2,06 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[M-H]^-$ 544,546
209B		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,68 (1H, br s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,19 (1H, dd, J = 8,8, 4,9 Hz), 7,01 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,78 (1H, dd, J = 10,8, 8,8 Hz), 5,47-5,42 (1H, m), 4,81 (1H, t, J = 10,9 Hz), 4,45-4,42 (1H, m), 4,32 (1H, t, J = 10,9 Hz), 3,53 (1H, br s), 3,40 (1H, br s), 2,35 (3H, s), 2,33-2,27 (1H, m), 2,15-2,10 (1H, m), 1,78 (3H, s), 1,59-1,58 (3H, m).; LC/MS RT 1,74 phút, m/z $[M-H]^-$ 544,546
210		LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 482,484
211A		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,04 (1H, s), 7,86 (1H, dd, J = 8,2, 1,5 Hz), 7,77 (1H, d, J = 8,2 Hz), 7,03 (1H, t, J = 8,2 Hz), 6,92 (1H, dd, J = 8,3, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,5, 8,3 Hz), 5,58 (1H, d, J = 10,2 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,2 Hz), 4,48-4,43 (2H, m), 3,60 (1H, s), 3,25 (1H, s), 2,40-2,33 (1H, m), 2,24-2,20 (1H, m), 2,20 (3H, s), 2,18 (3H, s), 1,53 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 544

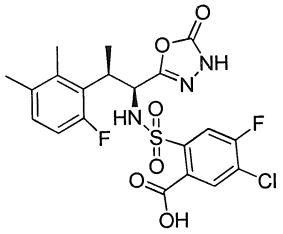
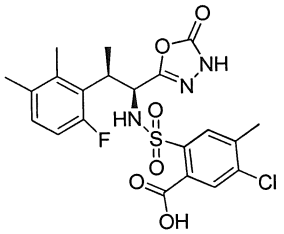
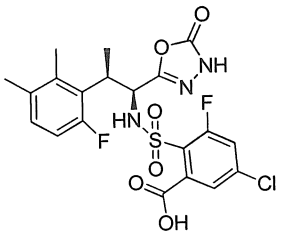
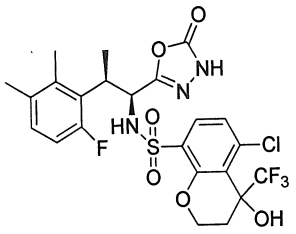
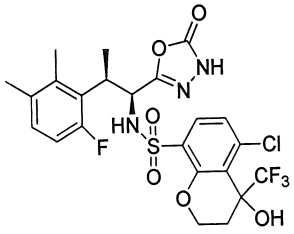
Bảng 18-44

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

212		1H NMR (CD3OD) δ: 7,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,31 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,94-7,06 (m, 1H), 6,67-6,76 (m, 1H), 4,73-4,80 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,67-3,77 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,83 (s, 3H), 1,78 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,84 phút, m/z $[M-H]^-$ 526,528
213		LC/MS RT 1,47 phút, m/z [M-H]- 483,485
214		LC/MS RT 1,49 phút, m/z $[M-H]^-$ 527,529
215		LC/MS RT 1,49 phút, m/z $[M-H]^-$ 483,485
216		1H NMR (CD3OD) δ: 8,19 (d, J=5,9 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 5,35-5,44 (m, 1H), 4,86-4,91 (m, 1H), 4,03-4,06 (m, 3H), 3,66-3,77 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,56-1,63 (m, 3H), 1,51 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,62 phút, m/z $[M-H]^-$ 513,515

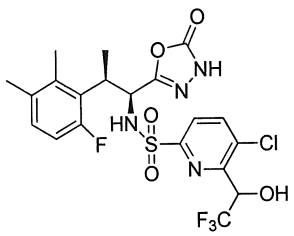
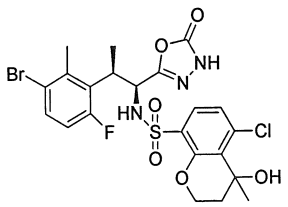
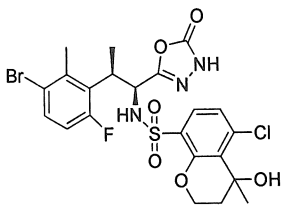
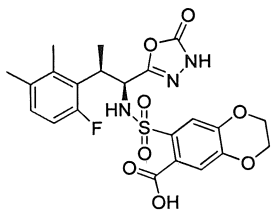
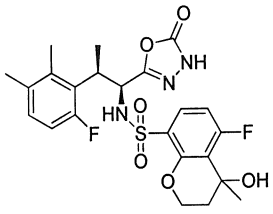
Bảng 18-45

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

217		LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 500,502
218		LC/MS RT 1,74 phút, m/z $[M-H]^-$ 496,498
219		LC/MS RT 1,59 phút, m/z $[M-H]^-$ 500,502
220A		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,07 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,94 (1H, dd, J = 8,3, 5,7 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,7, 8,3 Hz), 5,49 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,1 Hz), 4,74 (1H, s), 4,61-4,51 (1H, m), 4,39 (1H, t, J = 12,5 Hz), 3,49 (1H, s), 2,57-2,53 (1H, m), 2,36-2,34 (1H, m), 2,20-2,17 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,74 phút, m/z $[M-H]^-$ 578,580
220B		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,26 (1H, s), 7,79 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,06 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,96-6,93 (1H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 5,40 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,53-4,46 (3H, m), 3,41 (1H, s), 2,61-2,57 (1H, m), 2,37-2,34 (1H, m), 2,19-2,16 (6H, m), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,80 phút, m/z $[M-H]^-$ 578,580

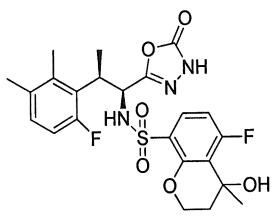
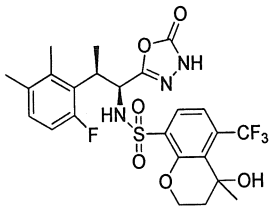
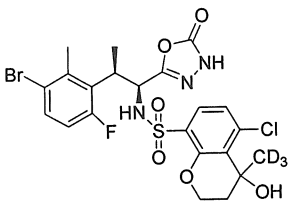
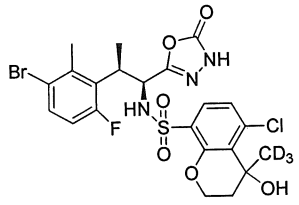
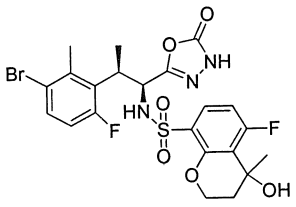
Bảng 18-46

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

221		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,51-8,51 (1H, m), 8,28-8,27 (1H, m), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,71-6,64 (1H, m), 6,05 (1H, br s), 5,60-5,55 (1H, m), 5,03-4,98 (1H, m), 3,54 (1H, s), 2,17 (6H, d, J = 3,7 Hz), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 537,539
222A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=9,0, 5,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,22-4,33 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,17-2,24 (m, 1H), 2,05-2,15 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z $[M-H]^-$ 588,590
222B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,60 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,9, 5,1 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=11,2, 8,9 Hz, 1H), 4,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,39-4,47 (m, 1H), 4,33 (td, J=10,8, 2,6 Hz, 1H), 3,65-3,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,22-2,31 (m, 1H), 2,05-2,12 (m, 1H), 1,75 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 588,590
223		LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 506
224A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (dd, J=8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,6, 5,9 Hz, 1H), 6,61-6,82 (m, 2H), 4,70 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,29-4,49 (m, 2H), 3,60-3,79 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,04-2,12 (m, 2H), 1,67 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,6 phút, m/z $[M-H]^-$ 508

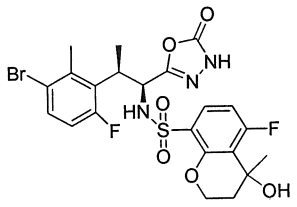
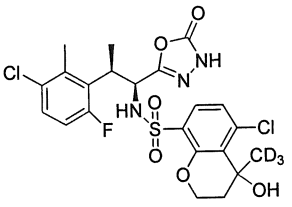
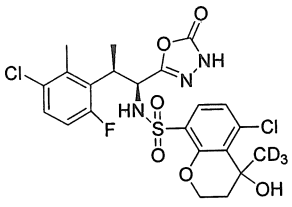
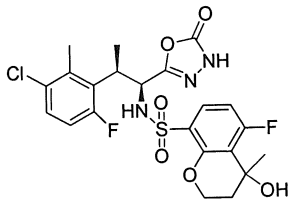
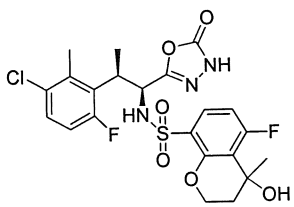
Bảng 18-47

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

224B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (dd, J=8,8, 5,9 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,68-6,75 (m, 2H), 4,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 2,03-2,12 (m, 2H), 1,66 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 508
225A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,79 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,79 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,64-4,69 (m, 1H), 4,42-4,49 (m, 1H), 3,61-3,76 (m, 1H), 2,25-2,41 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,62 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 558
226A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,61 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,6, 5,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, J=11,4, 8,6 Hz, 1H), 4,69 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,35-4,46 (m, 1H), 4,26 (td, J=10,9, 2,7 Hz, 1H), 3,66-3,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,70 phút, m/z $[M-H]^-$ 591,593
226B		LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 591,593
227A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (dd, J=8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=11,0, 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,0, 9,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,31-4,42 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04-2,15 (m, 2H), 1,67 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,52 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 572,574

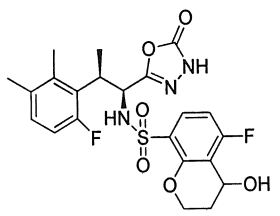
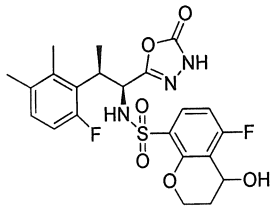
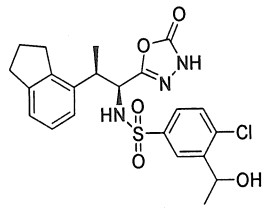
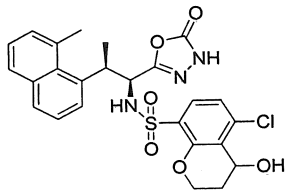
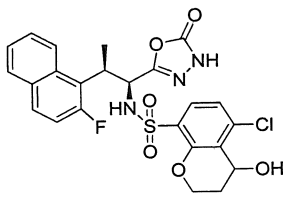
Bảng 18-48

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

227B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,71 (dd, J=8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=9,0, 5,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=11,4, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=10,6, 8,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,65-3,72 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,66 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 572,574
228A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,61 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,03 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=11,0, 8,8 Hz, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,41-4,47 (m, 1H), 4,26 (td, J=10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,65-3,72 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,52 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[M-H]^-$ 547,549
228B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,24 (dd, J=9,0, 4,9 Hz, 1H), 7,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,41-4,46 (m, 1H), 4,29-4,36 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,29 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,74 phút, m/z $[M-H]^-$ 547,549
229A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (dd, J=8,8, 5,9 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=10,8, 9,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,31-4,42 (m, 2H), 3,66-3,74 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,05-2,11 (m, 2H), 1,67 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,52 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 528,530
229B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,71 (dd, J=8,9, 5,9 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,9, 5,3 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=11,4, 8,8 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=10,6, 8,8 Hz, 1H), 4,73 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,38 (t, J=5,5 Hz, 2H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,04-2,16 (m, 2H), 1,66 (d, J=1,8 Hz, 3H), 1,50 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,69 phút, m/z $[M-H]^-$ 528,530

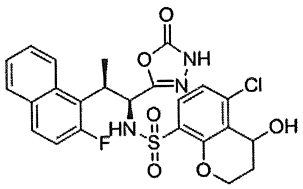
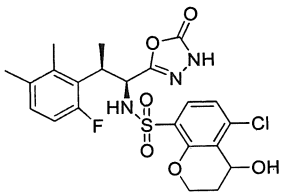
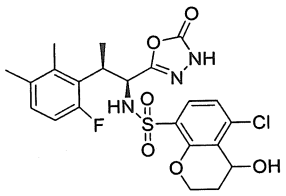
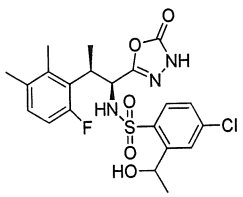
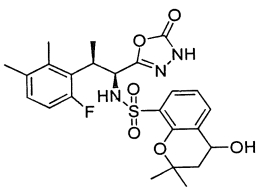
Bảng 18-49

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

230A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (dd, J=8,8, 6,2 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,66-6,77 (m, 2H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,84-4,90 (m, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,35 (ddd, J=13,1, 10,9, 2,4 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,95-2,12 (m, 2H), 1,49 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,57 phút, m/z [M-H]⁻ 494
230B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,77 (dd, J=8,8, 6,2 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,68-6,78 (m, 2H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,51-4,60 (m, 1H), 4,33 (td, J=11,5, 3,3 Hz, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,96-2,09 (m, 2H), 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z [M-H]⁻ 494
231		1H NMR (CD3OD) δ: 8,04-8,10 (m, 1H), 7,54-7,61 (m, 1H), 7,38-7,46 (m, 1H), 6,94-7,09 (m, 3H), 5,17 (q, J=6,5 Hz, 1H), 4,36 (dd, J=10,6, 5,1 Hz, 1H), 3,24-3,33 (m, 1H), 2,77-2,91 (m, 4H), 1,90-2,07 (m, 2H), 1,38-1,42 (m, 6H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z [M-H]⁻ 476,478
232		1H NMR (CD3OD) δ: 7,59-7,69 (m, 3H), 7,46 (dd, J=7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,30-7,38 (m, 1H), 7,22-7,29 (m, 2H), 7,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,85-4,90 (m, 1H), 4,63-4,72 (m, 1H), 4,50-4,59 (m, 1H), 4,39 (d, J=10,6 Hz, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 2,96 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 2H), 1,68 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z [M-H]⁻ 528,530
233		1H NMR (CD3OD) δ: 8,10 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,75-7,93 (m, 2H), 7,63-7,75 (m, 1H), 7,51-7,60 (m, 1H), 7,39-7,48 (m, 1H), 7,16-7,29 (m, 1H), 7,05 (t, J=9,0 Hz, 1H), 4,91-4,93 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 2H), 4,28-4,45 (m, 1H), 4,17-4,27 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 2H), 1,64 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,63, 1,68 phút, m/z [M-H]⁻ 532,534

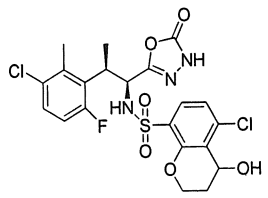
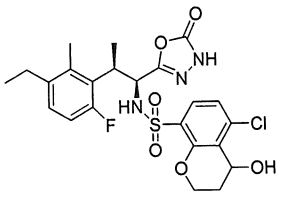
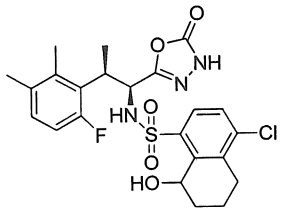
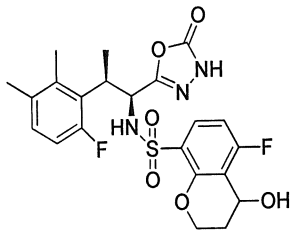
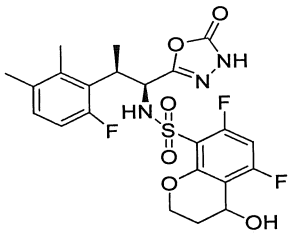
Bảng 18-50

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

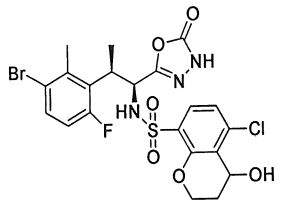
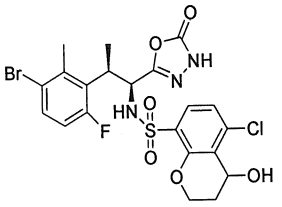
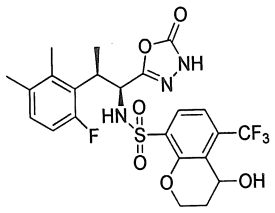
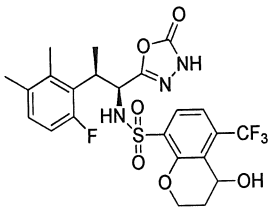
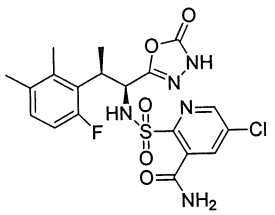
234A		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,99 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,72-7,68 (2H, m), 7,65 (1H, s), 7,56 (1H, t, J = 7,9 Hz), 7,43 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,18-7,12 (1H, m), 6,99 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,57 (1H, d, J = 10,6 Hz), 5,05-5,00 (1H, m), 4,93 (1H, s), 4,51-4,48 (1H, m), 4,40-4,33 (1H, m), 4,00 (1H, s), 2,47 (1H, s), 2,16-2,07 (2H, m), 1,69-1,68 (3H, m).; LC/MS RT 1,63 phút, m/z [M-H]- 532,534
235A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,66 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,1, 5,5 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,86-4,93 (m, 1H), 4,71 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,29-4,39 (m, 1H), 3,63-3,71 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,01-2,06 (m, 2H), 1,49 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z [M-H]- 510,512
235B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,53-4,60 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 1H), 3,58-3,75 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]- 510,512
236		1H NMR (CD3OD) δ: 7,71-7,88 (m, 2H), 7,31-7,42 (m, 1H), 6,93-7,04 (m, 1H), 6,65-6,77 (m, 1H), 5,53-5,80 (m, 1H), 4,72-4,89 (m, 1H), 3,54-3,66 (m, 1H), 2,20 (d, J=2,2 Hz, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,42-1,47 (m, 3H); LC/MS RT 1,70, 1,75 phút, m/z [M-H]- 482,484
237A		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,72-7,69 (1H, m), 7,61-7,59 (1H, m), 7,45 (1H, s), 6,99-6,90 (2H, m), 6,70-6,65 (1H, m), 5,34-5,32 (1H, m), 4,89-4,81 (2H, m), 3,49 (1H, br s), 2,35 (1H, s), 2,25 (1H, dd, J = 14,4, 6,0 Hz), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,97 (1H, dd, J = 14,4, 7,3 Hz), 1,55-1,54 (6H, m), 1,48 (3H, s).; LC/MS RT 1,66 phút, m/z [M-H]- 504,506

Bảng 18-51

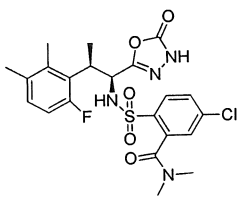
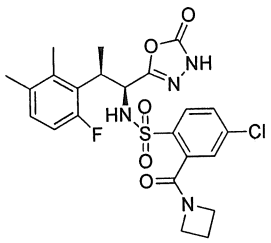
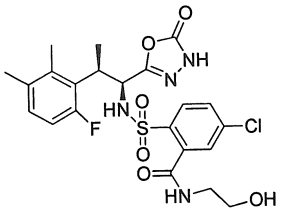
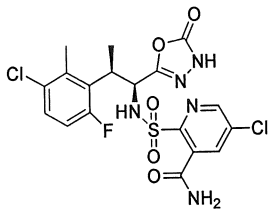
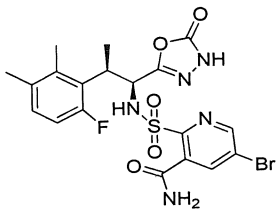
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý

238A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,67 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,08-7,17 (m, 1H), 7,04-7,07 (m, 1H), 6,86 (dd, J=11,1, 8,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J=11,5 Hz, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,53-4,61 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 1H), 3,64-3,77 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,00-2,12 (m, 2H), 1,51 (d, J=7,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 530,532
239A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,51-4,61 (m, 1H), 4,27-4,43 (m, 1H), 3,59-3,77 (m, 1H), 2,47-2,68 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 2,03-2,13 (m, 2H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H), 1,05 (t, J=7,5 Hz, 3H); LC/MS RT 1,7 phút, m/z $[M-H]^-$ 524,526
240		1H NMR (CD3OD) δ: 7,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,46 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,60 (t, J=3,1 Hz, 1H), 4,67 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,44-3,51 (m, 1H), 2,96-3,06 (m, 1H), 2,52-2,65 (m, 1H), 2,18 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,97-2,10 (m, 2H), 1,78-1,84 (m, 1H), 1,66-1,77 (m, 1H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,89 phút, m/z $[M-H]^-$ 508,510
241		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69-7,88 (m, 1H), 6,93-7,11 (m, 1H), 6,66-6,84 (m, 2H), 4,88-4,93 (m, 1H), 4,64-4,80 (m, 1H), 4,48-4,64 (m, 1H), 4,22-4,43 (m, 1H), 3,62-3,69 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,93-2,09 (2H, m), 1,44-1,52 (m, 3H); LC/MS RT 1,57, 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 494
242		1H NMR (CD3OD) δ: 6,94-7,02 (m, 1H), 6,67-6,78 (m, 1H), 6,53-6,65 (m, 1H), 4,79-4,87 (m, 1H), 4,48-4,71 (m, 2H), 4,25-4,42 (m, 1H), 3,57-3,82 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,11 (m, 2H), 1,50 (d, J=6,2 Hz, 3H); LC/MS RT 1,59, 1,62 phút, m/z $[M-H]^-$ 512

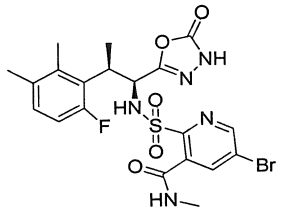
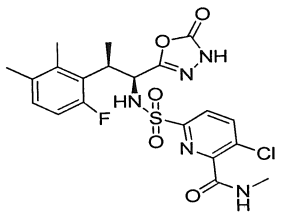
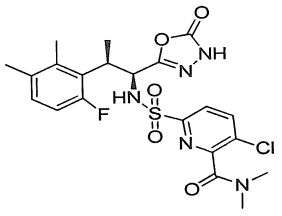
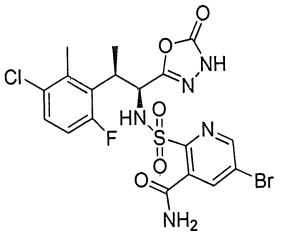
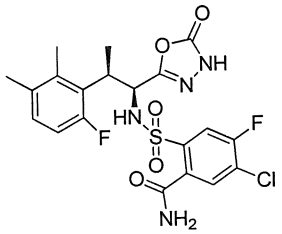
Bảng 18-52

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
243A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,67 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,42 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,06 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,80 (dd, J=11,0, 8,8 Hz, 1H), 4,90-4,95 (m, 1H), 4,69 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,54-4,59 (m, 1H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,63-3,78 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,03-2,19 (m, 2H), 1,51 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]- 574,576
243B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,70 (d, J=8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J=8,8, 5,1 Hz, 1H), 7,07 (d, J=8,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, J=11,2, 8,8 Hz, 1H), 4,92-4,95 (m, 1H), 4,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,53-4,58 (m, 1H), 4,28-4,37 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 1,95-2,13 (m, 2H), 1,49 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z [M-H]- 574,576
244A		1H NMR (CD3OD) δ: 7,85 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,30 (d, J=8,3 Hz, 1H), 6,96 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,69 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 5,00-5,04 (m, 1H), 4,74 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,59-4,68 (m, 1H), 4,49-4,56 (m, 1H), 3,64-3,72 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 2,00-2,13 (m, 2H), 1,51 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,7 phút, m/z [M-H]- 544
244B		1H NMR (CD3OD) δ: 7,89 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,33 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,97 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 5,04-5,07 (m, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,46-4,65 (m, 2H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,95-2,14 (m, 2H), 1,47 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,76 phút, m/z [M-H]- 544
245		1H NMR (CD3OD) δ: 8,51 (d, J=2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,3, 6,0 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,89-4,94 (m, 1H), 3,63-3,70 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,49 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,47 phút, m/z [M-H]- 482,484

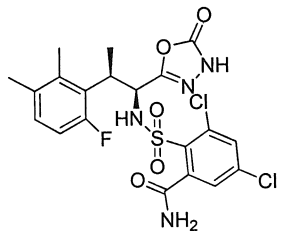
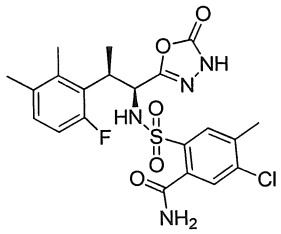
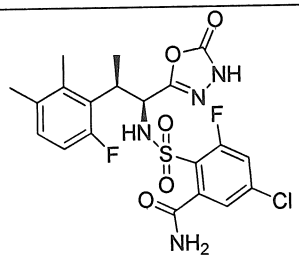
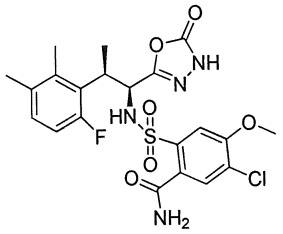
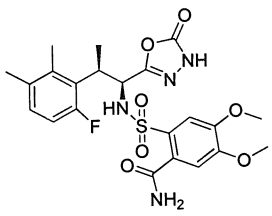
Bảng 18-53

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
246		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73-7,97 (m, 1H), 7,51-7,68 (m, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,99 (dd, J=8,4, 5,7 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,8, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,2 Hz, 1H), 3,54-3,66 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,44-1,54 (m, 3H); LC/MS RT 1,79 phút, m/z $[M-H]^-$ 509,511
247		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84 (d, J=8,1 Hz, 1H), 7,58 (dd, J=8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,96-7,01 (m, 1H), 6,71-6,75 (m, 1H), 4,74-4,85 (m, 1H), 3,93-4,32 (m, 4H), 3,53-3,67 (m, 1H), 2,32-2,46 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,43 (d, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,81 phút, m/z $[M-H]^-$ 521,523
248		1H NMR (CD3OD) δ: 7,52-7,89 (m, 3H), 6,94-7,03 (m, 1H), 6,66-6,78 (m, 1H), 4,79 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,43-3,88 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (d, J=7,7 Hz, 3H), ; LC/MS RT 1,61, 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 525,527
249		1H NMR (CD3OD) δ: 8,51 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=8,9, 5,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=11,2, 8,9 Hz, 1H), 4,92 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,61-3,74 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,51 phút, m/z $[M-H]^-$ 502,504
250		1H NMR (CD3OD) δ: 8,61 (d, J=1,8 Hz, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,92 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,56-3,83 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,48 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,49 phút, m/z $[M-H]^-$ 526,528

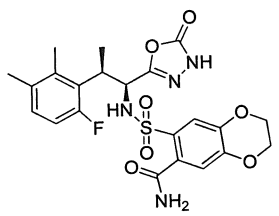
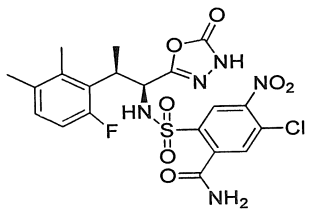
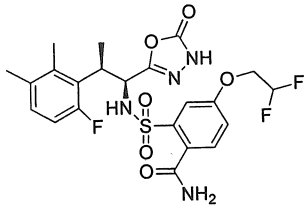
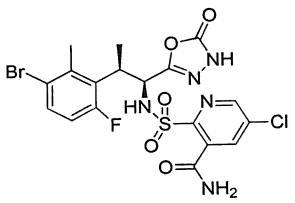
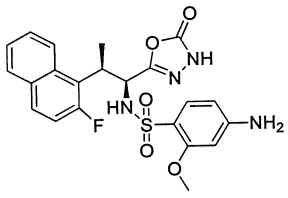
Bảng 18-54

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
251		1H NMR (CD3OD) δ: 8,60 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,16 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 3,55-3,75 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,26 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,56 phút, m/z [M-H]$^-$ 542,544
252		1H NMR (CD3OD) δ: 8,17 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,6, 5,7 Hz, 1H), 6,66-6,79 (m, 1H), 4,83-4,90 (m, 1H), 3,56-3,71 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,57 phút, m/z [M-H]$^-$ 496,498
253		1H NMR (CD3OD) δ: 8,16 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,96-7,18 (m, 1H), 6,73 (dd, J=11,7, 8,8 Hz, 1H), 4,92-4,98 (m, 1H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,12 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,56 phút, m/z [M-H]$^-$ 510,512
254		1H NMR (CD3OD) δ: 8,61 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,20 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,26 (dd, J=9,0, 4,9 Hz, 1H), 6,88 (dd, J=11,2, 9,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,61-3,76 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,53 phút, m/z [M-H]$^-$ 546,548
255		1H NMR (CD3OD) δ: 7,76-7,80 (m, 1H), 7,69-7,73 (m, 1H), 6,98 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,82 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,51-3,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,71 phút, m/z [M-H]$^-$ 499,501

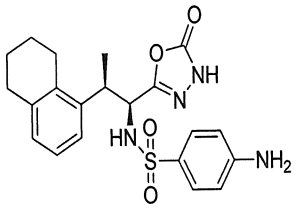
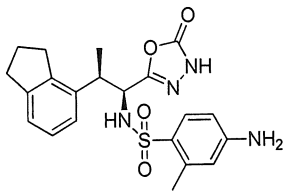
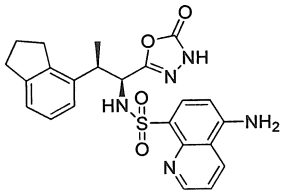
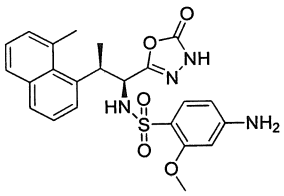
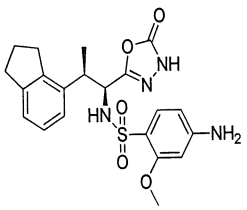
Bảng 18-55

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
256		1H NMR (CD3OD) δ: 7,66 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,41 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,70 (dd, J=11,5, 8,3 Hz, 1H), 4,92-5,00 (m, 1H), 3,67-3,79 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,55 phút, m/z [M-H]- 515,517
257		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,98 (dd, J=8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,68-6,77 (m, 1H), 4,79-4,85 (m, 1H), 3,52-3,65 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,7 phút, m/z [M-H]- 495,497
258		1H NMR (CD3OD) δ: 7,43 (dd, J=10,3, 2,2 Hz, 1H), 7,30 (d, J=1,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,3, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,3 Hz, 1H), 4,94 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,55 phút, m/z [M-H]- 499,501
259		1H NMR (CD3OD) δ: 7,66 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,98 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,9, 8,3 Hz, 1H), 4,80-4,85 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,52-3,60 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46-1,50 (m, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]- 511,513
260		1H NMR (CD3OD) δ: 7,35 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,97 (dd, J=8,5, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,47-3,56 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,48 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,55 phút, m/z [M-H]- 507

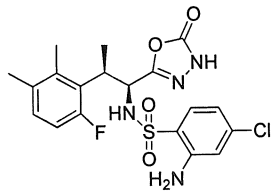
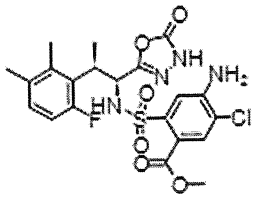
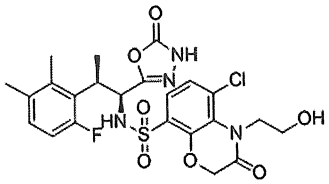
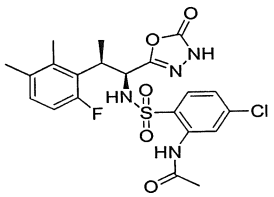
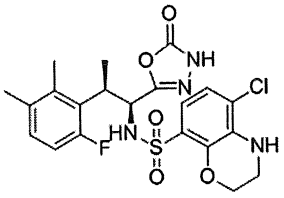
Bảng 18-56

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
261		1H NMR (CD3OD) δ: 7,26 (s, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=12,1, 8,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,29-4,32 (m, 4H), 3,44-3,60 (m, 1H), 2,19 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 505
262		1H NMR (CD3OD) δ: 8,36 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 6,98 (dd, J=8,3, 5,9 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=11,9, 8,3 Hz, 1H), 4,82-4,86 (m, 1H), 3,55-3,65 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 526,528
263		1H NMR (CD3OD) δ: 7,60 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J=2,6 Hz, 1H), 7,21 (dd, J=8,6, 2,7 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 6,20 (tt, J=55,0, 3,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 4,31 (tdd, J=13,6, 3,7, 2,6 Hz, 2H), 3,51-3,58 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,67 phút, m/z $[M-H]^-$ 527
264		1H NMR (CD3OD) δ: 8,51 (d, J=2,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,45 (dd, J=8,8, 5,5 Hz, 1H), 6,77-6,91 (m, 1H), 4,89-4,95 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 1,50 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,54 phút, m/z $[M-H]^-$ 546,548
265		1H NMR (CD3OD) δ: 8,10 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,81 (d, J=8,6 Hz, 1H), 7,75-7,79 (m, 1H), 7,54 (t, J=7,7 Hz, 1H), 7,39-7,45 (m, 2H), 7,20 (dd, J=11,7, 9,2 Hz, 1H), 6,11-6,24 (m, 2H), 4,73 (d, J=11,4 Hz, 1H), 4,12-4,30 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 1,62 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,56 phút, m/z $[M-H]^-$ 471

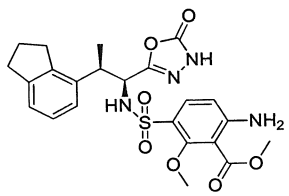
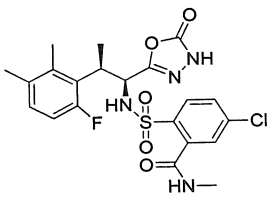
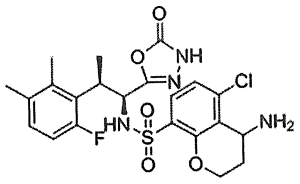
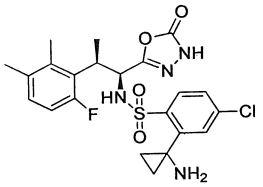
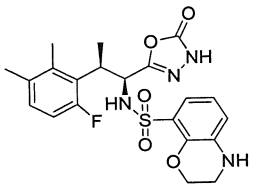
Bảng 18-57

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
266		1H NMR (CD3OD) δ: 7,37-7,45 (m, 2H), 6,94-7,08 (m, 2H), 6,85 (d, J=6,6 Hz, 1H), 6,51-6,62 (m, 2H), 4,24 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,36-3,48 (m, 1H), 2,59-2,75 (m, 4H), 1,59-1,85 (m, 4H), 1,29-1,44 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,61 phút, m/z [M-H]$^-$ 427
267		1H NMR (CD3OD) δ: 7,52 (d, J=9,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 2H), 6,87-6,96 (m, 1H), 6,35-6,48 (m, 2H), 4,17 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,20-3,35 (m, 1H), 2,75-2,84 (m, 4H), 2,42 (s, 3H), 1,85-2,09 (m, 2H), 1,38 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,58 phút, m/z [M-H]$^-$ 427
268		1H NMR (CD3OD) δ: 8,82-8,91 (m, 1H), 8,48 (d, J=8,4 Hz, 1H), 8,00 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,36-7,45 (m, 1H), 6,83-7,06 (m, 3H), 6,68 (d, J=8,4 Hz, 1H), 4,31 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 2,72-2,82 (m, 4H), 1,81-2,10 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,57 phút, m/z [M-H]$^-$ 464
269		1H NMR (CD3OD) δ: 7,64 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,60 (dd, J=7,6, 1,9 Hz, 1H), 7,43-7,47 (m, 1H), 7,38 (d, J=8,5 Hz, 1H), 7,34 (t, J=7,8 Hz, 1H), 7,21-7,27 (m, 2H), 6,12-6,16 (m, 2H), 4,59-4,66 (m, 1H), 4,26 (d, J=10,9 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,66 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,58 phút, m/z [M-H]$^-$ 467
270		1H NMR (CD3OD) 7,38 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,98-7,07 (m, 2H), 6,91-6,95 (m, 1H), 6,20 (d, J=1,8 Hz, 1H), 6,16 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1H), 4,57-4,63 (m, 1H), 4,21 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,83 (s, 3H), 2,73-2,91 (m, 4H), 1,89-2,04 (m, 2H), 1,43 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,55 phút, m/z [M-H]$^-$ 443

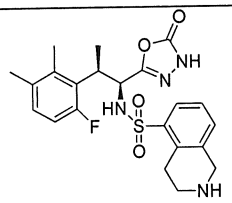
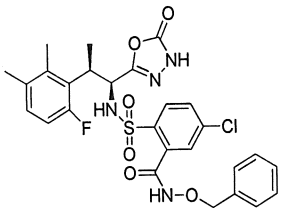
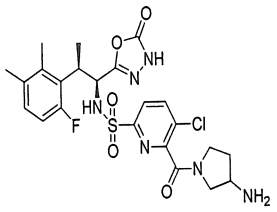
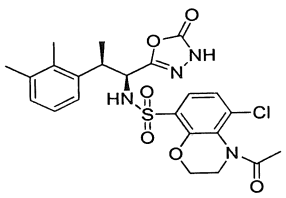
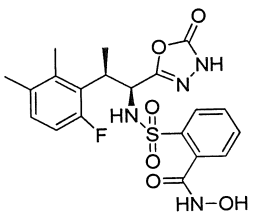
Bảng 18-58

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
271		LC/MS RT 1,75 phút, m/z $[M-H]^-$ 453,455
272		LC/MS RT 1,8 phút, m/z $[M-H]^-$ 511,513
273		1H NMR (CD3OD) δ: 7,46 (1H, d, J = 8,6 Hz), 7,21 (1H, d, J = 8,6 Hz), 6,98-6,95 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 11,9, 8,2 Hz), 4,79-4,66 (3H, m), 4,41-4,34 (1H, m), 4,24-4,18 (1H, m), 3,75-3,62 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 6,6 Hz); LC/MS RT 1,61 phút, m/z $[M-H]^-$ 553,555
274		1H NMR (CD3OD) δ: 7,53 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,96-7,04 (m, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 6,55-6,60 (m, 1H), 4,66 (d, J=11,4 Hz, 1H), 3,50-3,66 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,92 phút, m/z $[M-H]^-$ 495,497
275		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,63 (1H, s), 7,10 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,94-6,88 (2H, m), 6,69 (1H, dd, J = 11,5, 8,6 Hz), 5,38 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,41-4,40 (4H, m), 3,53-3,52 (2H, m), 2,18-2,17 (6H, m), 1,57-1,54 (3H, m).; LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 495,497

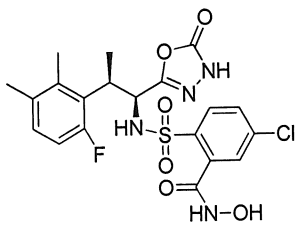
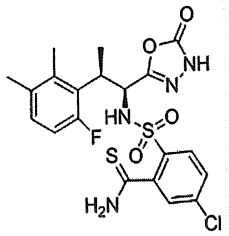
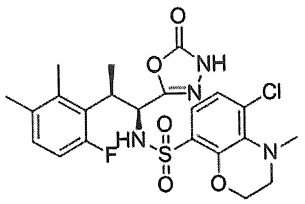
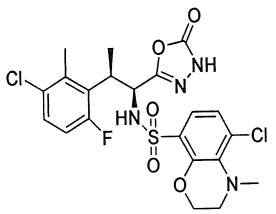
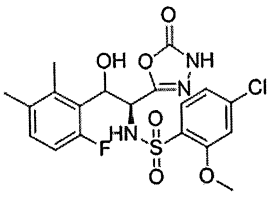
Bảng 18-59

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
276		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,07 (1H, br s), 7,64 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,07-7,06 (2H, m), 6,95-6,93 (1H, m), 6,38 (1H, d, J = 8,8 Hz), 5,68 (2H, s), 5,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,37 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,88 (3H, s), 3,28-3,21 (1H, m), 2,88-2,83 (4H, m), 2,04-1,99 (2H, m), 1,49 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,67 phút, m/z [M-H]$^-$ 501
277		1H NMR (CD3OD) δ: 7,83 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,58-7,60 (m, 1H), 7,55-7,57 (m, 1H), 6,94-7,02 (m, 1H), 6,67-6,77 (m, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 3,57-3,76 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,74 phút, m/z [M-H]$^-$ 495,497
278		LC/MS RT 1,34 phút, m/z [M-H]$^-$ 509,511
279		LC/MS RT 1,4 phút, m/z [M-H]$^-$ 493,495
280		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,12 (1H, br s), 7,15-7,13 (1H, m), 6,93-6,90 (1H, m), 6,75-6,64 (3H, m), 5,51 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,87 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,37-4,35 (2H, m), 3,93 (1H, br s), 3,43-3,40 (3H, m), 2,19 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,54 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,6 phút, m/z [M-H]$^-$ 461

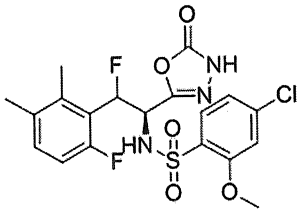
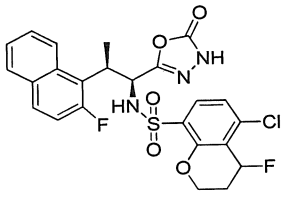
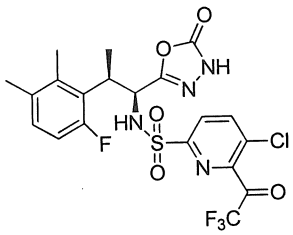
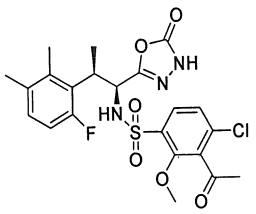
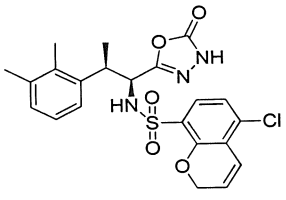
Bảng 18-60

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
281		1H NMR (CD3OD) δ: 7,90 (d, J=1,0 Hz, 1H), 7,35-7,49 (m, 2H), 6,97 (t, J=1,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, J=1,0 Hz, 1H), 4,70 (br d, J=11,4 Hz, 1H), 4,28-4,52 (m, 2H), 3,38-3,83 (m, 5H), 2,17 (s, 5H), 1,49 (d, J=1,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,29 phút, m/z $[M-H]^-$ 459
282		LC/MS RT 1,94 phút, m/z $[M-H]^-$ 587,589
283		1H NMR (CD3OD) δ: 7,94-7,99 (m, 1H), 7,84-7,91 (m, 1H), 6,81-6,93 (m, 1H), 6,61 (dd, J=11,5, 8,6 Hz, 1H), 4,75 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,37-3,89 (m, 5H), 2,88-3,03 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,75-1,85 (m, 1H), 1,36-1,53 (m, 4H); LC/MS RT 1,25 phút, m/z $[M-H]^-$ 551,553
284		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,08 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,02-6,97 (3H, m), 6,88 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,42 (1H, d, J = 10,8 Hz), 4,56 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,47-4,36 (3H, m), 3,55-3,44 (3H, m), 2,24 (3H, s), 2,22 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,88 phút, m/z $[M-H]^-$ 519,521
285		1H NMR (CD3OD) δ: 7,84-7,95 (m, 1H), 7,50-7,66 (m, 3H), 6,97 (dd, J=8,4, 5,9 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,50-3,63 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,44 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,48 phút, m/z [$[M-H]^-$ 463

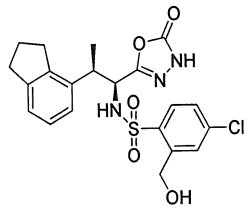
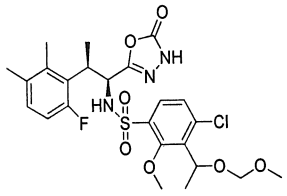
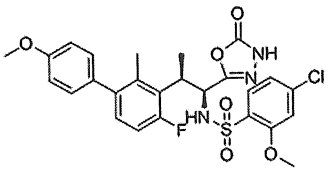
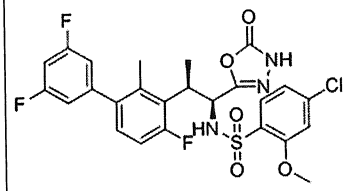
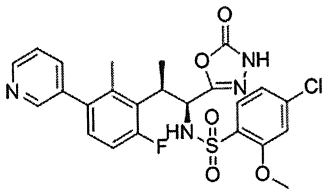
Bảng 18-61

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
286		1H NMR (CD3OD) δ: 7,87 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,2, 5,7 Hz, 1H), 6,72 (dd, J=11,9, 8,2 Hz, 1H), 4,80 (d, J=11,0 Hz, 1H), 3,53-3,63 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,45 (d, J=7,0 Hz, 3H) ; LC/MS RT 1,59 phút, m/z $[M-H]^-$ 497,499
287		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,70 (1H, s), 8,51-8,48 (1H, m), 7,87-7,84 (2H, m), 7,44 (1H, dd, J = 8,6, 2,1 Hz), 7,39 (1H, d, J = 2,1 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,71-6,65 (2H, m), 4,87 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,53-3,48 (1H, m), 2,18-2,17 (6H, m), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,72 phút, m/z $[M-H]^-$ 497,499
288		LC/MS RT 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 509,511
289		LC/MS RT 1,8 phút, m/z $[M-H]^-$ 529,531
290		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,16-7,15 (1H, m), 7,06-7,01 (2H, m), 6,71 (1H, dd, J = 10,6, 8,4 Hz), 5,38 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,68 (1H, d, J = 9,5 Hz), 3,96 (3H, s), 3,33 (1H, s), 2,25 (3H, s), 2,16 (3H, s); LC/MS RT 1,53 phút, m/z $[M-H]^-$ 470,472

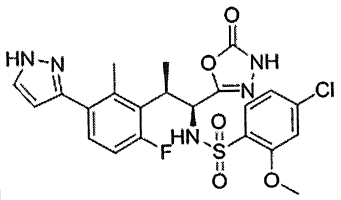
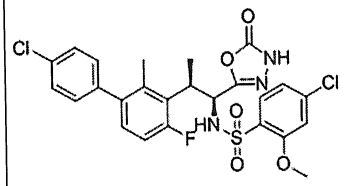
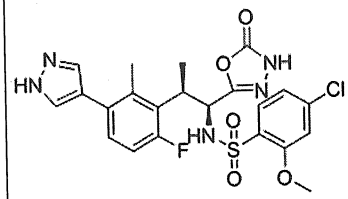
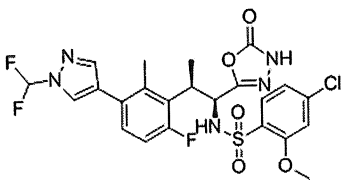
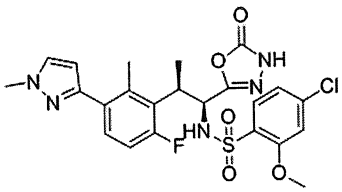
Bảng 18-62

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
291		LC/MS RT 1,75, 1,76 phút, m/z $[M-H]^-$ 472,474
292		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,98 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,94 (1H, s), 7,86-7,84 (1H, m), 7,78 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,72-7,70 (1H, m), 7,55 (1H, t, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, t, J = 7,3 Hz), 7,17-7,12 (1H, m), 7,08 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,79-5,67 (1H, m), 5,62 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,94 (1H, t, J = 10,4 Hz), 4,60-4,56 (1H, m), 4,23-4,20 (1H, m), 3,99 (1H, s), 3,67-3,51 (1H, m), 2,38-2,35 (1H, m), 1,69 (3H, d, J = 5,9 Hz).; LC/MS RT 1,8 phút, m/z $[M-H]^-$ 534,536
293		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,56-8,54 (1H, m), 8,37-8,35 (1H, m), 8,10 (1H, s), 6,97-6,90 (1H, m), 6,71-6,64 (1H, m), 5,82 (1H, br s), 5,03-4,97 (1H, m), 3,54-3,52 (1H, m), 2,19-2,17 (6H, m), 1,53-1,44 (3H, m).; LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 535,537
294		LC/MS RT 1,83 phút, m/z $[M-H]^-$ 510,512
295		1H NMR (CD3OD) δ: 7,48 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,91-7,03 (m, 4H), 6,70 (dt, J=10,3, 2,0 Hz, 1H), 6,01 (dt, J=10,3, 3,7 Hz, 1H), 4,98-5,04 (m, 2H), 4,33 (d, J=10,6 Hz, 1H), 3,60-3,68 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,42 (d, J=6,6 Hz, 3H); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 474,476

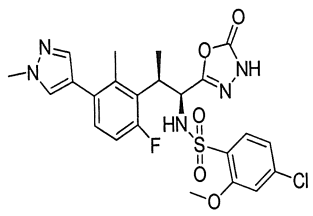
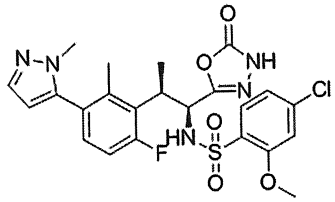
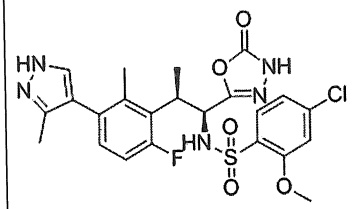
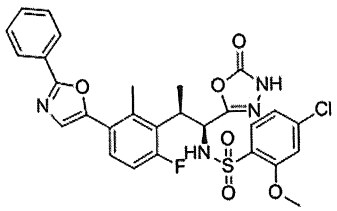
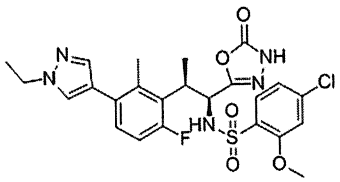
Bảng 18-63

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
296		LC/MS RT 1,73 phút, m/z $[M-H]^-$ 462,464
297		1H NMR (CD3OD) δ: 7,69-7,80 (m, 1H), 7,30-7,40 (m, 1H), 6,93-7,06 (m, 1H), 6,69-6,82 (m, 1H), 5,38-5,49 (m, 1H), 4,77 (d, J=11,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,50 (d, J=11,7 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,68-3,75 (m, 1H), 2,86 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,64 (d, J=6,6 Hz, 3H), 1,48 (d, J=7,1 Hz, 3H); LC/MS RT 1,92 phút, m/z $[M-H]^-$ 556,558
298		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,06-6,88 (7H, m), 6,82 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 5,40 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,83 (3H, s), 3,42 (1H, br s), 2,16 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,93 phút, m/z $[M-H]^-$ 560,562
299		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,89 (1H, br s), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,04-6,98 (2H, m), 6,93 (1H, s), 6,88-6,75 (2H, m), 6,68-6,66 (2H, m), 5,44 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,7 Hz), 3,96 (3H, s), 3,41 (1H, br s), 2,16 (3H, s), 1,59-1,57 (3H, m).; LC/MS RT 1,96 phút, m/z $[M-H]^-$ 566,568
300		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,57-8,55 (1H, m), 8,45-8,43 (1H, m), 7,82 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,64-7,61 (1H, m), 7,44-7,41 (1H, m), 7,05-7,00 (2H, m), 6,94-6,88 (2H, m), 5,60-5,57 (1H, m), 4,82 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,92 (1H, s), 3,46 (1H, s), 2,15 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,4 phút, m/z $[M-H]^-$ 531,533

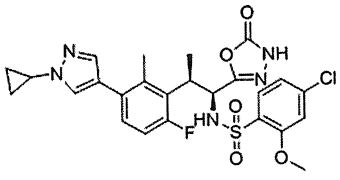
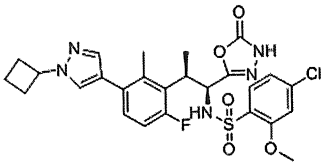
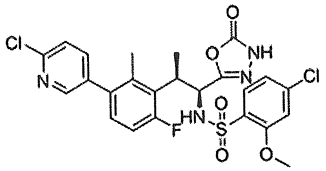
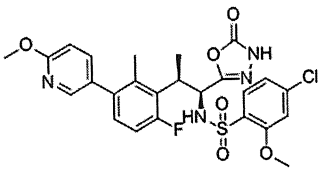
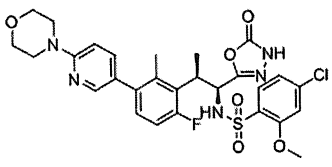
Bảng 18-64

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
301		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,59 (1H, s), 7,19-7,16 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,8 Hz), 6,92 (1H, s), 6,87-6,82 (1H, m), 6,28 (1H, s), 5,85 (1H, br s), 4,84 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,90 (3H, s), 3,45 (1H, br s), 2,24 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz); LC/MS RT 1,56 phút, m/z $[M-H]^-$ 520,522
302		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,91 (1H, br s), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (2H, d, J = 8,4 Hz), 7,07-6,97 (4H, m), 6,86-6,81 (1H, m), 6,84 (1H, t, J = 9,9 Hz), 5,44 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,96 (3H, s), 3,41 (1H, br s), 2,14 (3H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 2,05 phút, m/z $[M-H]^-$ 564,566
303		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52-7,51 (2H, m), 7,09-6,99 (4H, m), 6,93-6,93 (1H, m), 6,85-6,80 (1H, m), 5,49-5,46 (1H, m), 4,88-4,83 (1H, m), 3,96 (3H, s), 3,43 (1H, br s), 2,27 (3H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,54 phút, m/z $[M-H]^-$ 520,522
304		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,06 (1H, br s), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,73 (1H, s), 7,59 (1H, s), 7,57-7,54 (1H, m), 7,41-7,36 (1H, m), 7,03-7,00 (1H, m), 6,93-6,92 (1H, m), 6,84 (1H, dd, J = 11,0, 8,4 Hz), 5,45 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,96 (3H, s), 3,44 (1H, br s), 2,27 (3H, s), 1,58 (3H, d, J = 9,5 Hz).; LC/MS RT 1,75 phút, m/z $[M-H]^-$ 570,572
305		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,81 (1H, br s), 7,80 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,36 (1H, s), 7,23-7,20 (1H, m), 7,01 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,93 (1H, s), 6,82 (1H, t, J = 9,7 Hz), 6,19 (1H, s), 5,50 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,95 (3H, s), 3,90 (3H, s), 3,45 (1H, br s), 2,30 (3H, s), 1,56 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 534,536

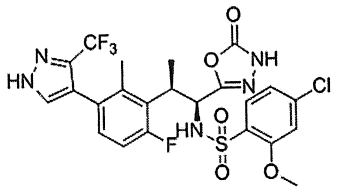
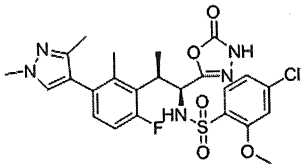
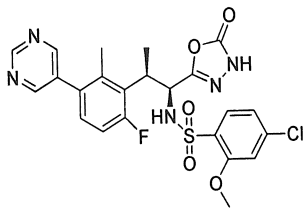
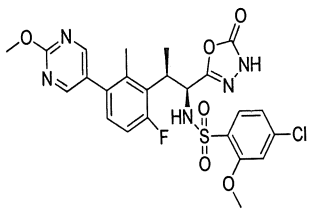
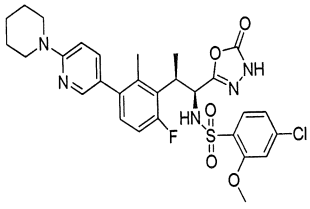
Bảng 18-65

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
306		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,48 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,06-6,99 (2H, m), 6,92-6,92 (1H, m), 6,80 (1H, dd, J = 11,2, 8,6 Hz), 5,56 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,84 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,91 (3H, s), 3,44 (1H, s), 2,27 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,62 phút, m/z $[M-H]^-$ 534,536
307		LC/MS RT 1,65 phút, m/z $[M-H]^-$ 534,536
308		LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 534,536
309		LC/MS RT 1,94 phút, m/z $[M-H]^-$ 597,599
310		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,50 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,40 (1H, s), 7,32 (1H, s), 7,05 (1H, dd, J = 8,5, 5,9 Hz), 7,01 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 6,92 (1H, d, J = 1,8 Hz), 6,80 (1H, dd, J = 11,2, 8,5 Hz), 5,56 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,8 Hz), 4,18 (2H, q, J = 7,3 Hz), 3,94 (3H, s), 3,44 (1H, br s), 2,28 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz), 1,50 (3H, t, J = 7,3 Hz).; LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[M-H]^-$ 548,550

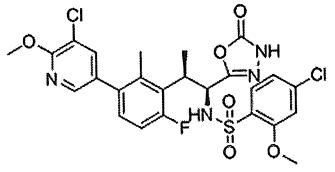
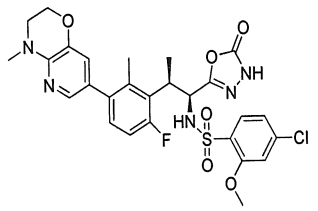
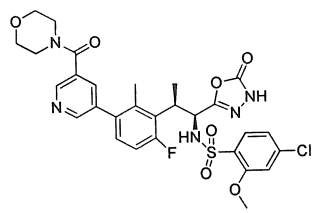
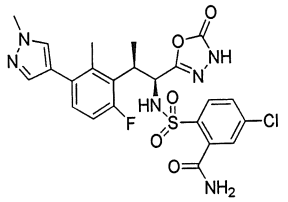
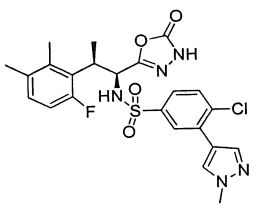
Bảng 18-66

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
311		LC/MS RT 1,71 phút, m/z $[M-H]^-$ 560,562
312		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,42 (1H, s), 7,36 (1H, s), 7,06-6,99 (2H, m), 6,92 (1H, s), 6,82-6,77 (1H, m), 5,53 (1H, d, J = 10,7 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,7 Hz), 4,75 (1H, t, J = 8,4 Hz), 3,94 (3H, s), 3,44 (1H, br s), 2,55-2,46 (4H, m), 2,28 (3H, s), 1,89-1,82 (2H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,8 phút, m/z $[M-H]^-$ 574,576
313		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,20 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,47-7,44 (1H, m), 7,35 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05-7,02 (1H, m), 7,01-6,99 (1H, m), 6,94 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,92-6,87 (1H, m), 5,43 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,86 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,96 (3H, s), 3,42 (1H, br s), 2,16 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 565,567
314		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,94 (1H, br s), 7,91 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,39-7,36 (1H, m), 7,01-6,97 (2H, m), 6,93 (1H, d, J = 1,0 Hz), 6,85 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,60 (1H, d, J = 10,4 Hz), 4,84 (1H, t, J = 10,4 Hz), 3,94 (3H, s), 3,93 (3H, s), 3,44 (1H, br s), 2,16 (3H, s), 1,58 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,82 phút, m/z $[M-H]^-$ 561,563
315		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,95 (1H, d, J = 2,0 Hz), 7,79 (1H, d, J = 8,5 Hz), 7,32 (1H, dd, J = 8,5, 2,4 Hz), 7,00-6,95 (2H, m), 6,92 (1H, d, J = 2,0 Hz), 6,83 (1H, dd, J = 11,2, 8,7 Hz), 6,65 (1H, d, J = 8,7 Hz), 5,61 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,84 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,93 (3H, s), 3,84-3,80 (4H, m), 3,51-3,44 (5H, m), 2,17 (3H, s), 1,57 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,48 phút, m/z $[M-H]^-$ 616,618

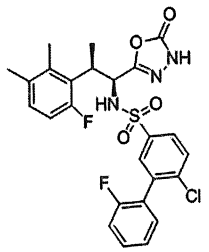
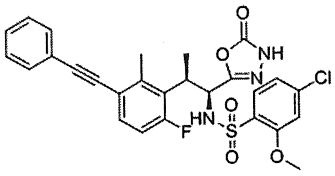
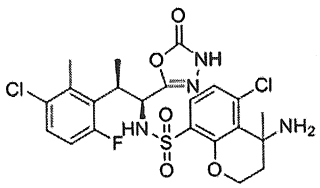
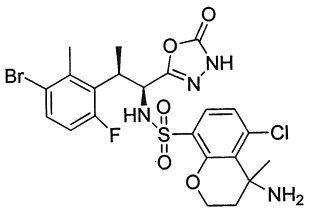
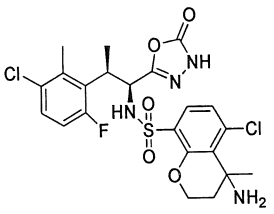
Bảng 18-67

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
316		1H NMR (CD3OD) δ: 8,53 (1H, s), 7,74 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,61 (1H, s), 7,12-7,09 (1H, m), 7,05-6,98 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 4,70-4,60 (2H, m), 3,94 (3H, s), 2,08 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,68 phút, m/z $[M-H]^-$ 588,590
317		1H NMR (CD3OD) δ: 8,27 (1H, br s), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,34 (1H, s), 7,12 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,04 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,84 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 4,68 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,94 (3H, s), 3,82 (3H, s), 3,67-3,62 (1H, m), 2,13 (3H, s), 1,88 (3H, s), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,63 phút, m/z $[M-H]^-$ 548,550
318		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,20 (1H, s), 8,60 (2H, s), 8,02 (1H, br s), 7,82 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,05-7,03 (2H, m), 6,97-6,92 (2H, m), 5,53 (1H, d, J = 11,1 Hz), 4,87 (1H, t, J = 11,1 Hz), 3,96 (3H, s), 3,45 (1H, br s), 2,20 (3H, s), 1,61 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,55 phút, m/z $[M-H]^-$ 532,534
319		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,34 (2H, s), 7,81 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,03-6,88 (4H, m), 5,57 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,04 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,44 (1H, br s), 2,18 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,66 phút, m/z $[M-H]^-$ 562,564
320		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,12 (1H, br s), 7,99 (1H, s), 7,80 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,35 (1H, d, J = 8,8 Hz), 7,03-6,93 (3H, m), 6,87-6,81 (1H, m), 6,72 (1H, d, J = 8,4 Hz), 5,52 (1H, d, J = 10,6 Hz), 4,79 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,94 (3H, s), 3,57-3,55 (4H, m), 3,45 (1H, br s), 2,17 (3H, s), 1,69-1,66 (6H, m), 1,59 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,49 phút, m/z $[M-H]^-$ 614,616

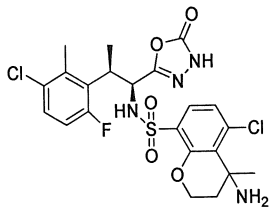
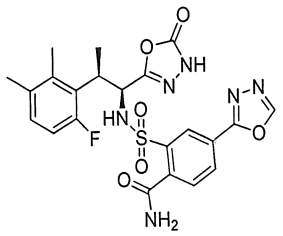
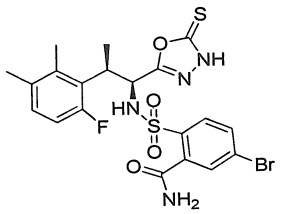
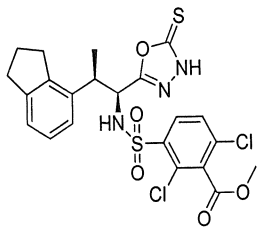
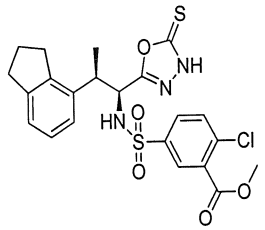
Bảng 18-68

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
321		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,19-8,08 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,37-7,27 (1H, m), 7,02 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,95-6,92 (2H, m), 6,88-6,83 (1H, m), 5,50 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,83 (1H, t, J = 11,0 Hz), 3,95-3,94 (3H, m), 3,77 (3H, s), 3,42 (1H, br s), 2,04-2,03 (3H, m), 1,58 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,96 phút, m/z [M-H]- 595,597
322		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,08-8,05 (2H, m), 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,53 (1H, s), 7,02-6,93 (2H, m), 6,85-6,81 (2H, m), 5,55 (1H, d, J = 10,9 Hz), 4,80 (1H, t, J = 10,9 Hz), 4,28-4,25 (2H, m), 3,94 (3H, s), 3,51 (2H, s), 3,44 (1H, br s), 3,14 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,59 (3H, d, J = 6,2 Hz).; LC/MS RT 1,44 phút, m/z [M-H]- 602,604
323		1H NMR (CD3OD) δ: 8,60 (1H, s), 8,45 (1H, s), 7,76 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,68 (1H, s), 7,14-7,10 (2H, m), 7,05 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 6,97 (1H, dd, J = 11,2, 8,4 Hz), 4,70 (1H, d, J = 11,2 Hz), 3,94 (3H, s), 3,77-3,74 (4H, m), 3,69-3,63 (4H, m), 3,48-3,46 (1H, m), 2,20 (3H, s), 1,55 (3H, d, J = 7,0 Hz); LC/MS RT 1,52 phút, m/z [M-H]- 644,646
324		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,96 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,55-7,51 (2H, m), 7,40 (1H, s), 7,28 (1H, s), 7,04 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,84-6,79 (2H, m), 6,05-6,03 (1H, m), 5,98-5,96 (1H, m), 4,95-4,90 (1H, m), 3,92 (3H, s), 3,50 (1H, br s), 2,28 (3H, s), 1,49 (3H, d, J = 7,3 Hz); LC/MS RT 1,46 phút, m/z [M-H]- 547,549
325		1H-NMR (CDCl3) δ: 9,65 (1H, br s), 7,81-7,79 (2H, m), 7,74 (1H, s), 7,60-7,59 (1H, m), 7,50-7,48 (1H, m), 6,95-6,91 (1H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 6,20 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,90 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,92 (3H, s), 3,47 (1H, br s), 2,15 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,69 phút, m/z [M-H]- 518,520

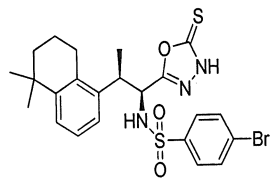
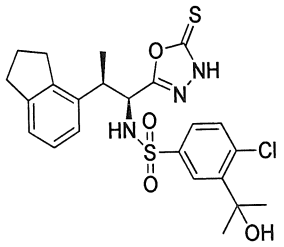
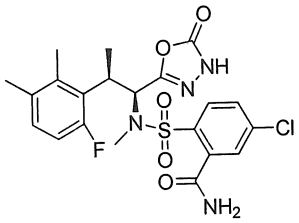
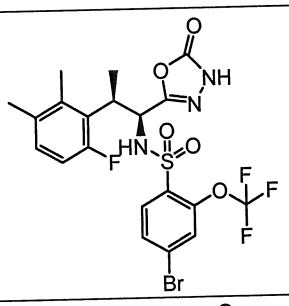
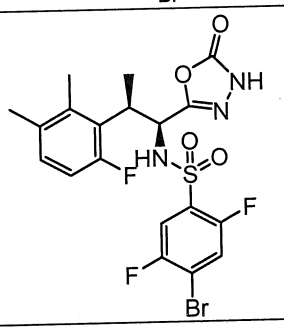
Bảng 18-69

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
326		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,81-7,79 (2H, m), 7,76 (1H, dd, J = 8,5, 2,2 Hz), 7,58 (1H, d, J = 8,3 Hz), 7,46-7,42 (1H, m), 7,31-7,28 (2H, m), 7,17 (1H, t, J = 8,8 Hz), 6,97-6,93 (1H, m), 6,71 (1H, dd, J = 11,7, 8,3 Hz), 5,05 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,0 Hz), 3,43 (1H, br s), 2,18 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 5,9 Hz).; LC/MS RT 1,96 phút, m/z $[M-H]^-$ 532,534
327		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,80 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,50-7,47 (2H, m), 7,36-7,33 (5H, m), 7,02 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 6,93 (1H, d, J = 1,5 Hz), 6,81 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 5,41 (1H, d, J = 10,5 Hz), 4,82 (1H, t, J = 10,5 Hz), 3,97 (3H, s), 3,42 (1H, br s), 2,51 (3H, s), 1,57-1,54 (3H, m).; LC/MS RT 2,06 phút, m/z $[M-H]^-$ 554,556
328		1H NMR (CD3OD) δ: 8,34 (1H, br s), 7,76-7,65 (1H, m), 7,25-7,22 (1H, m), 7,17-7,09 (1H, m), 6,90-6,85 (1H, m), 4,79-4,70 (2H, m), 4,59-4,51 (2H, m), 4,41-4,26 (2H, m), 3,72-3,66 (1H, m), 2,38-2,37 (6H, m), 2,33-2,23 (2H, m), 1,86 (3H, d, J = 28,2 Hz).; LC/MS RT 1,39 phút, m/z $[M-H]^-$ 543,545
329		1H NMR (CD3OD) δ: 7,68-7,79 (m, 1H), 7,42-7,46 (m, 1H), 7,12-7,20 (m, 1H), 6,79-6,88 (m, 1H), 4,71-4,82 (m, 1H), 4,54-4,65 (m, 1H), 4,25-4,46 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,32-2,38 (m, 2H), 1,89-1,94 (m, 3H), 1,51-1,56 (m, 3H); LC/MS RT 1,39 phút, m/z $[M-H]^-$ 587,589
330A		LC/MS RT 1,37 phút, m/z $[M-H]^-$ 543,545

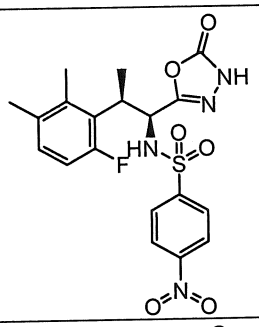
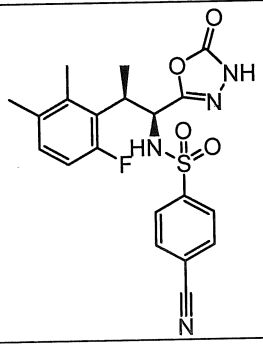
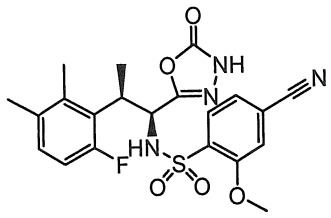
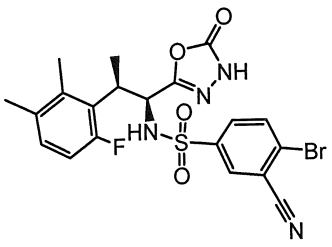
Bảng 18-70

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
330B		LC/MS RT 1,37 phút, m/z $[M-H]^-$ 543,545
331		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,54 (2H, s), 8,42 (1H, s), 8,32-8,30 (1H, m), 7,75 (1H, d, J = 8,1 Hz), 6,96-6,88 (2H, m), 6,67 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,30 (1H, s), 6,10 (1H, s), 4,97 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,48 (1H, s), 2,16 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,5 phút, m/z $[M-H]^-$ 515
332		1H NMR (CD3OD) δ: 7,68-7,79 (m, 3H), 6,97 (dd, J=8,5, 5,7 Hz, 1H), 6,71 (dd, J=11,7, 8,5 Hz, 1H), 4,89-5,02 (m, 1H), 3,58-3,65 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,47 (d, J=7,3 Hz, 3H); LC/MS RT 1,75 phút, m/z $[M-H]^-$ 541,543
333		1H NMR (CD3OD) δ: 7,73 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,39 (d, J=8,6 Hz, 1H), 6,81-6,99 (m, 3H), 4,15 (d, J=6,2 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,38-3,43 (m, 1H), 2,75-2,92 (m, 4H), 1,92-2,13 (m, 2H), 1,27 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,95 phút, m/z $[M-H]^-$ 540,542
334		LC/MS RT 1,89 phút, m/z $[M-H]^-$ 506,508

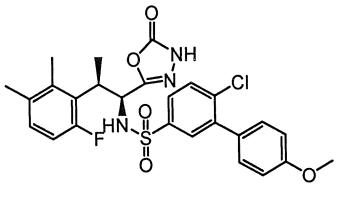
Bảng 18-71

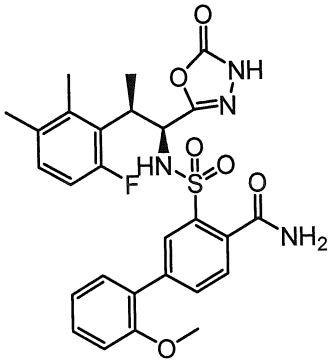
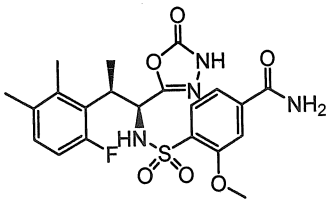
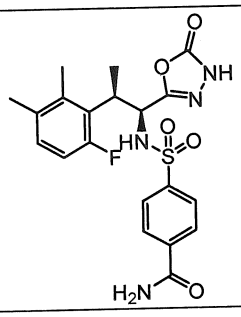
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
335		1H NMR (CD3OD) δ: 7,65-7,74 (m, 2H), 7,57-7,64 (m, 1H), 7,50 (d, J=3,3 Hz, 1H), 6,98-7,18 (m, 2H), 6,79-6,84 (m, 1H), 3,99 (d, J=9,9 Hz, 1H), 3,40-3,50 (m 1H), 2,70-2,86 (m, 1H), 2,57-2,66 (m, 1H), 2,32-2,51 (m, 2H), 1,82 (s, 3H), 1,45-1,54 (m, 2H), 1,44 (s, 3H), 1,26 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 2,11 phút, m/z $[M-H]^-$ 534,536
336		1H NMR (CD3OD) δ: 8,02 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J=8,8 Hz, 1H), 6,97-6,99 (m, 3H), 6,88-6,90 (m, 1H), 4,31 (d, J=10,3 Hz, 1H), 3,34-3,46 (m, 1H), 2,71-2,97 (m, 4H), 2,14 (s, 6H), 1,93-2,02 (m, 2H), 1,40 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,87 phút, m/z $[M-H]^-$ 506,508
337		1H NMR (CD3OD) : 7,93 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J=8,8, 2,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J=2,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, J=8,1, 5,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J=11,9, 8,6 Hz, 1H), 5,58 (dd, J=11,7, 1,8 Hz, 1H), 3,76-3,90 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,33 (d, J=7,0 Hz, 3H); LC/MS RT 1,64 phút, m/z $[M-H]^-$ 495,497
338		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,15 (1H, s), 7,86 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,52 (1H, dd, J = 8,4, 1,5 Hz), 7,48-7,47 (1H, m), 6,94 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 6,69 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,33 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,50-3,45 (1H, m), 2,18 (6H, s), 1,47 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,95 phút, m/ [M-H]-566,568
339		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,97 (1H, s), 7,64-7,61 (1H, m), 7,40 (1H, dd, J = 8,8, 5,1 Hz), 6,96 (1H, dd, J = 8,1, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 5,40 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,89 (1H, t, J = 9,3 Hz), 3,52-3,47 (1H, m), 2,19 (6H, s), 1,48 (3H, d, J = 7,3 Hz).; LC/MS RT 1,86 phút, m/ [M-H]-519,521

Bảng 18-72

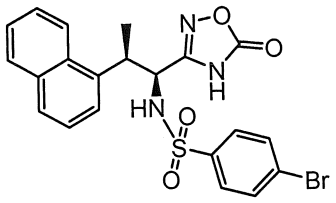
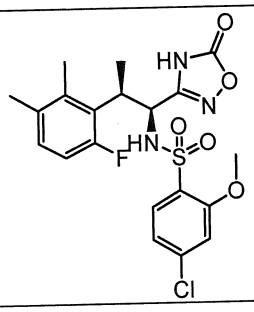
Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
340		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,31-8,28 (2H, m), 8,13 (1H, s), 8,02-7,98 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,32-5,29 (1H, m), 4,87 (1H, t, J = 9,9 Hz), 3,48-3,44 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,16 (3H, s), 1,43 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,73 phút, m/ [M-H]-449
341		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,42 (1H, s), 7,94-7,92 (2H, m), 7,77-7,75 (2H, m), 6,95 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,70 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,45 (1H, d, J = 9,5 Hz), 4,84 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,48-3,42 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,67 phút, m/ [M-H]-429
342		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,62 (1H, br s), 7,98 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,33 (1H, dd, J = 8,1, 1,1 Hz), 7,20 (1H, d, J = 1,1 Hz), 6,93 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,55 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,84 (1H, t, J = 10,6 Hz), 4,01 (3H, s), 3,43 (1H, br s), 2,17 (6H, s), 1,52 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,71 phút, m/ [M-H]-459,461
343		1H-NMR (CD3OD) δ: 8,25 (1H, s), 8,09 (1H, d, J = 2,2 Hz), 7,95-7,86 (2H, m), 7,00-6,96 (1H, m), 6,72 (1H, dd, J = 11,5, 8,2 Hz), 4,74 (1H, d, J = 11,4 Hz), 3,57-3,54 (1H, m), 2,18 (3H, s), 2,17 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,78 phút, m/ [M-H]-507,509

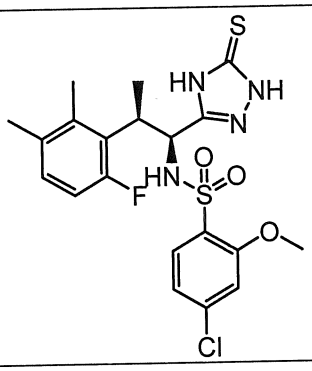
Bảng 18-73

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
344		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,98 (1H, s), 7,77 (1H, d, J = 2,6 Hz), 7,65 (1H, dd, J = 8,4, 2,6 Hz), 7,52 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36-7,34 (2H, m), 6,99-6,92 (4H, m), 6,70 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,11 (1H, d, J = 10,0 Hz), 4,85 (1H, t, J = 10,1 Hz), 3,85 (3H, s), 3,43-3,41 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,45 (3H, d, J = 6,2 Hz).; LC/MS RT 1,97 phút, m/ [M-H]-544,546

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
345		1H-NMR (CDCl3) δ: 8,08 (1H, d, J = 1,8 Hz), 7,71 (2H, dd, J = 7,9, 1,6 Hz), 7,60 (1H, d, J = 8,1 Hz), 7,39-7,35 (1H, m), 7,28-7,26 (2H, m), 7,19 (1H, d, J = 10,3 Hz), 7,07-7,03 (1H, m), 7,00-6,98 (1H, m), 6,89 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,67 (1H, dd, J = 11,4, 8,4 Hz), 6,06 (1H, s), 5,90 (1H, s), 4,95 (1H, t, J = 10,6 Hz), 3,85 (3H, s), 3,46-3,44 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,50 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,8 phút, m/ [M-H]-553,555
346		1H-NMR (CDCl3) δ: 10,58 (1H, s), 7,93 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,36-7,34 (2H, m), 6,91 (1H, dd, J = 8,2, 5,7 Hz), 6,68 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 6,44 (2H, s), 5,56 (1H, d, J = 10,3 Hz), 4,84 (1H, t, J = 11,0 Hz), 4,02 (3H, s), 3,42 (1H, br s), 2,17-2,16 (6H, m), 1,56 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,51 phút, m/ [M-H]-477
347		1H-NMR (CD3OD) δ: 7,96-7,93 (2H, m), 7,86-7,83 (2H, m), 6,96 (1H, dd, J = 8,4, 5,9 Hz), 6,71 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 4,74 (1H, d, J = 11,0 Hz), 3,57-3,53 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,15 (3H, s), 1,42 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,46 phút, m/ [M-H]-447

Bảng 18-74

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
348		LC/MS RT phút, m/ [M-H]-486,488
349		1H-NMR (CDCl3) δ: 7,80 (1H, d, J = 8,4 Hz), 7,05 (1H, dd, J = 8,4, 1,8 Hz), 6,96-6,93 (2H, m), 6,68 (1H, dd, J = 11,7, 8,4 Hz), 5,96 (1H, d, J = 9,9 Hz), 4,78 (1H, t, J = 9,7 Hz), 3,91 (3H, s), 3,54-3,49 (1H, m), 2,17 (3H, s), 2,13 (3H, s), 2,49 (3H, d, J = 7,0 Hz).; LC/MS RT 1,77 phút, m/ [M-H]-468,470

Ví dụ	Công thức cấu trúc	Giá trị đặc tính vật lý
350		1H-NMR (CDCl3) δ: 11,70 (1H, s), 11,48 (1H, s), 7,75 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,92-6,89 (2H, m), 6,73-6,68 (1H, m), 6,62 (1H, d, J = 8,4 Hz), 6,16 (1H, d, J = 9,2 Hz), 4,89 (1H, t, J = 10,3 Hz), 3,85 (3H, s), 3,60-3,58 (1H, m), 2,16 (3H, s), 2,13 (3H, s), 1,47 (3H, d, J = 6,6 Hz).; LC/MS RT 1,6 phút, m/ [M-H]-483,485

Ví dụ thử nghiệm

Hợp chất theo sáng chế được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp thử nghiệm dưới đây.

Ví dụ thử nghiệm 1 Hiệu quả ức chế RNR ở người

Hoạt tính ức chế chống lại phản ứng khử ribonucleotit (dưới đây được đề cập đến là phản ứng RNR) của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng cách xác định sự tạo thành của deoxyxytidin diphosphat (dưới đây được đề cập đến là dCDP) từ xytidin diphosphat (dưới đây được đề cập đến là CDP) bằng phương pháp dưới đây.

Cấu trúc dưới phân tử M1 ở người và cấu trúc dưới phân tử M2 ở người (đột biến thiếu đầu tận cùng amino của axit amin 59), được ngưng tụ đuôi histidin ở đầu tận cùng amino, được biểu hiện quá mức trong Escherichia coli và được hòa tan sau khi thu, và protein M1 và M2 ở người được gắn đuôi histidin được tinh chế trên cột chelat hóa niken.

Để xác định hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm chống lại phản ứng RNR, phương pháp được mô tả trong tài liệu [CANCER RESEARCH 64, 1 - 6, 2004] được đề cập đến.

Đầu tiên, hợp chất thử nghiệm được pha loãng liên tục bằng DMSO. Kế tiếp, protein M1 ở người và protein M2 ở người được bổ sung vào dung dịch albumin chứa nước thu được từ huyết thanh thai bò 0,02%, dung dịch DMSO của hợp chất theo sáng chế hoặc dung dịch DMSO đối chứng (nồng độ cuối cùng của DMSO bằng 1%) được bổ sung, và hỗn hợp được để yên trong 20 phút. Sau đó, đệm phản ứng [đệm HEPES 50 mM (pH 7,2) ở nồng độ cuối cùng, magie axetat 4 mM ở nồng độ cuối cùng, kali clorua

100 mM ở nồng độ cuối cùng, dithiothreitol 6 mM ở nồng độ cuối cùng, adenosin triphosphat 2 mM ở nồng độ cuối cùng, nicotinamit adenin dinucleotit phosphat 0,24 mM ở nồng độ cuối cùng] và CDP 10 μM ở nồng độ cuối cùng được bổ sung và được ủ ở nhiệt độ 37°C trong 30 phút để thực hiện phản ứng RNR. Ngay sau khi phản ứng, phản ứng được làm ngừng bằng cách gia nhiệt ở nhiệt độ 100°C trong 15 phút, sau đó ly tâm ở 10.000 vòng/phút trong 10 phút. Sau khi ly tâm, một phần dịch nổi tạo thành (5 μL) được phân tích bằng sắc ký lỏng hiệu năng cao (Shimadzu Corporation, Prominence) bằng cách sử dụng Shim-pack XR-ODS (được sản xuất bởi Shimadzu GLC Co., 3,0 × 100 mm). Việc rửa giải được thực hiện ở bước sóng xác định bằng 265 nm ở tốc độ dòng bằng 0,5 mL / phút bằng gradien nồng độ 9 phút từ hỗn hợp có tỷ lệ 12:13 của pha động A (10 mM kali dihydro phosphat (pH 6,7), 10 mM tetrabutylamoni, 0,25% metanol) và pha động B (50 mM kali dihydro phosphat (pH 6,7), 5,6 mM tetrabutylamoni, 30% metanol) đến tỷ lệ hỗn hợp 2:3 để xác định cơ chất CDP (RT 5,9 phút) và sản phẩm phản ứng dCDP (RT 6,2 phút).

Hoạt tính ức chế của hợp chất thử nghiệm được xác định bằng phương trình dưới đây, và nồng độ của hợp chất thử nghiệm ức chế phản ứng RNR bằng 50% được thể hiện dưới dạng IC_{50} (μM) trong bảng từ 19-1 đến 19-3.

Công thức toán học 1

$$\text{Tỷ lệ ức chế (\%)} = \left[1 - \frac{\text{Lượng dCDP được tạo ra tại đó hợp chất thử nghiệm được bổ sung vào (pmol)}}{\text{Lượng dCDP được tạo ra của đối chứng (pmol)}}\right] \times 100$$

Kết quả là, rõ ràng từ bảng dưới đây là hợp chất theo sáng chế có hoạt động ức chế RNR tuyệt vời. Ngược lại, hợp chất của ví dụ so sánh 1 có IC_{50} bằng 43 μM, và thể hiện là hợp chất này không có hoạt tính ức chế chống lại RNR như được tìm thấy trong hợp chất ví dụ theo sáng chế.

Bảng 19-1

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)
1	0,06	39	0,04	100	0,30	152	0,71
3	0,30	40	0,13	101	0,13	153	0,11
4	0,38	41	0,10	102	0,14	155	0,13
5	0,14	42	0,20	103	0,41	156	0,08
6	0,11	43	0,08	104	0,84	157	0,10
7	0,45	46	0,84	105	0,16	158	0,45
9	0,60	48	0,60	106	0,27	159	0,16
10	0,14	49	0,80	107	0,24	161	0,28
11	0,18	50	0,85	108	0,43	162	0,74
12	0,17	52	0,77	109	0,06	164	0,33
13	0,14	60	0,99	110	0,96	165	0,83
14	0,25	67	0,70	111	0,27	167	0,08
15	0,10	71	0,24	112	0,15	169	0,19
16	0,13	76	0,20	113	0,06	171	0,47
17	0,50	81	0,28	114	0,06	172	0,82
18	0,13	83	0,14	115	0,18	173	0,13
19	0,19	84	0,36	116	0,07	174	0,35
20	0,26	85	0,84	117	0,03	176	0,81
21	0,24	86	0,40	118	0,34	178	0,17
22	0,34	87	0,84	119	0,45	179	0,28
23	0,74	88	0,15	120	0,43	181	0,66
25	0,15	89	0,42	123	0,11	182	0,41
26	0,16	90	0,16	124	0,09	183	0,32
27	0,55	91	0,23	129	0,10	184	0,22
28	0,50	92	0,20	137	0,59	185	0,60
30	0,15	93	0,10	142	0,21	186	0,09
31	0,10	94	0,11	144	0,17	188	0,64
32	0,79	95	0,14	145	0,44	189	0,55
35	0,13	96	0,10	146	0,26	192	0,44
36	0,11	97	0,24	147	0,27	193	0,09
37	0,14	98	0,64	148	0,10	194	0,36
38	0,19	99	0,29	151	0,41	195	0,18

Bảng 19-2

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (µM)
196	0,08	224A	0,09	247	0,41	283	0,15

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)
197	0,06	224B	0,10	248	0,27	284	0,56
198	0,06	225A	0,12	249	0,10	285	0,31
199	0,35	226A	0,05	250	0,02	286	0,07
200A	0,03	226B	0,07	251	0,25	287	0,05
200B	0,08	227A	0,05	252	0,06	288	0,06
201	0,17	227B	0,09	253	0,08	289	0,13
202	0,40	228A	0,08	254	0,07	290	0,84
203	0,18	228B	0,14	255	0,12	292	0,16
204	0,15	229A	0,06	256	0,42	294	0,11
205	0,08	229B	0,11	257	0,10	295	0,79
206A	0,15	230A	0,12	258	0,14	298	0,30
207A	0,13	230B	0,05	259	0,10	299	0,94
207B	0,09	231	0,65	260	0,36	300	0,34
208A	0,10	232	0,23	261	0,09	301	0,29
208B	0,06	233	0,13	262	0,13	302	0,49
209A	0,10	234A	0,31	263	0,07	303	0,16
209B	0,18	235A	0,08	264	0,06	304	0,16
210	0,18	235B	0,07	265	0,26	305	0,24
211A	0,12	236	0,38	266	0,85	306	0,09
212	0,11	237A	0,29	269	0,51	308	0,18
213	0,50	238A	0,11	270	0,73	310	0,17
214	0,99	239A	0,20	271	0,23	311	0,22
215	0,19	240	0,91	272	0,66	312	0,22
216	0,20	241	0,14	273	0,13	313	0,34
217	0,96	242	0,23	274	0,44	314	0,26
219	0,27	243A	0,07	275	0,10	315	0,19
220A	0,06	243B	0,10	277	0,37	317	0,28
220B	0,08	244A	0,09	278	0,13	318	0,54
222A	0,08	244B	0,22	280	0,42	319	0,28
222B	0,06	245	0,04	281	0,76	320	0,60
223	0,79	246	0,50	282	0,91	322	0,22

Bảng 19-3

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)
323	0,42	338	0,10				
324	0,17	339	0,51				

Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Hoạt tính ức chế enzym RNR IC_{50} (μM)
325	0,22	340	0,27				
328	0,11	341	0,41				
329	0,06	342	0,09				
330A	0,12	343	0,64				
330B	0,46	344	0,72				
331	0,09	345	0,25				
332	0,13	346	0,42				
333	0,31	349	0,25				
334	0,83	350	0,46				
337	0,08						

Ví dụ thử nghiệm 2 Hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào đối với dòng tế bào ung thư vú ở người

Các tế bào HCC 1806 dòng tế bào ung thư vú thu được ở người được cấy chuyển hàng ngày ở mật độ tế bào không vượt quá 80% trong môi trường được phát triển bởi Viện tưởng niệm công viên Roswell (Roswell Park Memorial Institute) (RPMI-1640) được khuyến nghị bởi ATCC chứa huyết thanh thai bò 10% (FBS). Để bắt đầu kiểm tra hoạt tính ức chế sự tăng sinh tế bào, các tế bào HCC 1806 được tạo huyền phù trong môi trường ở trên, sau khi thấy 180 μL trong từng lỗ của tấm đáy bằng 96 lỗ sao cho số tế bào mỗi lỗ bằng 2.000, các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong 1 ngày trong tủ ủ chứa khí cacbon dioxit 5%. Trong ngày kế tiếp, hợp chất thử nghiệm được hòa tan trong DMSO, và 20 μL dung dịch phụ gia dược chất được pha loãng liên tục bằng nước cất đến 10 lần nồng độ cuối cùng được bổ sung vào mỗi lỗ của tấm nuôi cấy của các tế bào, và các tế bào được nuôi cấy ở nhiệt độ 37°C trong 72 giờ trong tủ ủ chứa khí cacbon dioxit 5%. Sau khi nuôi cấy trong 72 giờ, 20 μL glutaraldehyt được bổ sung vào từng lỗ và được để yên trong 30 phút, sau đó tấm này được rửa 10 lần bằng nước và được để khô. 100 μL dung dịch nhuộm (tím tinh thể 0,05% trong dung dịch metanol 20%) được bổ sung vào từng lỗ và được để yên trong 30 phút, sau đó tấm này được rửa 10 lần bằng nước và được để khô. 100 μL dung dịch chiết (NaH_2PO_4 0,1 N:etanol 100% = 1:1) được bổ sung vào từng lỗ và được trộn, và hỗn hợp được xác định ở bước sóng 540 nm bằng cách sử dụng bộ đọc tấm (MTP-450 được sản xuất bởi Corona Electric Co., Ltd.). Tỷ lệ

ức chế sinh trưởng được tính toán từ công thức dưới đây, và nồng độ (IC_{50} (μM)) của hợp chất thử nghiệm ức chế 50% được xác định. Các kết quả được thể hiện trong bảng 20.

Tỷ lệ ức chế sinh trưởng (%) = {(C-B) - (T-B)} / (C-B) × 100

T: Sự hấp thụ của lỗ được bổ sung hợp chất thử nghiệm

C: Sự hấp thụ của lỗ không được bổ sung hợp chất thử nghiệm

B: Sự hấp thụ của lỗ không được bổ sung huyền phù tế bào

Kết quả là, rõ ràng từ bảng dưới đây, chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế sinh trưởng chống lại các tế bào ung thư.

Bảng 20

Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)
1	0,16	113	0,60	216	0,67	257	0,20
5	0,20	114	0,37	220A	0,37	258	0,58
6	0,29	116	0,32	220B	0,50	259	0,35
10	0,56	117	0,31	222A	0,06	261	0,72
11	0,64	123	0,17	222B	0,67	262	0,17
12	0,50	129	0,08	224A	0,10	264	0,76
13	0,31	144	0,96	224B	0,77	273	0,81
14	0,56	146	0,83	225A	0,60	275	0,37
15	0,40	147	0,65	226A	0,08	278	0,59
18	0,58	148	0,40	226B	0,30	288	0,15
19	0,94	153	0,91	227A	0,19	289	0,60
25	0,59	156	0,87	228A	0,14	292	0,75
26	0,98	157	0,37	229A	0,31	294	0,39
30	0,80	167	0,14	230A	0,29	303	0,99
35	0,67	186	0,64	230B	0,78	304	0,94
37	0,82	193	0,11	232	0,33	308	0,87
39	0,23	196	0,32	233	0,28	310	0,35
40	0,59	197	0,41	234A	0,57	311	0,52
41	0,40	198	0,05	235A	0,13	312	0,87
43	0,28	200A	0,05	235B	0,40	315	0,93
71	0,79	200B	0,46	238A	0,44	328	0,41
76	0,44	203	0,81	239A	0,72	329	0,24
83	0,50	204	0,15	241	0,49	330A	0,24

Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)	Ví dụ số	Sự ức chế sinh trưởng tế bào IC_{50} (μM)
91	0,98	205	0,25	243A	0,29	337	0,30
93	0,28	206A	0,57	243B	0,70		
94	0,48	207A	0,07	244A	0,72		
95	0,14	207B	0,25	245	0,15		
96	0,95	208A	0,33	249	0,14		
100	0,39	208B	0,05	250	0,12		
101	0,81	209A	0,06	252	0,74		
102	0,66	209B	0,82	253	0,23		
106	0,38	211A	0,85	254	0,25		
109	0,40	212	0,26	255	0,48		

Ví dụ thử nghiệm 3 Hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào đối với các dòng tế bào ung thư thu được từ ung thư ở người

Theo phương pháp của ví dụ thử nghiệm 2, hiệu quả ức chế tăng sinh tế bào đối với các dòng tế bào ung thư khác nhau như được mô tả trong bảng 21 được đánh giá.

Kết quả là, rõ ràng từ bảng dưới đây, chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế có hoạt tính ức chế sinh trưởng chống lại các loại tế bào ung thư khác nhau thu được từ người.

Bảng 21

Dòng tế bào	NUGC-3	NCI-H460	CFPAC-1	A673	GB-1	HLE	MSTO-211H	DU145
Loại caxinom	Ung thư dạ dày	Ung thư phổi	Ung thư tụy	Sacôm Ewing	U nguyên bào xốp	Ung thư gan	U trung biểu mô	Ung thư tuyến tiền liệt
Môi trường nuôi cấy	RPMI-1640 + 10 % FBS	RPMI-1640 được khuyến nghị bởi ATCC + 10 % FBS	IMDM + 10 % FBS	DMEM + 10 % FBS	DMEM + 10 % FBS	DMEM + 10 % FBS	RPMI-1640 được khuyến nghị bởi ATCC + 10 % FBS	EMEM + 0,1 mM axit amin không thiết yếu + 1 mM natri pyruvat + 10 % FBS
Số tế bào (tế bào/lỗ)	2000	1000	2000	2000	3000	3000	6000	5000
Ví dụ 5	1,22	0,73	0,94	1,09	1,57	0,79	0,70	1,04
Ví dụ 235A	0,71	0,35	0,35	0,61	1,12	0,42	0,39	0,53
Ví dụ 11	3,11	1,50	1,71	2,56	5,22	1,74	1,54	1,84
Ví dụ 1	1,12	0,57	0,54	0,92	1,56	0,56	0,65	0,73
Ví dụ 14	2,83	1,35	1,42	1,85	4,60	1,30	1,58	2,22
Ví dụ 209A	0,40	0,25	0,33	0,32	0,64	0,26	0,32	0,31
Ví dụ 222A	0,36	0,18	0,23	0,25	0,46	0,20	0,27	0,26
Ví dụ 200A	0,27	0,13	0,17	0,18	0,37	0,14	0,17	0,17
Ví dụ 228A	0,51	0,31	0,36	0,40	0,85	0,29	0,37	0,34

Dòng tế bào	A2780	ACHN	HCT116	RPMI7932	NCI-H2228	NCI-H2170
Loại caxinom	Ung thư buồng trứng	Ung thư thận	Ung thư trực tràng-ruột kết	U hắc sắc tố	Ung thư phổi	Ung thư phổi
Môi trường nuôi cấy	RPMI-1640 + 10% FBS	EMEM + 10 % FBS	McCoy's 5A + 10 % FBS	RPMI-1640 + 10 % FBS	RPMI-1640 được khuyến nghị bởi ATCC + 10 % FBS	RPMI-1640 được khuyến nghị bởi ATCC + 10 % FBS
Số tế bào (tế bào/lỗ)	2000	2000	1000	4000	5000	5000
Ví dụ 5	0,83	0,75	0,91	2,67	1,27	1,89
Ví dụ 235A	0,40	0,38	0,48	1,23	0,88	1,10
Ví dụ 11	2,08	1,50	2,30	4,74	3,21	3,90
Ví dụ 1	0,63	0,68	0,75	1,74	1,35	1,41
Ví dụ 14	1,71	0,98	2,20	3,21	3,53	4,18
Ví dụ 209A	0,30	0,22	0,28	0,72	0,73	0,57
Ví dụ 222A	0,19	0,17	0,27	0,51	0,48	0,52
Ví dụ 200A	0,13	0,13	0,22	0,43	0,50	0,49
Ví dụ 228A	0,38	0,32	0,38	0,65	0,74	0,88

Ví dụ thử nghiệm 4 Đánh giá hiệu quả chống khối u sử dụng mô hình cấy dưới da dòng tế bào ung thư máu thu được từ người (MV-4-11) (In vivo)

Dòng tế bào ung thư máu thu được từ người MV-4-11 được cấy dưới da vào chuột trụi lông, và ở thời điểm khi thể tích khối u trên chuột trụi lông mà trên đó khối u được ghép vào đạt đến khoảng 100 đến 300 mm^3, thì bốn con chuột được chia vào từng nhóm bằng cách phân ngẫu nhiên sao cho thể tích trung bình của khối u của từng nhóm là đồng đều (ngày 0), và hợp chất theo sáng chế được dùng qua đường miệng hàng ngày 100 mg / kg / ngày một lần mỗi ngày trong 14 ngày.

Để so sánh sự chuyển tiếp theo thời gian của sự tăng sinh khối u đối với việc dùng từng hợp chất thử nghiệm, thiết lập thể tích khối u tương đối (relative tumor volume - RTV) trên thể tích khối u ở thời điểm tạo nhóm là 1 khi tốc độ tăng sinh khối u được tính toán theo công thức dưới đây, và sự chuyển tiếp giá trị trung bình của RTV của từng cá thể được thể hiện trên các hình vẽ từ Fig.1 đến Fig.4.

RTV = (thể tích khối u ở ngày đo thể tích khối u) / (thể tích khối u ở thời điểm tạo nhóm)

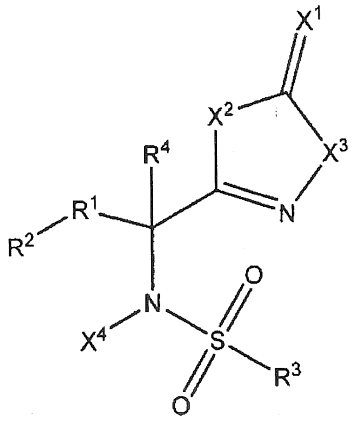
Giá trị RTV trung bình của nhóm dùng hợp chất theo sáng chế vào ngày đánh giá cuối cùng là nhỏ hơn giá trị RTV trung bình của nhóm đối chứng, và khi sai khác có ý nghĩa thống kê (kiểm định Student-t) được thể hiện, thì hợp chất theo sáng chế được xác định là có hiệu quả đáng kể, và sai khác có ý nghĩa thống kê được đánh dấu bằng * trên hình vẽ (*: $p < 0,05$).

Kết quả chỉ ra rằng hợp chất theo sáng chế thể hiện hiệu quả chống khối u đáng kể.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất được thể hiện bằng công thức (I) dưới đây:

Công thức 1



(I)

trong đó X^1 là nguyên tử oxy hoặc nguyên tử lưu huỳnh;

X^2 là nguyên tử oxy hoặc -NH-;

X^3 là -NH- hoặc nguyên tử oxy;

X^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})-$ hoặc $-C(=CH_2)-$;

R^{11} và R^{12} là giống hoặc khác nhau và là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, hoặc nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl, theo cách khác có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà R^{11} và R^{12} được gắn vào để tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon;

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có 9 hoặc 10 cạnh,

trong đó R^2 có thể có các phần tử thế, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể có các phần tử thế,

R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 5 đến 10 cạnh,

trong đó R^3 có thể có các phần tử thế, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể có các phần tử thế; và

R^4 là nguyên tử hydro hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

(với điều kiện X^1 là nguyên tử oxy khi X^2 là nguyên tử oxy, X^3 là -NH-, X^4 là nguyên tử hydro, R^1 là $-CH_2-$, R^2 là nhóm phenyl, R^3 là nhóm 4-metylphenyl, và R^4 là nguyên tử hydro)

hoặc muối của nó.

2. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm 1, trong đó trong công thức (I):

R^{11} là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^{12} là nguyên tử hydro, nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl; hoặc

R^{11} và R^{12} có thể cùng với các nguyên tử cacbon mà R^{11} và R^{12} liên kết để tạo ra vòng hydrocacbon no có từ 3 đến 8 nguyên tử cacbon.

3. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm 1 hoặc 2, trong đó trong công thức (I), X^1 là nguyên tử oxy.

4. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 3, trong đó trong công thức (I), X^2 là nguyên tử oxy.

5. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 4, trong đó trong công thức (I), X^3 là -NH-.

6. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 5, trong đó trong công thức (I), X^4 là nguyên tử hydro.

7. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 6, trong đó trong công thức (I), R^1 là -C (R^{11})(R^{12})- (trong đó R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro).

8. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 7, trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 9 đến 10 cạnh, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể được thế bằng Rz;

R^{21} là: nguyên tử halogen; nhóm amino cacbonyl; nhóm xyano; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng Rx; nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rx; nhóm C2-C6 alkynyl tùy ý được thế bằng Rx; nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng Ry; hoặc nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rz;

Rx là nguyên tử halogen hoặc nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm;

Ry là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkoxy;

Rz là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, hoặc nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ.

9. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn có từ 5 đến 10 cạnh, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng dị vòng hoặc vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần có từ 4 đến 8 cạnh, một trong số đó có thể được thế bằng Rc;

R^{31} là: nguyên tử halogen; nhóm xyano; nhóm nitro; nhóm carboxyl; nhóm thioamit; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng Ra; nhóm amino tùy ý được thế bằng Ra; nhóm C3-C6 xycloalkyl tùy ý được thế bằng Rb; nhóm C1-C6 alkoxy tùy ý được thế bằng Rb; nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl; nhóm C1-C14 axyl tùy ý được thế bằng Rb; nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm tùy ý được thế bằng Rb; nhóm dị vòng chưa no có từ 5 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng Rc; nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re; hoặc $-S(=O)_2Rf$;

Ra là nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy;

Rb là nguyên tử halogen, nhóm amino, hoặc nhóm C1-C6 alkoxy;

Rc là: nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm amino; nhóm oxo; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy; hoặc nhóm C7-C13 aralkyloxy;

Rd và Re là giống hoặc khác nhau và là: nguyên tử hydro; nhóm hydroxy; nhóm C7-C13 aralkyloxy; hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; theo cách khác kết hợp với nguyên tử nitơ liền kề với Rd và Re để tạo ra nhóm vòng dị vòng no hoặc chưa no có từ 4 đến 10 cạnh tùy ý được thế bằng nhóm amino, nhóm vòng dị vòng spiro, hoặc nhóm vòng dị vòng có cầu; và

Rf là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh.

10. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 9, trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm hoặc nhóm vòng dị vòng chưa no hoàn toàn hai vòng có từ 9 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc

chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl) hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm amino cacbonyl, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C2-C6 alkynyl (tùy ý được thế bằng nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, nhóm dị vòng no chứa nitơ, và nhóm cacbonyl dị vòng no chứa nitơ).

11. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 10, trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm phenyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm C1-C6 alkoxy), hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C3-C6 xycloalkyl, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm morpholino, nhóm piperidinyl và nhóm morpholinocacbonyl).

12. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, trong đó trong công thức (I):

R^2 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl).

13. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 12, trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm, hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, và khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm: nguyên tử halogen; nhóm hydroxyl; nhóm amino; nhóm oxo; nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxyl; và nhóm C7-C13 aralkyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy và nhóm C7-C13 aralkyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm

nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C14 axyl), nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C14 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm amino và nhóm C1-C6 alkoxy), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm oxo và nhóm C1-C6 alkyl), nhóm amino cacbonyl tùy ý được thế bằng Rd và Re (trong đó Rd và Re là giống hoặc khác nhau, và là nguyên tử hydro, nhóm hydroxy, nhóm C7-C13 aralkyloxy, hoặc nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, theo cách khác kết hợp với nguyên tử nitơ liền kề để tạo ra: nhóm dị vòng no hoặc chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 4 đến 10 cạnh, tùy ý được thế bằng nhóm amino, có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh, và nguyên tử oxy; nhóm dị vòng spiro; hoặc nhóm dị vòng có cầu), hoặc $-S(=O)_2Rf$ (trong đó Rf là nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng no có từ 4 đến 10 cạnh).

14. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 13, trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm hoặc nhóm dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, trong đó R^3 có thể được thế bằng R^{31}, khi R^3 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì R^3 có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axylamino, và nhóm C1-C14 axyloxy), hoặc vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 8 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn

từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen; nhóm hydroxy; nhóm amino; nhóm oxo; và nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy; nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl; nhóm C1-C14 axylamino; nhóm C1-C14 axyloxy);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm xyano, nhóm nitro, nhóm carboxyl, nhóm thioamit, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm hydroxy, nhóm C1-C14 axyl, nhóm C1-C14 axyloxy, nhóm C2-C6 alkynyl, và nhóm C1-C6 alkoxy C1-C6 alkoxy), nhóm amino (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C14 axyl), nhóm C3-C6 xycloalkyl (tùy ý được thế bằng nhóm amino), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm C1-C14 axyl (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm amino và nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng hoặc hai vòng có từ 5 đến 10 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm C1-C6 alkyl và nhóm oxo), nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm hydroxyamino cacbonyl, nhóm (C7-C13 aralkyl)oxyaminocacbonyl, nhóm aminocacbonyl vòng, nhóm aminosulfonyl, nhóm C1-C6 alkylsulfonyl , hoặc nhóm piperidinosulfonyl.

15. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 14, trong đó trong công thức (I):

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (trong đó nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen

hóa, nhóm C1-C14 axyl amino và nhóm C1-C14 axyloxy)), theo cách khác là vòng dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl, nhóm morpholin-4-ylcacbonyl, nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl và nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-cacbonyl),

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm hydroxyamino cacbonyl.

16. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 15, trong đó trong công thức (I):

X^1 là nguyên tử oxy,

X^2 là nguyên tử oxy,

X^3 là -NH-,

X^4 là nguyên tử hydro,

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})-$ (trong đó R^{11} là nhóm C1-C6 alkyl, và R^{12} là nguyên tử hydro), và

R^2 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl); và

R^{21} là nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl, hoặc nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử nitơ (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl);

R^3 là nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm (trong đó nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm C6-C10 hydrocacbon thơm có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết để tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có từ 4 đến 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy, nhóm amino, nhóm oxo, nhóm C1-C6 alkyl, nhóm C1-C6 alkyl halogen hóa; nhóm C1-C14 axyl amino và nhóm C1-C14 axyloxy)), theo cách khác là vòng dị vòng chưa no hoàn toàn đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 3 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen, nhóm C1-C6 alkyl tùy ý được thế bằng nhóm hydroxy, nhóm C1-C6 alkoxy, nhóm C2-C7 alkoxycacbonyl, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl, nhóm morpholin-4-ylcacbonyl, nhóm 2-oxa-7-azaspiro[3.5]nonan-7-cacbonyl, nhóm 3-oxa-8-azabixyclo[3.2.1]octan-8-cacbonyl và nhóm 8-oxa-3-azabixyclo[3.2.1]octan-3-cacbonyl),

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nguyên tử halogen và nhóm hydroxy), nhóm C1-C6 alkoxy (tùy ý được thế bằng nguyên tử halogen), nhóm dị vòng chưa no đơn vòng có 5 hoặc 6 cạnh có từ 1 đến 4 nguyên tử khác loại được chọn từ nguyên tử nitơ, nguyên tử lưu huỳnh và nguyên tử oxy, nhóm -$CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl) aminocacbonyl, hoặc nhóm hydroxyamino cacbonyl,

R^4 là nguyên tử hydro.

17. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 16, trong đó trong công thức (I):

X^1 là nguyên tử oxy,

X^2 là nguyên tử oxy,

X^3 là -NH-,

X^4 là nguyên tử hydro,

R^1 là $-C(R^{11})(R^{12})-$ (trong đó R^{11} là nhóm metyl, và R^{12} là nguyên tử hydro), và

R^2 là nhóm phenyl, hoặc nhóm naphtyl, trong đó R^2 có thể được thế bằng R^{21}, và khi R^2 có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng hydrocacbon thơm, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết, để tạo ra vòng hydrocacbon no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 5 hoặc 6 nguyên tử cacbon (tùy ý được thế bằng nhóm C1-C6 alkyl); và

R^{21} là nguyên tử halogen hoặc nhóm C1-C6 alkyl;

R^3 là nhóm phenyl (trong đó nhóm phenyl này có thể được thế bằng R^{31}, và khi nhóm phenyl có hai phần tử thế trên các nguyên tử cacbon liền kề nhau trên vòng benzen, thì các phần tử thế này có thể được ngưng tụ cùng với các nguyên tử cacbon mà các phần tử thế này liên kết, để tạo ra vòng dị vòng no hoặc chưa no một phần đơn vòng có 6 cạnh có 1 hoặc 2 nguyên tử oxy (tùy ý được thế bằng nhóm được chọn từ nhóm bao gồm nhóm hydroxy và nhóm C1-C6 alkyl)), hoặc nhóm pyridyl (tùy ý được thế bằng nhóm $-CONH_2$, nhóm (mono- hoặc di-C1-C6 alkyl)aminocacbonyl, hoặc nhóm pyrolidin-1-ylcacbonyl);

R^{31} là nguyên tử halogen, nhóm amino, nhóm C1-C6 alkyl hoặc nhóm $-CONH_2$;

R^4 là nguyên tử hydro.

18. Hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 17, trong đó hợp chất này được chọn từ các hợp chất từ (1) đến (19) dưới đây:

(1) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(2) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(3) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(4) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(5) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(2-flonaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(6) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-etyl-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(7) 5-clo-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(8) 5-brom-2-(N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)benzamit

(9) 2-(N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-5-clo-benzamit

(10) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-6-(pyrolidin-1-cacbonyl)pyridin-2-sulfonamit

(11) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit

(12) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-chroman-8-sulfonamit

(13) N-((1S,2R)-2-(3-brom-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-5-clo-4-hydroxy-4-metyl-chroman-8-sulfonamit

(14) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(3-clo-6-flo-2-metylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxy-4-metyl-d3-chroman-8-sulfonamit

(15) 5-clo-N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-4-hydroxychroman-8-sulfonamit

(16) 3-clo-6-(N-((1S,2R)-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)sulfamoyl)-N,N-dimetylpicolinamit

(17) 4-amino-2-metoxy-N-((1S,2R)-2-(8-metylnaphtalen-1-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)benzensulfonamit

(18) 4-amino-N-((1S,2R)-2-(2,3-dihydro-1H-inden-4-yl)-1-(5-oxo-4,5-dihydro-1,3,4-oxadiazol-2-yl)propyl)-2-metoxybenzensulfonamit, và

(19) 5-clo-2-[[(1S,2R)-3,3,3-triđơterio-2-(6-flo-2,3-dimetylphenyl)-1-(2-oxo-3H-1,3,4-oxadiazol-5-yl)propyl]sulfamoyl]benzamit.

19. Chế phẩm ức chế ribonucleotit reductaza chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 làm thành phần hoạt tính.

20. Thuốc chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18.

21. Dược phẩm chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 và chất mang dược dụng.

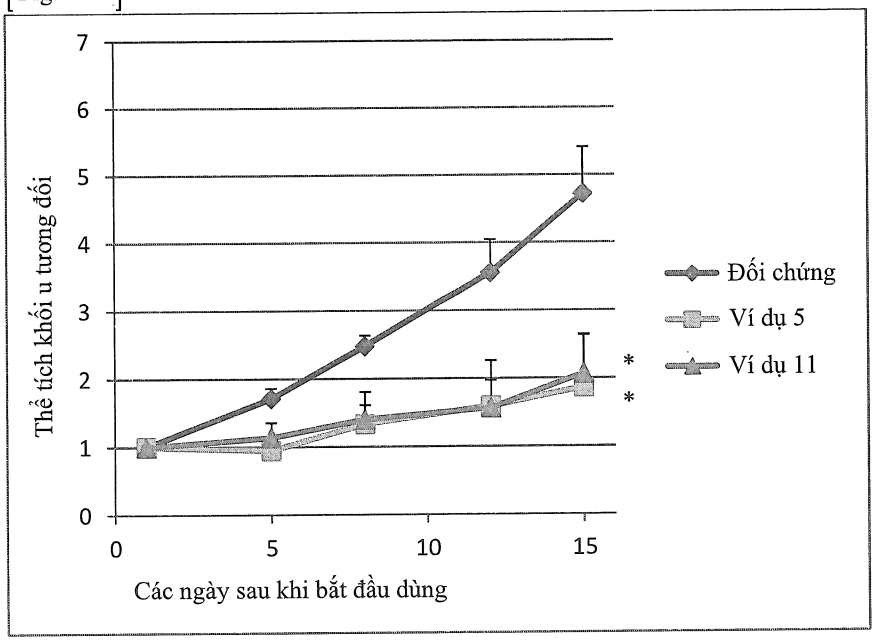
22. Chế phẩm chống khối u chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 làm thành phần hoạt tính.

23. Chế phẩm chống khối u dùng qua đường miệng chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18 làm thành phần hoạt tính.

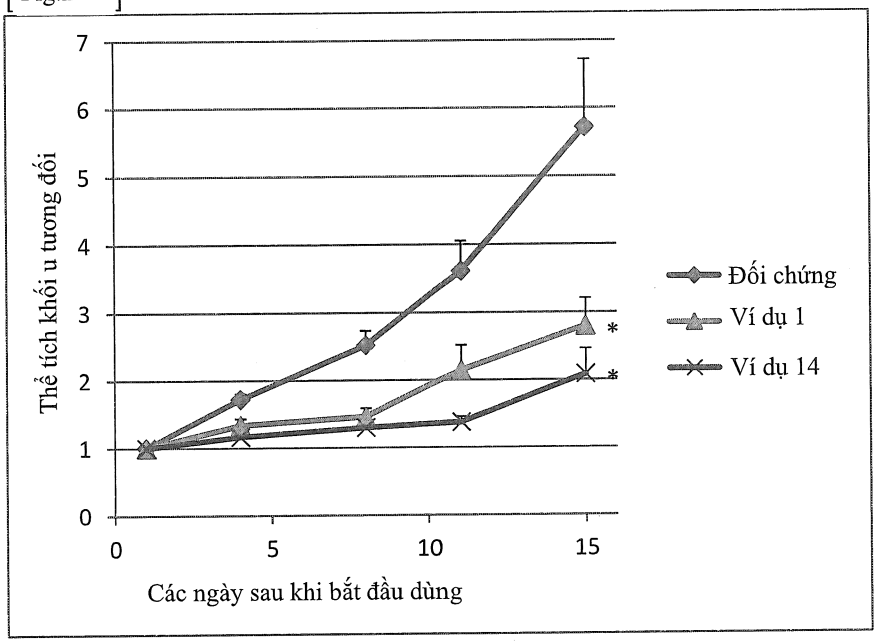
24. Dược phẩm dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị khối u chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18.

25. Dược phẩm dùng để ngăn ngừa và/hoặc điều trị khối u dùng qua đường miệng chứa hợp chất hoặc muối của hợp chất này theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 18.

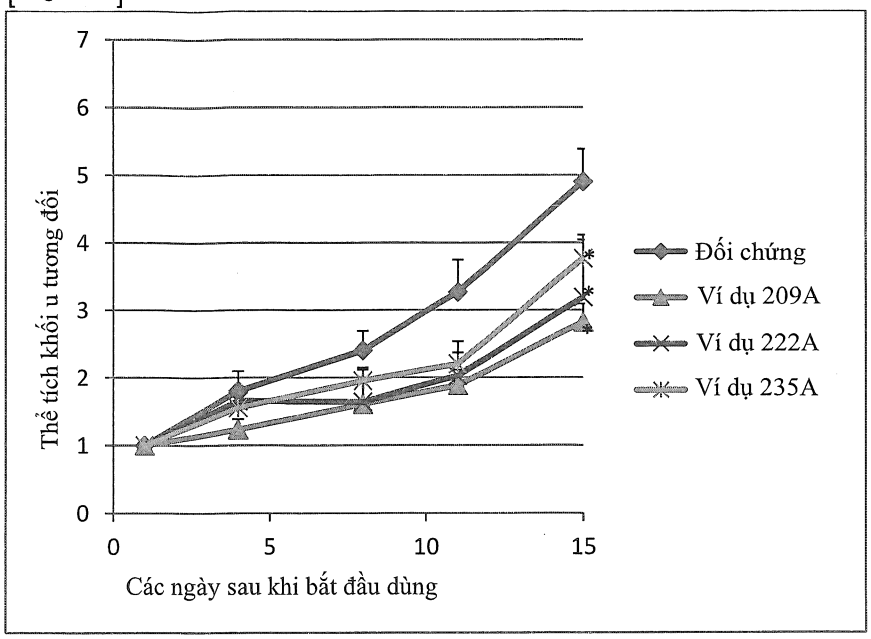
[Fig.1]


Thể tích khối u tương đối
7
6
5
4
3
2
1
0
0
5
10
15
Các ngày sau khi bắt đầu dùng
*
*
Đối chứng
Ví dụ 5
Ví dụ 11

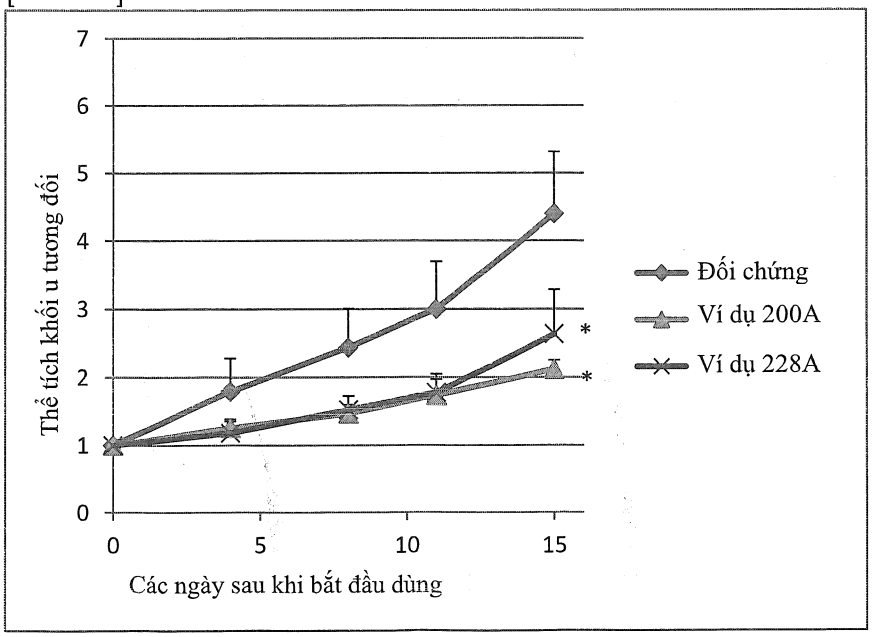
[Fig.2]


Thể tích khối u tương đối
7
6
5
4
3
2
1
0
0
5
10
15
Các ngày sau khi bắt đầu dùng
*
*
Đối chứng
Ví dụ 1
Ví dụ 14

[Fig.3]


Thể tích khối u tương đối
0
1
2
3
4
5
6
7
0
5
10
15
Các ngày sau khi bắt đầu dùng
Đối chứng
Ví dụ 209A
Ví dụ 222A
Ví dụ 235A
*
*
*

[Fig.4]


Thể tích khối u tương đối
0
1
2
3
4
5
6
7
0
5
10
15
Các ngày sau khi bắt đầu dùng
Đối chứng
Ví dụ 200A
Ví dụ 228A
*
*